# Саратовский научно-медицинский ЖУРНАЛ

2014
Том 10, № 1, приложение (фармакология)
Январь — март

# Saratov Journal of Medical Scientific Research

2014
Volume 10, № 1, supplement (pharmacology)
January—March

**УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА — САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН
В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ
ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА
В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ
И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ.
ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.

Журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук,
утвержденный Президиумом
Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки
Российской Федерации.

Журнал представлен
в Российском индексе научного цитирования,
Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open
Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus,
EBSCO, Open J-Gate и др.
(подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

**ISSN 1995-0039 (Print)**
**ISSN 2076-2518 (Online)**

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» — 41908

Адрес редакции:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 66-97-32, 66-97-27
Факс: (8452) 51-15-34
E-mail: ssmj@list.ru
Электронная версия журнала —
на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.

Отпечатано в типографии ООО «Правильный вывод».
Саратов, ул. Шелковичная, 186,
тел. 60-07-07, www.vsepravilno.ru
Подписано в печать 27.03.2014 г. Формат 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Гарнитура «Arial». Печать офсетная.
Усл. печ. л. 7,9. Уч.-изд. л. 7,89.
Тираж 500 экз. Заказ

© Саратовский научно-медицинский журнал, 2014

На обложке — фотография IV корпуса
Саратовского государственного медицинского университета
имени В.И. Разумовского.

# Саратовский научно-медицинский журнал

**2014. Том 10, № 1,**
**приложение (фармакология )**
**Январь — март**

**Saratov Journal of Medical Scientific Research**
2014
Volume 10, № 1, supplement
(pharmacology)
January—March

Главный редактор
*П.В. Глыбочко,* чл.-кор. РАМН,
*В.М. Попков, д-р мед. наук*

Зам. главного редактора
*Ю.В. Черненков,* профессор

Ответственный секретарь
*О.А. Фомкина,* канд. мед. наук

Редакционный совет:
*В. Абламуниц*, PhD, MD (США, Нью-Хэвен),
*Н.Х. Амиров*, академик РАМН (Россия, Казань),
*Б.П. Безручко,* профессор (Россия, Саратов),
*Н.Н. Боголепов*, академик РАМН (Россия, Москва),
*Н.Н. Володин,* академик РАМН (Россия, Москва),
*Л.Л. Колесников,* академик РАМН (Россия, Москва),
*Г.П. Котельников*, академик РАМН (Россия, Самара),
*Д.В. Крысько*, PhD, MD (Бельгия, Гент),
*С.Л. Кузнецов*, чл.-кор. РАМН (Россия, Москва),
*В.К. Леонтьев*, академик РАМН (Россия, Москва),
*Е.Л. Насонов*, академик РАМН (Россия, Москва),
*В.Н. Николенко*, профессор (Россия, Москва),
*В.И. Петров*, академик РАМН (Россия, Волгоград),
*А.А. Свистунов*, профессор (Россия, Москва),
*А.А. Скоромец*, академик РАМН (Россия, Санкт-Петербург),
*А. Тененбаум*, профессор (Израиль, Тель-Авив)

Редакционная коллегия:
*В.Б. Бородулин*, профессор (Россия, Саратов),
*В.И. Гриднев,* д-р мед. наук (Россия, Саратов)
*П.Я. Довгалевский*, профессор (Россия, Саратов),
*Ю.Ю. Елисеев*, профессор (Россия, Саратов),
*В.Ф. Киричук*, засл. деятель науки РФ, профессор (Россия, Саратов),
*А.И. Кодочигова*, профессор (Россия, Саратов),
*Т.В. Кочеткова*, профессор (Россия, Саратов),
*В.В. Кутырев*, академик РАМН (Россия, Саратов),
*А.В. Лепилин*, профессор (Россия, Саратов),
*Г.Н. Маслякова*, профессор (Россия, Саратов),
*В.В. Моррисон*, профессор (Россия, Саратов),
*И.А. Норкин*, профессор (Россия, Саратов),
*М.Д. Прохоров,* д-р физ-мат. наук (Россия, Саратов),
*А.П. Ребров*, профессор (Россия, Саратов),
*И.А. Салов*, профессор (Россия, Саратов),
*Е.В. Чернышкова*, доцент (Россия, Саратов),
*Ю.Г. Шапкин*, профессор (Россия, Саратов),
*И.И. Шоломов*, профессор (Россия, Саратов),
*А.С. Эйберман,* профессор (Россия, Саратов)

Заведующий отделом по выпуску журнала
*А.Р. Киселев*, д-р мед. наук
Ответственный выпускающий редактор
*Е.А. Кровякова*
Компьютерная верстка, дизайн
*А.В. Коваль*
Ответственный за выпуск
*Л.А. Алехнович*

**ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ**
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ФАРМАКОЛОГИЯ

***Батурин В.А., Фишер В.В., Сергеев С. А., Яцук И.В.***
ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА МАГНИЙ-КАЛЬЦИЕВОЕ РАВНОВЕСИЕ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ ПРИ ОПЕРАЦИОННОМ СТРЕССЕ . . . . . 167

***Белова О.Л., Богословская С. И., Белова И.М.***
ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ОБЗОР) . . 170

***Бурбелло А.Т. , Гайковая Л.Б., Покладова М.В., Комок М.В., Костицына М.А.***
ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (ОБЗОР) . . . . . 173

***Грайфер И.В., Решетько О.В., Фурман Н.В., Долотовская П.В.***
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В РЕЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ . . . . . 178

***Магницкая О.В., Пономарева Ю.В., Рязанова А.Ю., Ефимова А.А., Чечеткина Е.М., Идельбаева Э.С., Букина Н.Ю., Володина Л.А., Карташова Т.Р., Горюшкина А.А.***
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ H. PYLORI-ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ВОЛГОГРАДА . . . . . 185

***Михеева Н.В., Решетько О.В., Фурман Н.В.***
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФАРКТА МОЗГА НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ . . . . . 189

***Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В.***
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ВЫДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА ДЛЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ . . . . . 196

***Решетько О.В., Луцевич К.А.***
ФАРМАКОМЕТРИКА КАК ИНСТРУМЕНТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР). . . . . 199

***Хохлов А.Л., Каграманян И.Н., Лилеева Е.Г., Синицина О.А., Мирошников А.Е., Шитов Л.Н.***
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ . . . . . 203

***Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Нефедов И.В.***
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ . . . . . 210

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ» . . . . . 215

# CONTENTS

## PHARMACOLOGY

***Baturin V.A., Fisher V.V., Sergeyev S. A., Yatsuk I.V.***
THE EFFECT OF MEXIDOL ON MAGNESIUM–CALICIUM BALANCE AND ENDOTELIAL DYSFUNCTION IN OPERATIONAL STRESS. . . . . 167

***Belova O.L., Bogoslovskaya S. I., Belova I.M.***
THE TREATMENT ERADICATIONAL OF PEPTIC ULCER DISEASE: EFFECTIVECITY OF THE STANDARD SCHEMES FROM THE CLINICAL PHARMACOLOGY POSITIONS (REVIEW) . . . . . 170

***Burbello A.T., Gaikovaya L.B., Pokladova M.V., Komok M.V., Kostytsyna M.A.***
COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: BIOMARKERS OF INFLAMMATION AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS (REVIEW) . . . . . 173

***Graifer I.V., Reshetko O.V., Furman N.V., Dolotovskaya P. V.***
FEATURES OF PHARMACOTHERAPY AND CLINICAL COURSE OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN REAL CLINICAL PRACTICE . . . . . 178

***Magnitskaya O.V., Ponomareva Ju.V., Ryazanova A.Ju., Yefimova A.A., Chechetkina Je.M., Idelbaeva E.S., Bukina N.Ju., Volodina L.A., Kartashova T.R., Gorjushkina A.A.***
THE TREATMENT OF H. PYLORI INFECTED ADULTS AND CHILDREN IN VOLGOGRAD: PHARMACOEPIDEMILOLOGICAL INVESTIGATION . . . . . 185

***Mikheyeva N.V., Reshet'ko O.V., Furman N.V.***
PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE DRUGS USED FOR SECONDARY PREVENTION OF BRAIN INFARCTION ON DISPENSARY STAGE . . . . . 189

***Petrov V.I., Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Ponomareva Ju.V.***
PHARMACOECONOMIC EFFICIENCY OF THE EXPIRED NITRIC OXIDE MONITORING FOR THE PERPOSE OF PERSONALIZED BASIC THERAPY FOR CHILDREN WITH ATOPIC ASTHMA . . . . . 196

***Reshetko O.V., Lutsevich K.A.***
PHARMACOMETRICS AS AN INSTRUMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY FOR OPTIMIZATION OF DRUGS DOSING REGIMENS DURING PREGNANCY (REVIEW). . . . . 199

***Khokhlov A.L., Kagramanyan I.N., Lileyeva E.G., Sinitsina O.A., Miroshnikov A.E., Shitov L.N.***
ORGANIZATIONAL ASPECTS OF CONDUCTING BIOEQUIVALENCE STUDY. . . . . 203

***Shishimorov I.N., Perminov A.A., Nefyodov I.V.***
THE ASSESSMENT OF BRONCHIAL ASTHMA PHARMACOTHERAPY EFFECTIVENESS ON THE BACKGROUND CORRECTION OF MAGNESIUM DEFICIENCY IN CHILDREN . . . . . 211

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH». . . . . 215

# ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616–018.74–089:546.52:546.41 Оригинальная статья

## ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА МАГНИЙ-КАЛЬЦИЕВОЕ РАВНОВЕСИЕ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ ПРИ ОПЕРАЦИОННОМ СТРЕССЕ

***В.А. Батурин*** *— ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом дополнительного последипломного образования, профессор, доктор медицинских наук;* ***В.В. Фишер*** *— ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, доцент, кандидат медицинских наук;* ***С. А. Сергеев*** *— ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом дополнительного последипломного образования;* ***И.В. Яцук*** *— ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи.*

## THE EFFECT OF MEXIDOL ON MAGNESIUM–CALICIUM BALANCE AND ENDOTELIAL DYSFUNCTION IN OPERATIONAL STRESS

***V.A. Baturin*** *— Stavropol state medical University, Head of Department of clinical pharmacologi, allergologi, immunologi, Professor, Doctor of Medical Science;* ***V.V. Fisher —*** *Stavropol state medical University, Department of anesthesiology, intensive care and emergency medical service, Candidate of Medical Science, Senior Lecture;* ***S. A. Sergeyev*** *— Stavropol state medical University, Department of clinical pharmacologi, allergologi, immunologi, assistant;* ***I.V. Yatsuk —*** *Stavropol state medical University, Department of anesthesiology, intensive care and emergency medical service, assistant.*

Дата поступления — 1.03.2014 г. Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

***Батурин В.А., Фишер В.В., Сергеев С. А., Яцук И.В.*** **Влияние мексидола на магний-кальциевое равновесие и эндотелиальную дисфункцию при операционном стрессе. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 167–170.**

*Цель:* изучение влияния мексидола на содержание ионизированного кальция, магния в эритроцитах крови и количество циркулирующих эндотелиальных клеток у больных, подвергнутых операции в челюстно-лицевой области. *Материал и методы.* Оценивали цитохимическим методом внутриклеточную концентрацию кальция и магния в эритроцитах до операции, через 24 часа, на 3 и 5-е сутки после операции. В эти же сроки оценивали число эндотелиальных клеток в крови. Мексидол (100 мг) вводился однократно внутривенно как дополнение к стандартной премедикации. *Результаты.* После операции внутриклеточное содержание кальция и магния увеличивалось. Через 24 часа уровень магния начинал снижаться, а содержание кальция в эритроцитах продолжало нарастать. На 5-е сутки концентрация магния в эритроцитах снизилась ниже исходного уровня, а уровень кальция оставался существенно повышенным. Количество эндотелиальных клеток в крови увеличивалось сразу после операции и продолжало нарастать, достигая максимума на 5-й день после вмешательства. При использовании мексидола снижался уровень кальция и предупреждалось падение уровня магния на 5-е сутки после операции, уменьшалось количество циркулирующих эндотелиальных клеток. *Заключение.* Мексидол предупреждает постоперационные нарушения магний-кальциевого равновесия и ограничивает эндотелиальную дисфункцию.

**Ключевые слова:** операционный стресс, внутриклеточный кальций, внутриклеточный магний, эндотелиальные клетки, мексидол.

***Baturin VA, Fisher VV, Sergeev SA, Yatsuk IV.*** **The effect of Mexidol on magnesium-calcium balance and endothelial dysfunction in operational stress. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 167–170.**

*The aim of the study:* to study the effect of mexidol content of ionized calcium and magnesium in erythrocytes and the number of circulating endothelial cells in patients undergoing surgery in the maxillofacial area. *Material and methods.* The intracellular concentration of calcium and magnesium was measured before the operation, in one, three and five days after the surgery with the help of cytochemical method. Mexidol (100 mg) was administered intravenously as a single addition to the standard premedication. *Results.* After surgery, the intracellular calcium and magnesium content increased. After 24 hours, the magnesium level began to decline, and the calcium content in erythrocytes continued to grow. On day 5, the magnesium concentration in erythrocytes decreased below the initial level, and calcium levels remained significantly elevated. Number of endothelial cells in the blood increased immediately after surgery and magnesium-calcium balance and limits endothelial dysfunction. Mexidol continued growing, reaching a peak on day 5 after surgery. When using mexidol decreased levels of calcium and magnesium levels help prevent falls on the 5th day after surgery, decreased the number of circulating endothelial cells. *Conclusion.* Mexidol prevents postoperative magnesium violation.

**Key words:** operational stress, intracellular calcium, intracellular magnesium, endothelium cells, Mexidol.

**Введение.** В период оперативного вмешательства на организм больного воздействует чрезвычайно большое количество факторов, которые в отдельности являются в той или иной степени стрессорами. При этом наибольшее стрессорное действие на организм оказывают операционная травма и наркоз [1]. Несмотря на явные достижения в изучении механизмов развития операционного стресса, изучение адаптации организма к стресс-повреждениям при хирургических вмешательствах остается актуальным. Интенсивная боль является одним из факторов реализации катаболического гормонального ответа на травму за счет гиперсекреции кортизола и адреналина, усиления выведения магния из организма [2]. Гипомагнезиемия вызывает повышение внутриклеточного уровня кальция, образование свободных радикалов и провоспалительных цитокинов [3]. При этом защитные реакции приобретают характер повреждающих факторов, способствуя активному накоплению кальция внутри клетки, опосредуя клеточную, а затем органную дисфункцию [4]. Представлялось интересным попытаться уменьшить повреждающее действие операционного стресса, применяя лекарственные средства с антиоксидантным действием. Среди таких средств можно ожидать оптимального действия у отечественного препарата мексидол.

*Цель:* изучение влияния мексидола на содержание ионизированного кальция, магния в эритроцитах крови и количество циркулирующих эндотелиальных клеток у больных, подвергнутых оперативному вмешательству в челюстно-лицевой области.

**Материал и методы.** Обследовано 50 пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии МУЗ ГКБ № 4, прооперированных в плановом порядке и представивших информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был согласован локальным этическим комитетом. Средний возраст больных составил 38,5±14,5 года (распределение по полу 50/50%). Наличие значимой сопутствующей патологии и прием дополнительных лекарственных средств рассматривались как критерий исключения.

Все пациенты были прооперированы при общей анестезии с ИВЛ в условиях тотальной миоплегии по эндотрахеальной методике. В состав премедикации (за 30 минут до начала оперативного вмешательства внутривенно «на операционном столе») входили: холинолитик (0,1% раствор атропина сульфата 0,007±0,001 мг/кг), блокатор $H_1$ рецепторов (1% раствор димедрола 0,11±0,02 мг/кг), бензодиазепиновый транквилизатор (0,5% раствор диазепама 0,11±0,02 мг/кг). Индукция осуществлялась 1% раствором пропофола 2±0,5мг/кг. Оротрахеальная интубация производилась на фоне миоплегии 2% раствором суксаметония 2±0,5мг/кг. Основная анестезия: дробное введение 1% раствора пропофола 8±1мг/кг/час в сочетании с 0,005% раствором фентанила 6,67±1,39 мкг/кг/час. Тотальная миоплегия обеспечивалась однократным введением раствора пипекуронии бромида 0,027±0,005 мг/кг. В половине случаев в состав стандартной премедикации был дополнительно включен мексидол 100 мг (основная группа больных).

Во всех случаях объем оперативного вмешательства существенно не отличался, период операции протекал без осложнений.

**Ответственный автор** — Батурин Владимир Александрович
Тел (сот): +79197467848
E-mail: prof.baturin@gmail.com

Пациенты обследовались за сутки до операции, сразу после ее завершения, через 24 часа после вмешательства, на 3 и 5-е сутки (в утренние часы) после операции. Забор крови для исследования осуществлялся из локтевой вены.

Оценивался внутриклеточный уровень ионов магния и кальция, а также количество циркулирующих эндотелиальных клеток. Содержание ионизированного кальция определяли по методу Р.Д. Лилли с щавелевой кислотой, определение магния проводилось по Д. Глику, Е. Фрейеру, М. Оксу [5], с последующей оценкой концентрации методом цитоспектрофотометрии, основанном на степени поглощения оптического пучка в зависимости от концентрации определяемого вещества. На основании данных полученной оптической плотности судили о концентрации вещества, выраженной в цитоспектрофотометрических единицах (ЦФЕ). Ранее адекватность метода оценки уровней кальция и магния была проверена в сравнительных исследованиях [6].

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток определяли по методу, который основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата (АДФ) [7].

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows, программы статистического анализа «BIOSTAT» (1998) и модуля Excel пакета Office 2007. При этом различия считались достоверными при $p<0,05$.

**Результаты.** Анализ полученных данных показал, что через 24 часа после хирургического вмешательства происходит увеличение показателей внутриклеточного кальция на 23%, а магния на 13% по сравнению с исходными величинами. Тренд данных показателей в сравниваемых группах имел однонаправленные изменения в течение трех суток. На пятые сутки после операции значение внутриклеточного кальция достоверно превышало исходные величины. Уровень внутриклеточного магния, напротив, снизился, опустившись ниже исходных значений на 5%.

При применении мексидола содержание внутриклеточного кальция и магния в периоперационном периоде отличалось от данных, полученных при использовании стандартной схемы премедикации. Изменение уровней внутриклеточного кальция в первые и третьи послеоперационные сутки носило характер лишь временного повышения (на 16 и 14% соответственно), с последующим снижением концентрации ионизированного кальция до первоначальных величин на пятые сутки послеоперационного периода.

Показатели внутриклеточного магния увеличились на 10% в первые сутки исследования и на 8% в третьи сутки исследования. Важно отметить, что при применении мексидола в составе премедикации не происходило снижение концентрации внутриклеточного магния ниже исходных величин, как это было выявлено в группе сравнения (рис. 1, 2).

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток к окончанию оперативного вмешательства в обеих группах возрастало до $9,57±0,86*10^4$ в мл (основная группа) и до $12,7±1,46*10^4$ в мл (группа сравнения). К третьим послеоперационным суткам изменения указанных показателей в изученных группах оказались разнонаправленными: у пациентов, получавших мексидол, произошло снижение указанного показателя ниже исходных цифр ($3,14±0,28*10^4$ в мл). В контрольной группе количество ЦЭК продолжало нарастать ($15,0±2,1*10^4$ в мл). На пятые сутки послеоперационного периода количе-

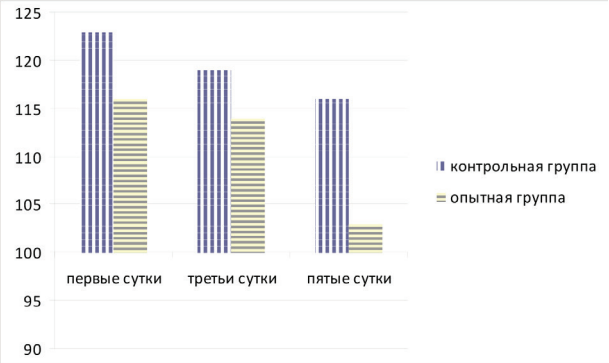


Рис. 1. Изменение концентрации внутриклеточного кальция в эритроцитах крови людей в процентах относительно дооперационного уровня

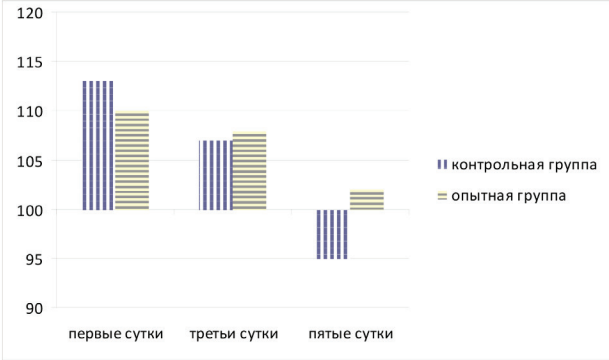


Рис. 2. Изменение концентрации внутриклеточного магния в эритроцитах крови людей в процентах относительно дооперационного уровня

**Количество циркулирующих эндотелиальных клеток крови в переоперационном периоде**

| Группа | До операции | Окончание операции | Третьи сутки | Пятые сутки |
|---|---|---|---|---|
| Контрольная | $7,37±2,9*10^4$ | $12,75±1,46*10^4$ | $15*10^4±2,1$ | $22,7±1,9*10^4$ |
| Опытная | $6,81±1,52*10^4$ | $9,57±0,86*10^4$ | $3,14±0,28*10^4$ ($p<0,05$) | $2,7±0,3*10^4$ ($p<0,001$) |

ство ЦЭК в группе, получавшей мексидол, снизилось до $2,7±0,3*10^4$ в мл, в то время как в группе контроля оно продолжало нарастать, достигнув своего максимума: $22,7±1,9*10^4$ в мл ($p<0,001$) (таблица).

**Обсуждение.** Таким образом, операционный стресс приводит к изменению внутриклеточного содержания кальция и магния. При этом уровень кальция увеличивается, а содержание магния вслед за повышением, напротив, снижается, особенно это выражено к 5-м суткам после операции. Впервые феномен гипермагниевой постстрессорной мочи описал И. С. Чекман у крыс после экспериментального плавательного теста [8]. Позднее в работах F. Mocci, E. Poleszak показано, что острый стресс приводит к выведению магния из организма [9, 10]. Полагают, что на фоне стресса под действием катехоламинов происходит цАМФ-зависимая активация обменных процессов, что приводит к высвобождению магния из комплексов с внутриклеточными лигандами. В результате уровень свободного магния в клетке значительно повышается. Это приводит к ограничению входа магния через ионные каналы. В то же время под влиянием цАМФ и протеинкиназы А, активируемых катехоламинами, чувствительность к ионам магния еще более возрастает, что дополнительно препятствует входу магния в клетку [11].

Снижение уровня внутриклеточного магния, как известно, вызывает неконтролируемое повышение активности ионных каналов, при этом кальциевый ток нелинейно возрастает и значительно превышает магниевый, вызывая срыв компенсаторных реакций [12]. В нашем исследовании концентрация внутриклеточного кальция нарастала, превышая исходные значения, и достигла максимума на третьи послеоперационные сутки, что дает основание предположить активизацию механизма кальциевого повреждения клетки.

Известно, что одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации. Как показало выполненное исследование, именно на пятые сутки после операции количество циркулирующих эндотелиальных клеток достигало максимума. Возможно, что дисбаланс соотношения кальция и магния увеличивает активность тромбоксана $A_2$, что в свою очередь ведет к увеличению числа поврежденных эндотелиальных клеток и их десквамации в системный кровоток [7].

При применении мексидола у прооперированных больных не наблюдалось снижение внутриклеточного магния ниже исходного уровня. Нарастание значений внутриклеточного кальция было не столь выраженным и быстрее нормализовалось к окончанию исследования. У пациентов, получавших мексидол, отмечалось снижение количества десквамированных эндотелиоцитов ниже исходных значений. Данные изменения можно связать с антиоксидантными и стресс-протективными свойствами препарата [13].

Таким образом, с учетом полученных данных можно поставить вопрос о перспективе использования мексидола для премедикации в анестезиологической практике.

З**аключение.** Уровень внутриклеточного кальция прогрессивно нарастал на протяжении послеоперационного периода с максимумом на третьи сутки после операции. Мексидол, введенный вместе со средствами премедикации, ограничивал нарастание концентрации внутриклеточного кальция в эритроцитах прооперированных больных. Концентрация внутриклеточного магния умеренно повышалась сразу после хирургического вмешательства, а затем прогрессивно снижалась, достигая на 5-е сутки послеоперационного периода своего минимума. Мексидол предупреждал снижение уровня внутриклеточного магния, особенно на 5-е сутки после операции. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток прогрессивно увеличивалось с максимумом на пятые сутки после хирургического вмешательства. Применение мексидола способствовало снижению количества циркулирующих эндотелиальных клеток.

**Конфликт интересов** не заявляется.

## References (Литература)

1. Meerson FZ, Pshennikova MG. Adaptation to stress situations and physical activities. Moscow: Meditsina, 1988;

256 p. Russian (Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988; 256 с.)

2. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989; 63: 189.

3. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. Magnes Res 2005; 18 (4): 275–284.

4. Pavlov OB, Smirnov VM. Violations of a water and electrolytic exchange and acid and main state. Infusional therapy: textbook. Minsk: BSMU, 2003; 45 p. Russian (Павлов О.Б., Смирнов В.М. Нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Инфузионная терапия: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2003; 45 с.)

5. Yagoda AV, Loktev NA. Clinical cytochemistry. Stavropol: StSMA, 2005; 485 p. Russian (Ягода А.В., Локтев Н.А. Клиническая цитохимия. Ставрополь: СтГМА, 2005; 485 с.)

6. Sergeev SA. Comparative evaluation of methods for the determination of intracellular magnesium in the blood of rats. In: Proceedings of the 12 final (Intercollegiate) scientific conference of students and young scientists. Stavropol: StSMA, 2005; p. 691–692. Russian (Сергеев С. А. Сравнительная оценка методов определения внутриклеточного магния в крови крыс. В сб.: Материалы 12-й итоговой (межвузовской) научной конференции студентов и молодых ученых. Ставрополь: СтГМА, 2005; с. 691–692)

7. Petrischev NN, Berkovich OA, Vlasov TD, et al. Diagnostic value of determination of desquamated endothelial cells in the blood. Klinoko-laboratornaia diagnostika 2001; (1): 50–52. Russian (Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. Клин. лаб. диагностика 2001; 1: 50–52 с.)

8. Chekman IS, Gorchakova NA, Nikolay SL. Magnesium in medicine. Kishinev, 1982; 101 p. Russian (Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С. Л. Магний в медицине. Кишинев, 1982; 101 с.)

9. Mocci F, Canalis P, Tomasi P, et al. The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans. Occup Med 2001; 5: 55–61.

10. Poleszak E, Wlaz P, Kedzierska E, et al. Immobility stress induces depression-like behaviour in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine Pharm reports 2006; 58: 746–752.

11. Spasov AA. Magnesium is in medical practice. Volgograd, 2000; 268 p. Russian (Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000; 268 с.)

12. Vladimirov UV. Calcium pumps living cell. Sorosovskii obrazovatelnii jurnal 1998; (3): 20–27. Russian (Владимиров Ю.А. Кальциевые насосы живой клетки. Соросовский образовательный журнал 1998; 3: 20–27)

13. Voronins TA. Domestic drug meksidol new generation: the main effects, mechanism of action and application. Moscow: NII farmakologii RAMN, 2005; 22 p. Russian (Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М: НИИ фармакологии РАМН, 2005; 22 с.)

УДК 616.31:615 (075.8) Обзор

# ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ОБЗОР)

***О.Л. Белова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **С. И. Богословская —** ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **И.М. Белова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук.*

# THE TREATMENT ERADICATIONAL OF PEPTIC ULCER DISEASE: EFFECTIVECITY OF THE STANDARD SCHEMES FROM THE CLINICAL PHARMACOLOGY POSITIONS (REVIEW)

***O.L. Belova —** Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Clinical Pharmacology, Assistant professor, Candidat of Medical Science; **S. I. Bogoslovskaya** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **I.M. Belova —** Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Clinical Pharmacology, Assistant professor, Candidat of Medical Science.*

Дата поступления — 1.03.2014 г. Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

***Белова О.Л., Богословская С. И., Белова И.М.*** **Эрадикационная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: эффективность стандартных схем с позиций клинической фармакологии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 170–172.**

Обзор литературы посвящен анализу целесообразности, эффективности использования стандартных схем эрадикации *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Обсуждаются недостатки и нежелательные последствия такой стандартной терапии.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, стандарты лечения, эффективность, нежелательные эффекты.

***Belova OL, Bogoslovskaya SI, Belova IM.*** **The treatment eradicational of peptic ulcer disease: effectivecity of the standard schemes from the clinical pharmacology positions (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 170–172.**

In this article analyse of expediently, efficiency of employment of the schemes of eradicational treatment in patients with peptic ulcer disease are performed. Undesirables effects and deficiency of standard of such therapeutics are discussed.

**Key words:** ulceral disease, treatment by standard schemes, efficiency, undesirables effects.

Этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки остается неизвестным, несмотря на популярную гипотезу ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией слизистой оболочки желудка (СОЖ) [1–4]. Все рассуждения по поводу такой «ассоциированной инфекции» СОЖ оказываются несостоятельными, поскольку более чем у 30% больных возникновение и течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки происходит при отсутствии в СОЖ *Helicobacte rpylori (H.pylori)* [2, 4–7]. Тем не менее в качестве патогенетической терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка (и потенциально будущего рака или мальтомы желудка) в большинстве стран мира и России назначается и проводится эрадикационная антибактериальная терапия, направленная на уничтожение *H.pylori* в СОЖ. Схемы антибактериальной терапии язвенной болезни разработаны и рекомендованы Европейской группой по изучению *H.pylori* более 20 лет назад и подтверждены и расширены в 2010 г. (Маастрихт IV) [8]. В России в 2013 г. эти европейские рекомендации возведены в обязательные стандарты лечения у всех групп больных, колонизированных *H.pylori* в СОЖ [9]. В случаях бесхеликобактерной язвенной болезни терапия ограничивается антисекреторными, гастропротекторными и антацидными средствами [9].

По сути эрадикация подразумевает искоренение (элиминацию) *H.pylori* из СОЖ, а искоренение предполагает полное уничтожение этого микроорганизма в той же СОЖ. Однако стандартной эффективностью терапии признается эрадикация *H.pylori* у 80–85% больных с рубцеванием язвенного дефекта у 99%, а у остальных больных допускается остаточная колонизация СОЖ. Это уже не эрадикация. Почему-то эти 15–20% больных остаются с *H.pylori* в СОЖ и считаются вылеченными только по признаку репарации язвы, т.е. по клинико-морфологическому признаку, который был и остается по сути единственным критерием успешного (удовлетворительного) лечения первично обнаруженной или рецидивирующей язвенной болезни и в дохеликобактерное время и в не связи с наличием или отсутствием *H.pylori*-колонизации СОЖ.

Современный уровень успешной эрадикации *H.pylori* у больных язвенной болезнью не достигает стандартных цифр, а колеблется, по разным сведениям, от 40 до 70% [1–4, 10–14], и это притом, что методы диагностирования *H.pylori*-колонизации не являются точными [15]. Признанным результатом эрадикационной терапии является уменьшение частоты рецидивов болезни с увеличением продолжительности ремиссий, но проведенная эрадикация (на достижимом уровне) оказывается недолговременной, т.к. спустя 0,5–1 год происходит реколонизация СОЖ *H.pylori* более чем у половины «эрадицированных» пациентов. У другой половины таких больных если возникает рецидив болезни, то его развитие происходит при отсутствии в СОЖ *H.pylori* [2, 10, 16]. Более того, отмечено, что со времени применения схем эрадикационной терапии в лечении язвенной болезни (с 1985 г. по 1999 г.) частота бесхеликобактерного «варианта» возросла с 30 до 56% в желудке и с 6 до 38% в двенадцатиперстной кишке [1, 2, 10, 14], и число случаев безхеликобактерной ЯБ продолжает увеличиваться.

**Ответственный автор** — Белова Инна Михайловна
Тел.: 89658875965
E-mail: bim.doc@yandex.ru

С позиций клинической фармакологии стандартные схемы эрадикационной терапии язвенной болезни вызывают много вопросов. Общая нерациональность всех схем хорошо известна: назначение двух антибиотиков при одновременном подавлении продукции и секреции хлористоводородной кислоты в желудке в максимальных суточных дозах и курсом в 7-10-14 дней. Эффект также известен: 50% штаммов *H.pylori* приобрели резистентность к антибиотикам, что сразу сказалось на снижении эффективности самой эрадикации. Курс такой терапии сопровождается у 20–30% больных нежелательными эффектами в их самочувствии и состоянии здоровья (тошнота, боль в животе, колитическая диарея, развитие дисбиоза кишечника и гиперчувствительности к антибиотикам) [2, 10, 17–19]. Следует отметить, что ни при какой истинно инфекционной болезни не назначается такая мощная антибактериальная терапия. Необъяснимо, почему, заведомо зная нарастающую устойчивость *H.pylori* к эрадикационным антибиотикам, их назначение продолжается без определения резистентности *H.pylori* к ним. Пожелания и советы в Маастрихтских рекомендациях и в Российских стандартах определять антибиотикочувствительность *H.pylori* после безуспешности эрадикации (по двум «линиям» в семи вариантах) становятся нецелесообразно поздними, т.к. за время предыдущего проведения эрадикационной терапии *H.pylori* приобрел множественную резистентность к антибиотикам. Разрешаемая в пределах стандартов смена или замена антибиотиков в эрадикационных схемах не может решить заявленной цели, т.к. способствует только расширению спектра резистентности *H.pylori.*

При назначении квадротерапии язвенной болезни к двум антибиотикам и ингибитору протонной помпы (ИПП) добавляют висмут трикалия дицитрат (Де-Нол), действие которого предусматривает образование кислото-защитного гликопротеин-висмутового хелатного комплекса на эрозивно-язвенном дефекте слизистой оболочке. Однако образование такого комплекса происходит только в кислой среде, при Рн<4, а следовательно, на фоне ИПП-подавления секреции хлористоводородной кислоты в желудке, когда Рн достигает 5–6 значений, терапевтическая эффективность Де-Нола резко снижается даже в желудке. При назначении Де-Нола больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, где Рн и в норме, и, тем более, при назначении ИПП выше 6, рассчитывать на его терапевтическое действие бессмысленно. Но Де-Нол прописан как в первой, так и во второй линии антихеликобактерной стандартной терапии [16, 20–22].

В стандартные схемы эрадикационный терапии язвенной болезни включены рекомендации использования про- и пребиотиков в качестве дополнительных средств и в надежде на уменьшение побочных эффектов (в частности, диареи). Действительно, можно надеяться, что назначение препаратов, содержащих *Saccharomycesboulardii, Lactobacillusacidophilus* и *Bifidobacterium* или фруктоолигосахариды, лактинол и другие субстраты, окажется полезным в целом для организма больного человека, но их терапевтическая эффективность остается недоказанной даже в случаях коррекции дисбиозов кишечника. Антагонизм указанных препаратов по отношению к *H.pylori* вообще не изучался и остается неизвестным.

Таким образом, противохеликобактерная терапия язвенной болезни остается на сегодня малообоснованной, и очевидно, что не является патогенетиче-

ской, сопровождается нежелательными эффектами и содержит некорректные схемы сочетаний лекарственных препаратов. Однако, как и любые рекомендации, они оставляют врачу достаточно возможностей для индивидуализации подхода в конкретной клинической ситуации, чтобы лечить не болезнь, а больного. Безусловно и очевидно, что современная противоязвенная терапия нуждается в изыскании новых эффективных подходов к излечению таких больных. В пример можно привести результаты небольшого по объему исследования по удивительной эффективности противовирусного препарата Панавир в лечении язвенной болезни, по окончании которого через 2–3 недели регистрировалось рубцевание язв в двенадцатиперстной кишке у всех 30 пациентов, стихание воспалительного процесса в СОЖ и двенадцатиперстной кишке при сохранившейся колонизации СОЖ *H.pylori* [23]. Вероятно, сохраняется актуальность, мудрость и афористичность фразы В.Х. Василенко: «Язвы заживают при лечении, без лечения и вопреки лечению» [24]. Фраза позитивна в том смысле, что напоминает завет врача «Не навреди».

## References (Литература)


1. Cimmerman YaS. Clinical gastroenterology. Moscow: Geotar-media, 2009; 416 p. Russian (Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.; 2009: 416 с.)
2. Cimmerman YaS. Theunsolveble and disputable problems of modern gastroenterology. M.: Medpress-inform, 2013; 224 p. Russian (Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.; 2013; 224 с.)
3. Krilov NN. Problems that not be able no disturb: utopias and reality of contemporary teaching onulcer disease. Vestnic surg gastroenterol 2007; 1: 25–30. Russian (Крылов Н.Н. Проблемы, которые не могут не волновать: утопии и реалии современного учения о язвенной болезни. Вестник хирург. гастроэнтерол. 2007; 1: 25–30.)
4. Chernin VV, Bondarenko VM, Chervinetc VM. The place of Helicobacter pylori in normomicrobiocenosis and disbacteriosis of mucus microflora oesophagogastroduodenal zone under its inflammatory erosio-ulcerals injures. Terap archiv 2012; 84 (2): 10–16. Russian (Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С. Н. Место Helicobacter pylori в нормомикробиоценозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны при ее воспалительных эрозивно-язвенных поражениях. Тер. архив 2012: 84 (2): 10–16.)
5. Isakov VA, Domoradski IV. Helicobacteriosis. Moscow, 2003; 421 p. Russian (Исаков В. А, Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М., 2003: 421 с.)
6. Grinevitch VB. Thepeculiarity of ulcer disease non associated with Helicobacter pylori. Terap archiv 2002; 2: 24–27. Russian (Гриневич В.Б. Особенности язвенной болезни, не связанной с Helicobacter pylori. Тер. архив 2002; 2: 24–27.)
7. Butov MA. Of aetiology and pathogenesis of ulcer disease. Experim Clin Gastroenterol 2003; 5: 5–9. Russian (Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2003; 5: 5–9.)
8. Informaciya-po-gastroenterologii/rekomendacii-maastrixt-4.html; 2012. hppt://surgerysone.net/info. Rassian (Рекомендации Маастрихт-4 поведению заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. 2012) hppt://surgerysone.net/info/informaciya-po-gastroenterologii/rekomendacii-maastrixt-4.html.
9. Standarts of diagnostic and treatment of the acid-dependent and associated with Helicobacter pylori diseases (5-th Moscow understanding) // XIII congress NOGR. 12.03. 2013. Russian (Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (пятое Московское соглашение) // XIII съезд НОГР. 12 марта 2013 г.)
10. Gebrun AB. The infection of Helicobacter pylori. SPb.: Phenix, 2006; 380 p. Russian (Жебрун А.Б. Инфекция Helicobacter pylori. СПб.: 2006; 380 с.)
11. Gracianskaja AN. H. pylori-ifection: the look from Europe. iDOCTOR 2013; 4: 6–10. Russian (Грацианская А.Н. H. pylori-инфекция: взгляд из Европы. iDOCTOR 2013; 4: 6–10.)
12. Sugiyava T, et al. Attributable risk of H. pylori in peptic ulcer disease: does declining prevalence of infection in general population expain increasing frequency of non-H. pylori ulcers? Dig Dis Sci 2001; 46 (2): 307–312.
13. Lazebnik LB, Vasiliev UB, Scherbakov PL, et al. Helicobacter pylori: spreadly, diagnosis and treatment. Experim clin gastroenterol 2010; 2: 3–7. Russian (Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др. Helicobacter pylori: распространенность, диагностика, лечение. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2010; 2: 3–7.)
14. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, Bassion S. The Rabeprasole Study Group: Rabeprasole in treatment of acid peptic diseases: result of three placebo-controlled dose response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). Dig Dis Sci 1998; 43: 993–1000.
15. Maev IV, Samsonov AA, Aivazova RA et al. Diagnostical signify of the respiratory tests in diagnosis of infection Helicobacterpylori. Saratov sci-med J 2013; 9 (1): 57–64. Russian (Маев ИВ, Самсонов АА, Айвазова РА и др. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции Helicobacter pylori. Саратовский научно-медицинский журн. 2013; 9 (1): 57–64.)
16. Kononov AV, Livzan MA, Mozgovoi SI. Gastritis after eradication Helicobacter pylori: ordinary tracks orearnests consequences. Lech vrach 2011; 7: 154–158. Russian (Кононов А.В., Ливзан М. А, Мозговой С. И. Гастрит после эрадикации Helicobacter pylori: простые следы или серъезные последствия. Леч. врач. 2011; 7: 154–158.)
17. Martinov AI, Dertkin AL, Bezborodnii SD et al. The theraupeutic monitoring at combineble treat for sicks of ulcer diseases of stomach and duodenum. Clin pharm therap 1999; 1: 19–21. Russian (Мартынов А.И., Верткин А.Л., Безбородный С. Д. и др. Терапевтический мониторинг при комбинированном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Клин. фарм. терапия. 1999; 1: 19–21).
18. Loranskaja IV, Rakinskaja LG, Mamedova LD. The problems of treatment of helicobacter infection. RMJ. Gastroenterology 2013; 31: 1638–1640. Russian (Лоранская И.В., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Проблемы лечения хеликобактерной инфекции. РМЖ. Гастроэнтерология. 2013; 31: 1638–1640.)
19. Isakov VA. Antihelicobacter therapeutics on the basis oezomeprazol: meta-analisis. Clinpharmtherap 2002; 11 (4): 74–78. Russian (ИсаковВ.А. Антихеликобактерная терапия на основе эзомепразола: мета-анализ. Клин. фарм. итерапия. 2002: 11 (4): 74–78.)
20. Clical pharnacology. (Textbook). In edit. KukesVG. Moskow, 2010; 417–420. Russian (Клиническая фармакология. (Учебник). Под ред. В.Г. Кукеса. М., 2010; 417–420.)
21. The medicinal remedy. (Reference book). In edit. Habriev PU, Chuchalin AG. M., 2006; 119 p. Russian (Лекарственные средства: Справочник. Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина. М., 2006; 119 с.)
22. Serebrova SU. Bismuti-maintenant preparations: mistakes and warnings. iDOCTOR 2013; 10: 24–26. Russian (Сереброва С. Ю. Висмутсодержащие препараты: ошибки и предостережения. iDOCTOR 2013; 10: 24–26.)
23. Maslovsrii LV, Minuchkin ON. Difficult-scaring gastroduodenal ulcers. Lechvrach 2011; 7: 57–62. Russian (Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Труднорубцующиеся гастродуоденальные язвы. Леч. врач 2011; 7: 57–62.)
24. Vasilenko CH. The somes olds and news problems of pathogenesis of ulcer disease. Clinmed 1970; 10: 117–123. Russian (Василенко В.Х. Некоторые старые и новые проблемы патогенеза язвенной болезни. Клин. мед. 1970; 10: 117–123.)

УДК 615.036 Обзор

# ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (ОБЗОР)

***А.Т. Бурбелло*** *– ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующая курсом клинической фармакологии кафедры госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии и семейной медицины, профессор, доктор медицинских наук;* ***Л.Б. Гайковая*** *– ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук;* ***М.В. Покладова*** *– ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии;* ***М.В. Комок*** *– ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии;* ***М.А. Костицына*** *– ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии.*

# COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: BIOMARKERS OF INFLAMMATION AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS (REVIEW)

***A.T. Burbello*** *– North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, professor, doctor of Medical Sciences;* ***L.B. Gaikovaya*** *– North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Head of the central clinical diagnostic laboratory, Department of clinical laboratory diagnostics, Professor;* ***M.V. Pokladova*** *– North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of therapeutics and clinical pharmacology, postgraduate student;* ***M.V. Komok*** *– North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of therapeutics and clinical pharmacology, postgraduate student;* ***M.A. Kostytsyna*** *– North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of therapeutics and clinical pharmacology, postgraduate student.*

Дата поступления – 4.03.2014 г. Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

***Бурбелло А.Т., Гайковая Л.Б., Покладова М.В., Комок М.В., Костицина М.А.*** **Внебольничная пневмония: биомаркеры воспаления и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 173–178.**

На основании литературных данных показана роль воспаления в развитии пневмонии. Рассматриваются медиаторы воспаления и возможности использования современных лабораторных маркеров для диагностики внебольничной пневмонии. Анализируется прогностическая значимость различных биомаркеров воспаления, доступных для клинико-диагностических лабораторий, но не используемых широко в повседневной клинической практике. Проанализированы влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на процессы воспаления и возможность их использования в комплексном лечении внебольничной пневмонии.

**Ключевые слова:** воспаление, внебольничная пневмония, биомаркеры воспаления, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

***Burbello AT, Gaikovaya LB, Pokladova MV, Komok MV, Kostyitsyna MA.*** **Community-acquired pneumonia: biomarkers of inflammation and Omega-3 polyunsaturated fatty acids (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 173–178.**

Based on the published data the role of inflammation in development of pneumonia has been discussed. The role of inflammatory mediators and laboratory markers for diagnostics of community acquired pneumonia is evaluated, as well as prognostic role of different biomarkers of inflammation, available for clinical laboratories, but not widely used in daily clinical practice. Influence of Omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory processes and possibilities to use them in the treatment of community acquired pneumonia is also discussed in the study.

**Key words:** inflammatory, community acquired pneumonia, biomarkers of inflammation, Omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Воспаление, наряду с гипоксией, относится к числу самых распространенных типовых патологических процессов. Наиболее часто воспаление связывают с внедрением инфицирующего агента, антигена или физическим повреждением тканей. При начальном развитии воспаление носит защитный характер и направлено на локализацию, уничтожение или удаление из организма вредоносного фактора. Защитная роль воспаления неоспорима: без него не восстанавливались бы тканевые повреждения, инфекции переходили в генерализованный процесс, приводили к сепсису и оставались нераспознанными многие опасные процессы. Однако защитная воспалительная реакция имеет и патологический характер, т.к. механизмы воспаления обязательно причиняют тканям вторичные самоповреждения. Именно выраженность воспаления (инфильтрация) наряду с другими факторами определяет степень тяжести и прогноз заболевания [1].

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний человека. Заболеваемость внебольничной пневмонией в России достигает 14-15%, а общее число больных ежегодно достигает 1,5 млн человек. Летальность от внебольничных пневмоний колеблется от 1-3 до 35% в зависимости от возраста, наличия сопутствующей патологии, тяжести течения, начала специфического лечения [2, 3]. Диагноз «пневмония» в первые 3 дня ставится лишь у 35% пациентов. Основной причинной воспалительного процесса при внебольничной пневмонии являются различные микроорганизмы. Ю.К. Новиков дает такое определение пневмонии: «Пневмония – это инфекционное поражение альвеол, сопровождающееся экссудацией и инфильтрацией клетками воспаления паренхимы, как ответ на внедрение и пролиферацию микроорганизмов в стерильные в норме отделы респираторного тракта» [4]. Наиболее частыми возбудителями являются пневмококк (S. Pneumoniae), гемофильная палочка (Hemophilus influenzae), микоплазмы (Mycoplasma), хламидии (Chlamydia), легионелла (Legionella), значительно реже причиной могут быть стафилококки (Staphylococcus aureus) и грамотрицательные бактерии (семейство Enterobacteriaceae). Однако на практике этиологию ВП даже при интенсивных исследованиях можно установить максимум у 50% па-

**Ответственный автор** – Бурбелло Александра Тимофеевна
Тел.: (812)-303-50-00, добавочный 8027
E-mail: at-burbello@yandex.ru.

циентов. В тех же случаях, когда из крови и других сред выделяется культура потенциального возбудителя, это происходит с большим отставанием от начала заболевания (48 и более часов) [2, 4, 5]. В то же время задержка с введением антибиотика на 4 ч сопровождается ростом летальности [6].

При постановке диагноза пневмонии основные исследования направлены на выявление возбудителя и на оценку степени тяжести внебольничной пневмонии. Оценку степени тяжести проводят с использование различных шкал: PORT, CURB-65, SCAP, SMARP-COP и др. [7-10].

Наиболее часто используется шкала PORT (Pneumonia Outcomes Rtsearch Team), предполагающая определение 20 клинических и лабораторных признаков, и на основании данных признаков устанавливается степень тяжести пневмонии PSI (Pneumonia Severity Index), прогнозируется риск летального исхода и вырабатываются рекомендации по лечению. Однако следует обратить внимание, что шкалы не учитывают степень воспаления. Только в шкале SMARP-COP оценивается мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме легких. Наличие воспалительной реакции клинически, как правило, оценивают по лейкоцитозу, обычно со сдвигом влево, ускоренному СОЭ, в некоторых случаях по увеличению концентрации С-реактивного белка; содержание и изменения других предикторов воспаления не учитывается. Однако в острой фазе воспаления наряду с усилением клеточной миграции фагоцитов в организме образуются биологически активные вещества, так называемые медиаторы воспаления, которые обеспечивают закономерный характер его развития и формирование местных и общих процессов, а в ряде случаев определяют развитие и исходы процесса воспаления.

В число прогностически неблагоприятных признаков внебольничной пневмонии, наряду с преклонным возрастом, сопутствующими заболеваниями, алкоголизмом, бактериемией, гипоальбуминемией и др., входит двусторонняя инфильтрация и прогрессирование пневмонической инфильтрации. Одной из причин летальности в ряде случаев является увеличение повреждения легочной ткани, связанной с инфильтрацией (воспалением) [1]. В острой фазе воспаления вместе с усилением клеточной миграции фагоцитов происходит выделение около 30 плазменных белков, выполняющих роль медиаторов воспаления, определяющих развитие и исходы процесса воспаления.

Какие медиаторы воспаления в современных условиях в клинико-биохимических лабораториях можно учитывать при постановке диагноза и какова их значимость? Известно, что основные медиаторы, участвующие в формировании воспаления, являются метаболитами арахидоновой кислоты (эйкозаноиды): простагландины (Pg), лейкотриены (Lt), тромбоксан А2 (Tx), гидроперокси- и гидроксиэйкозатетраеновые кислоты [11, 12]. Эйкозаноиды выделяются лейкоцитами, тромбоцитами, эпителиальными и другими клетками дыхательных путей под воздействием аллергенов, инфекционных и вирусных агентов, иммунных стимулов, продуктов свободнорадикального окисления. Одними из наиболее сильных хемоаттрактантов для нейтрофилов, усиливающими их адгезию и дегрануляцию, образование радикалов кислорода в этих клетках и развитие воспаления, являются LtB4 и LtC4, они способствуют поступлению в зону воспаления новых лейкоцитов, увеличивают проницаемость сосудов и способствуют отеку [13-15].

В последнее время при тяжелых инфекционно-воспалительных процессах предлагается определять биомаркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, интерлейкин-6 (IL-6), тумор-некротический фактор-α (TNF-α), концевой мозговой натриуретический пептид (Nt-pro-BNP) [16]. С-реактивный белок является неспецифическим фактором защиты, содержание которого повышается при воспалительных заболеваниях не только бактериальной этиологии, но и при хирургических вмешательствах, аутоиммунных и хронических воспалительных процессах [17, 18]. С-реактивный белок фактически является ко-опсонином (хемоаттрактант, привлекающий моноциты), так как он активно воздействует на микроорганизмы (связывает С-белок микроорганизмов), подготавливая их к фагоцитозу, а также на клетки участвующие в ранних реакциях защиты: нейтрофилы, моноциты, лимфоциты [19, 20]. По мнению Korppi M., Kroger L., наиболее высокие уровни СРБ наблюдаются при бактериальной инфекции и достигают значений более 100 мг/л [21]. С-реактивный белок может непосредственно ускорять активацию моноцитов путем стимуляции высвобождения цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α) [22, 23]. СРБ входит в ассортимент тестов практически каждой клинико-диагностической лаборатории. Классическими методами определения концентраций СРБ в диапазоне 5-500 мг/л являются нефелометрия и турбидиметрия.

При оценке прогностической значимости биомаркеров и шкалы APACHE II с использованием ROC-анализа Зубаировой П.А. показано, что наибольшую ценность для предсказания неблагоприятного исхода больных ХОБЛ с НП имели значения шкалы APACHE II (площадь под кривой ROC 0.922; 95% ДИ 0,780-1,064; p=0,003), СРБ2 (площадь под кривой ROC 0,983; 95% ДИ 0,837-1,038; p=0,002), IL-6 (площадь под кривой ROC 0,833; 95% ДИ 0,641-1,026; p=0,035). Было установлено, что у больных ХОБЛ с НП при наличии повышенной концентрации СРБ в течение 48 часов летальность возрастает до 61%, что свидетельствует о высокой диагностической и прогностической значимости определения биомаркеров воспаления [24]. Однако в начальной стадии инфекционного процесса увеличение концентрации СРБ происходит достаточно медленно, максимальный уровень достигается через 24-72 часа от начала развития инфекционного процесса [25]. По мнению Meisner M., из-за высокой неспецифичности он не может использоваться для дифференциальной диагностики бактериального воспаления от других видов воспалительного процесса [26].

В работе Зубаировой П.А. с помощью ROC-анализа установлено, что температура тела и лейкоцитоз периферической крови, IL-6 и TNF являются высокочувствительными показателями воспаления, однако, по ее мнению, только сывороточный уровень СРБ являлся наиболее ценным, достоверным и специфичным признаком наличия пневмонии у больных ХОБЛ по сравнению с другими воспалительными маркерами [27].

В последнее время большое внимание в качестве биомаркера воспаления придается прокальцитонину. Однако в отличие от СРБ в случае выраженного системного воспаления концентрация прокальцитонина повышается только с активацией острой фазы [28, 29]. На ранних стадиях развития системной инфекции, пока она имеет локальный характер, уровни прокальцитонина остаются низкими или повышены незначительно, увеличение концентрации связано с

утяжелением процесса, отсюда при развитии сепсиса повышение прокальцитонина происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса в развитии [30, 31]. В работах, посвященных изучению биомаркеров активности воспалительного процесса у взрослых пациентов с различной инфекцией нижних отделов дыхательных путей, показана корреляция уровня прокальцитонина в сыворотке крови с тяжестью бактериальной пневмонии [32, 33]. Уровень прокальцитонина повышается вслед за уровнем провоспалительных цитокинов TNF-, IL-6. Работами Симбирцева А.С. доказано, что TNF совместно с эндотоксинами являются главными стимуляторами выработки прокальцитонина [34, 35]. При этом выброс пркальцитонина является отсроченным в воспалительном ответе по сравнению с цитокинами [36]. Определение концентрации прокальцитонина проводится разными методами. Для экспресс-диагностики чаще всего используется полуколичественный метод – иммунохроматографический на тест-полосках. Для оценки эффективности антибактериальной терапии необходимо знать точную концентрацию прокальцитонина в крови, и тогда незаменим высокочувствительный электрохемилюминесценный метод.

Провоспалительные цитокины синтезируются в очаге воспаления макрофагальными клетками в ответ на повреждение тканей. Повышение их уровня в крови наблюдается до клинических проявлений и появления других маркеров воспаления [37]. Уровень цитокинов отражает активность, тяжесть и продолжительность воспалительного процесса [38].

Известно, что TNF-α – один из наиболее активных цитокинов, который считается ключевым в процессах воспаления. TNF-α играет ключевую роль в развитии воспалительного процесса: инициирует синтез IL-6, IL-1, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [39, 40]. Концентрация TNF-α и IL-6 у больных сепсисом тесно коррелирует с выраженностью системного воспаления и имеет прогностическое значение, по уровню TNF-α и IL-1 можно судить об активности воспалительного процесса в целом, степени тяжести и объеме поражения легочной ткани [20, 41-43]. В работах некоторых авторов показано, что для диагностики целесообразно определение комбинации показателей, и диагностическая чувствительность при этом превышает таковую для каждого в отдельности (например, СРБ и прокальцитонин; IL-6 и СРБ) [44].

В последние годы для диагностики бактериальных инфекций появился новый высокочувствительный, высокоспецифичный маркер сепсиса – пресепсин (ПСП). Пресепсин – это белок, выделяемый фагоцитами при фагоцитозе, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии сепсиса [45]. Повышение уровня пресепсина при фагоцитозе свидетельствует о специфичной реакции организма в ответ на бактериальную инфекцию. В ряде клинических исследований выявлена высокая диагностическая ценность ПСП при ранней диагностике и стратификации тяжести сепсиса, а также определении прогноза (летальности) у больных с этим тяжелым состоянием [46-48]. Метод определения пресепсина иммунохемилюминесцентный, и его определение только начинает вводиться в лабораторную практику.

Однако ни один из маркеров воспаления и их комбинации не позволяют дифференцировать возбудителя внебольничной пневмонии, и этот вопрос остается не до конца решенным. В то же время только специфическая, направленная на возбудителя антибактериальная терапия дает быстрый положительный клинический эффект. Исходя из этого, возникает необходимость в уменьшении процесса воспаления и ослаблении тяжести пневмонии с помощью применения не только антибактериальных, но и противовоспалительных лекарственных препаратов.

Несомненно, что лечение пневмонии должно начинаться с этиотропной терапии, по этиологическому (с учетом возбудителя) антибактериальному принципу, тем не менее при пневмонии при определении тяжести и прогноза большую роль играет выраженность воспалительного процесса. Потому возникает вопрос: надо ли проводить противовоспалительную терапию, когда ее следует начинать и есть ли противовоспалительные средства, максимально благоприятно действующие на процесс воспаления при пневмонии?

Стандартами медицинской помощи больным с пневмонией вызванной микроорганизмами (пневмококк (S. Pneumoniae), гемофильная палочка (Hemophilus influenzae), микоплазмы (Mycoplasma), хламидии (Chlamydia), легионелла (Legionella), значительно реже стафилококки (Staphylococcus aureus) и грамотрицательные бактерии (семейство Enterobacteriaceae), бактериальной пневмонией, не классифицированной в других рубриках, при оказании специализированной помощи предусмотрено применение глюкокортикостероидов, ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств [49]. Однако известно, что данные противовоспалительные средства подавляют не только воспаление, но и иммунную защиту.

Среди противовоспалительных средств особое место занимают омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). С открытием роли медиаторов воспаления появилась возможность воздействия на воспалительный процесс путем снижения синтеза эйкозаноидов. Реальными веществами, способными изменить синтез эйкозаноидов, являются омега-3 ПНЖК, называемые «фальшивыми» субстратами для фосфолипаз. Противовоспалительное действие препаратов омега-3 ПНЖК является их уникальным свойством [14].

Механизм противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК заключается прежде всего в их влиянии на метаболизм арахидоновой кислоты (АК) по конкурентному типу на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне с возможной модификацией спектра простагландинов и лейкотриенов [50-52]. ПНЖК способны заменить арахидоновую кислоту в фосфолипидах клеточных мембран. Полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК) являются природными антагонистами арахидоновой кислоты по отношению к циклооксигеназам (ЦО) и липооксигеназам (ЛО). ДГК внутриклеточно трансформируется в ЭПК. Эйкозапентаеновая кислота имеет более высокое сродство к ЦО и ЛО и конкурирует с арахидоновой кислотой, ингибируя ее превращение в простагландины и лейкотриены. Включаясь вместо АК в фосфолипиды мембран, эйкозапентаеновая кислота при активации фосфолипаз высвобождается из клеточных мембран и является альтернативным субстратом для ЦО, образуя при этом метаболиты с одной лишней двойной связью – триен-простагландины (PgH3, PgI3), тромбоксан А3 (ТхА3) и 5-ЛО, образуя так называемые пятисерийные лейкотриены – пентаен-лейкотриены (LtA5, LtB5, LtC5, LtD5, LtE5) с иной биологической

активностью [53]. Метаболиты АК и ЭПК схожи функционально, однако степень их активности различна. Например, ТхА3, образующийся из ЭПК, не дает проагрегационного эффекта в отличие от ТхА2 (метаболита АК), обладающего мощным вазоконстрикторным и стимулирующим агрегацию тромбоцитов действием. В то же время PgI3 превосходит PgI2 по способности снижать агрегацию тромбоцитов и вызывать вазодилатацию. Наибольшее различие в степени активности отмечено для LtB5, который составляет всего 1-10% активности LtB4, являющегося одним из основных хемоаттрактантов для лейкоцитов. Поскольку хемотаксическое действие лейкотриенов серии В распространяется и на эозинофилы, низкая активность LtB5 в сравнении с LtB4 способствует меньшему привлечению этих клеток в дыхательные пути. Кроме того, за счет снижения пула предшественника снижается образование такого мощного провоспалительного вещества, как фактор активации тромбоцитов (PAF). ЭПК и АК включаются в фосфолипиды самых различных структур и органов (тромбоциты, эндотелиальные клетки, печень и т.д.). Таким образом, изменение синтеза эйкозаноидов под влиянием омега-3 ПНЖК позволяет использовать их при различных воспалительных заболеваниях. Применение «фальшивых» субстратов для липооксигеназ позволяет добиться уменьшения действия важнейших эйкозаноидов, не вызывая при этом неблагоприятных реакций.

Обладая противовоспалительным действием, уменьшая гипоксию тканей, омега-3 ПНЖК способствуют нормализации некоторых показателей иммунного статуса. Доказано, что ЭПК и ДГК стабилизируют иммунные функции путем активации макрофагально-плазмоклеточной реакции в лимфоидных органах и стимуляции активности перитонеальных макрофагов, регулируют синтез простагландинов, участвующих в регуляции образования Т-лимфоцитов [54, 55]. Ряд исследователей отметили положительное влияние ЭПК при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями в системе иммунитета, таких, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, при среднетяжелом течении бронхиальной астмы, а также для заживления переломов трубчатых костей, при рассеянном склерозе и др. [56-59].

Активность лейкоцитарной фосфолипазы А2 стимулируется специфическим регуляторным белком, который в свою очередь регулируется такими провоспалительными цитокинами, как TNF-α и IL-1 [59]. В работах Гайковой и соавт. показано, что такие иммунологические лабораторные маркеры, как TNF-α, IL-6, количество CD3+лимфоцитов и индекс миграции в реакции торможения миграции лейкоцитов адекватно отражают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие омега-3 ПНЖК [60].

Таким образом, наличие противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств ПНЖК позволяет использовать их при различных воспалительных заболеваниях.

### References (Литература)

1. Sinopalnikov AI, Kozlov RS. Community-acquired respiratory tract infections: guidelines for clinicians. SPb.: Premer MT, Nash Gorod, 2007; 352 p. Russian (Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. СПб.: Премьер МТ, Наш Город, 2007; 352 с.).

2. Yakovlev SV. Community-acquired pneumonia in the elderly: particular etiology, clinical course and antibiotic therapy. Russian Medical Journal 1999; 7 (16(98): 763-768. Russian (Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у пожилых: особенности этиологии, клинического течения и антибактериальной терапии. Русский медицинский журнал 1999; 7(16 (98): 763-768).

3. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RI, et al. Community-Acquired Pneumonia: Guidelines on diagnosis, Treatment and Prophylaxis. Guidelines for Clinicians (approved by the Ministry of Health of Russian Federation). Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2010; 12(3): 186-224. Russian (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.И. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2010; 12(3): 186-224).

4. Novikov YK. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Russian Medical Journal 2001; 3(1-2)6: 11-16. Russian (Новиков Ю.К. Диагностика и лечение внебольничных пневмоний. Русский медицинский журнал 2001; 3(1-2)6: 11-16).

5. Strachunskiy LS. Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in an outpatient setting. Consilium medicum 2002; 4(4): 180. Russian (Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Consilium medicum 2002; 4(4): 180).

6. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-aquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164(6): 637-44

7. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. JAMA 1996; 275(2): 134-41.

8. Lim WS, van der Erden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58(5): 377-82.

9. Yandiola PP, Capelastegui A, Quintana J, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Chest 2009; 135(6): 1572-9.

10. Dvoretskiy LI, Aleksandrova MA. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Russian Medical Journal 2010; 9: 522-529. Russian (Дворецкий Л.И., Александрова М.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. Русский медицинский журнал 2010; 9: 522-529).

11. Torabinejad M, Cotti E, Lessard G. Leukotrienes: their possible role in pulmal and periapical diseases. Endod dent Traumatol 1991; 7: 233-241.

12. Bisgard H, Pedersen M. SRS-A leukotrienes decrease the activity of human respiratory cilia. Clin Allergy 1987; 17(2): 95-103.

13. Karaulov AV, Silvestrov VP, et al. The role of eicosanoids: prostaglandins, prostacyclin, thromboxane and leukotrienes in the pathogenesis of asthma and other lung diseases. Therapeutic Archive 1986; 3: 123-130. Russian (Караулов А.В., Сильвестров В.П. и др. Роль эйкозаноидов: простагландинов, простациклина, тромбоксана и лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы и других заболеваний легких. Терапевтический архив 1986; 3: 123-130).

14. Masuev KA Eicosanoids and asthma. Pulmonology 1993; 1: 78-81. Russian (Масуев К.А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма. Пульмонология 1993; 1: 78-81).

15. Pasechnikov VD. Lipooxygenase synthesis of arachidonic acid metabolites and their role in the pathogenesis of inflammation of the gastric mucosa. Clinical Medicine 1991; 9: 69-72. Russian (Пасечников ВД. Синтез липооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты и их роль в патогенезе воспаления слизистой оболочки желудка // Клиническая медицина 1991; 9: 69-72).

16. Kolosov VP, Kochegarova EYu, Naryshkina SV. Community-acquired pneumonia (clinical course, predicting outcomes). Blagoveshchensk, 2012; 124 p. Russian (Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). Благовещенск, 2012; 124 с.)

17. Velkov VV. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. Part 1. Clinical and laboratory consilium. Scientific-Practical Journal 2008; 6(25): 46-52. Russian (Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной

лабораторной диагностике. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум: научно-практический журнал 2008; 6 (25): 46-52)

18. Velkov VV. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. Part 2. Clinical and laboratory consilium. Scientific-Practical Journal 2009; 1(26): 34-48. Russian (Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2. Клинико-лабораторный консилиум: научно-практический журнал 2009; 1 (26): 34-48)

19. Titov VN. C-reactive protein: physico-chemical properties, structure and specific properties. Clinical Laboratory Diagnostics 2004; 8: 3-10. Russian (Титов В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, структура и специфические свойства. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 8: 3-10).

20. Geltser BI, Kukol LV. Clinical estimation the effectiveness of prognostic scales in patients with community-acquired pneumonia. Clinical Medicine 2003; 11: 62-66. Russian (Гельцер Б.И., Куколь Л.В. Клиническая оценка эффективности применения прогностических шкал у пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническая медицина 2003; 11: 62-66).

21. Korppi M, Kroger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection. Scand J Infect Dis 1993; 25 (2): 207-213.

22. Paltsev MA, Ivanov AA, Severin SV. Intercellular interactions. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: Meditsina, 2003; 288 p. Russian (Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.В. Межклеточные взаимодействия. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина, 2003; 288 с.)

23. Volozhin AI, Poryadkin GV, et al. Pathophysiology. Moscow: Akademiya, 2006; 1: 272 p. Russian (Воложин А.И., Порядкина Г.В. и др. Патофизиология. М.: Академия 2006; 1: 272 с.

24. Baymakanova GE, Zubairova PA, Avdeev SN, et al. Features of the clinical picture and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology 2009; 2: 33-41. Russian (Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., и др. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2009; 2: 33-41).

25. Shevchenko OP. High-sensitivity analysis of C-reactive protein and its application in cardiology. Laboratory medicine 2003; 6: 35-41. Russian (Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии. Лабораторная медицина 2003; 6: 35-41).

26. Meisner M., Tschaikowsky K., Palmaers T., et al. T. Comparison of procalcitonin(PCT) and C-reactive protein(CRP) plasma concentration at different SOFA scores during the course of sepsis and MDOS. Crit Care 1999; 3 (1): 45-50.

27. Zubairova PA. Features of the clinical picture, prognosis and the role of biomarkers of inflammation in patients with pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease: PhD abstract. Moscow, 2010; 114 p. Russian (Зубаирова П.А. Особенности клинической картины, прогноз и роль биомаркеров воспаления при пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010; 114 с.)

28. Wicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acture phase marker. Ann Clin Biochem 2001; 38(Pt5): 438-493.

29. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. Crit Care Med 2000; 28 (9): 3171-6.

30. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitoninum in bacterial infections: hype, hope, more or less? Swiss Med Wkly 2005; 135 (31-32): 451-460.

31. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in icritically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2006; 34(7): 1996-2003.

32. Joram N, Boscher C, Denizot S, et al. Umbilical cord blood procalcitonin C-reactive protein concentration as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91(1): 65-66.

33. Chiesa C, Panero A, Rossi N. Reliability of procalcitonin concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis1998; 26(3): 664-672.

34. Dandola P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79 (6): 1605-8.

35. Simbirtsev AS. Cytokines: classification and biological functions. Cytokines and Inflammation 2004; 3(2): 16-21. Russian (Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3(2): 16-21).

36. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycky ZE, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med 2000; 26(2): 148-52.

37. Tarasova IV «Kapellmeister» intercellular interactions – cytokines. Allergology and immunology in pediatrics 2011; 1(24): 36-40. Russian (Тарасова И.В. «Дирижеры» межклеточных взаимодействий – цитокины. Аллергология и иммунология в педиатрии 2011; 1(24): 36-40).

38. Kostyushko AV, Markelova EV. Cytokine profile enterobacterial pneumonia in the experiment. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya meditsina 2010; 4: 27-31. Russian (Костюшко А.В., Маркелова Е.В. Цитокиновый профиль энтеробактериальной пневмонии в эксперименте. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2010; 4: 27-31).

39. Simbirtsev AS. Cytokines: classification and biological functions. Cytokines and Inflammation 2004; 3(2): 9-14. Russian (Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3(2): 9-14).

40. Rydkovskaya AV, Simbirtsev AS. Functional polymorphism of TNF-α and pathology. Cytokines and Inflammation 2007; 4(3): 4-10. Russian (Рыдковская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF-α и патология. Цитокины и воспаление 2007; 4(3): 4-10).

41. Harris MC, Costarino AT Jr, Sullivan JS, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis. Am J Respir J Pediatr. 1994; 1224(1): 105-11.

42. Vertkin AL, Prokhorovich EA, Namazova LS, et al. Optimization of the empirical treatment of community-acquired pneumonia in patients with elderly. Russian Medical Journal 2002; 10(16): 708-812. Russian (Верткин А.Л., Прохорович Е.А., Намазова Л.С. и др. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста. Русский медицинский журнал 2002; 10(16): 708-812).

43. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn in-fants: a review. Pediatr Infect Dis J 2007; 19(9): 879-887.

44. Menender R, Martinez R, Reyes S Biomarkers improve mortality pre-diction diagnostic scales in community-acquired pneumonia. Thorax. 2009; 64 (7): 587-591.

45. Velkov VV. Presepsin – new highly effective biomarker of sepsis. Clinical and laboratory consilium 2012; 2(42): 56-62. Russian (Вельков В.В. Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилиум 2012; 2(42): 56-62).

46. Popov DA, Plyushch MG, Yarustovskiy MB, et al. Monitoring the level of sCD14-ST (presepsin) in perioperative period of cardiac surgery patients. Anesthesiology and Reanimatology 2013; 3: 30-35. Russian (Попов Д.А., Плющ М.Г., Ярустовский М.Б. и др. Мониторинг уровня sCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология 2013; 3: 30-35).

47. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother 2011; 17(6): 764-769.

48. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. 2012; 18(6): 891-7.

49. State Standard. The standard of care for patients with pneumonia caused by Streptococcus Pneumoniae, pneumonia caused by Hemophilus influenzae (Pfeiffer-stick Afanasyev) bacterial pneumonia not elsewhere classified; pneumonia caused by other infectious agents, unclassified pneumonia; pneumonia without specifying pathogen; lung abscess with pneumonia (with specialized assistance). Moscow, 2007. Russian (Стандарт медицинской помощи больным с пневмонией, вызванной Streptococcus Pneumoniae; пневмонией, вызванной Hemophilus influenzae (палочкой Афанасьева – Пфейффера); бактериальной пневмонией; не классифицированной в других рубриках; пневмонией, вызванной другими инфекци-

онными возбудителями, не классифицированной в других рубриках; пневмонией без уточнения возбудителя; абсцессом легкого с пневмонией (при оказании специализированной помощи). Москва, 2007.

50. Azhgikhin IS. Prostaglandins – a new class of biologically active substances. In: Prostaglandins. Moscow: Medicine, 1978; p. 245-260. Russian (Ажгихин И.С. Простагландины – новый класс биологически активных веществ. В кн.: Простагландины. М.: Медицина, 1978; с. 245-260).

51. Denisenko PP, Ter-Karapetyan VA. The role of unsaturated fatty acids in inflammation. In: Proceedings of Congress USA 1995; p. 59. Russian (Денисенко П.П., Тер-Карапетян В.А. О роли ненасыщенных жирных кислот в воспалении: материалы междунар. симп. США, 1995; с. 59).

52. Denisenko PP, Isaeva SR, Denisenko NP, et al. Therapeutic and prophylactic use of essential unsaturated fatty acids (review). Clinical Pharmacology and Therapeutics 1997; 9: 47-52. Russian (Денисенко П.П., Исаева С.Р., Денисенко Н.П. и др. Лечебное и профилактическое применение незаменимых ненасыщенных жирных кислот (обзор). Клиническая фармакология и терапия 1997; 9: 47-52).

53. Burbello AT. Omega-3 polyunsaturated fatty acids. In: Pharmacology: clinical application. St. Petersburg, 2005; p. 304. Russian (Бурбелло А.Т. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. В кн.: Фармакология: клиническое применение. СПб.: 2005; с. 304).

54. Komarov FI, Serebryanskaya MV. Clinical and immunological aspects of the different variants of the peptic ulcer. Therapeutic Archive 1990; 2(62): 38-43. Russian (Комаров Ф.И., Серебрянская М.В. Клинико-иммунологические аспекты различных вариантов течения язвенной болезни. Терапевтический архив 1990; 2(62): 38-43).

55. Burbello AT, Shabrov AV, Serebryakova VI, et al. Immunocorrecting effects of antioxidants and polyunsaturated fatty acids in certain diseases of the internal organs. International Journal Immunorehabilitation 2000; 2(2): 46.

56. Azhgikhin IS, Ter-Karapetyan VA, Gandel VG, et al. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: new pharmaceutical and medical aspects. Farmatsiya 1987; 36(2):80-89. Russian (Ажгихин И.С., Тер-Карапетян В.А., Гандель В.Г. и др. Докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты: новые фармацевтические и медицинские аспекты. Фармация 1987; 36(2): 80-89).

57. Burbello AT, Frelikh MP, Shabrov AV, et al. Polyunsaturated fatty acids as a means of prevention of acute asthma. Vestnik of the St. Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov 2000; 1: 43-46. Russian (Бурбелло А.Т., Фрелих М.П., Шабров А.В. и др. Полиненасыщенные жирные кислоты как средства профилактики обострения бронхиальной астмы. Вестник СПбГМА им И.И. Мечникова 2000; 1: 43-46).

58. Burbello AT, Frelikh MP, Serebryakova VI, et al. Changing the state of the antioxidant status of the immune system and some patients influenced omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants. In: Proceedings of the VII Russian National Congress «Chelovek i lekarstvo». Moscow, 2000; p. 393-394. Russian (Бурбелло А.Т., Фрелих М.П., Серебрякова В.И. и др. Изменение состояния антиоксидантных систем и иммунного статуса у некоторых больных под влиянием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов. Сб. матер. VII Российский национальный конгресса «Человек и лекарство». М., 2000; с. 393-394).

59. Hurst S, Zainal Z, Caterson B, et al. Dietary fatty acids and arthritis. Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids 2010; 82(4-6): 315-8.

60. Gaykovaya LB, Kukharchik GA, Bogdanova VG, et al. Laboratory markers in the evaluation of anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Cytokines and Inflammation 2011; 1. Russian (Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Богданова В.Г. и др. Лабораторные маркеры в оценке противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК. Цитокины и воспаление 2011; 1).

УДК 615.036.8 Оригинальная статья

# ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

***И.В. Грайфер*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра фармакологии, врач-кардиолог, соискатель кафедры фармакологии;* ***О.В. Решетько*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, зав. кафедрой фармакологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.В. Фурман*** *— Саратовский НИИ кардиологии, заведующий лабораторией неотложной кардиологии; кандидат медицинских наук;* ***П.В. Долотовская*** *— Саратовский НИИ кардиологи, научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, кандидат медицинских наук.*

# FEATURES OF PHARMACOTHERAPY AND CLINICAL COURSE OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN REAL CLINICAL PRACTICE

***I.V. Graifer*** *— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, cardiologist, applicant for the Department of pharmacology;* ***O.V. Reshetko*** *— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Head of Department of pharmacology, Professor, doctor of medical science;* ***N.V. Furman*** *— Saratov research Institute of cardiology, Head of the laboratory of emergency cardiology, candidate of medical science;* ***P.V. Dolotovskaya*** *— Saratov research Institute of cardiology, researcher, laboratory of emergency cardiology, candidate of medical science.*

Дата поступления — 1.03.2014 г. Дата принятия в печать —

***Грайфер И.В., Решетько О.В., Фурман Н.В., Долотовская П.В.*** **Особенности фармакотерапии и клинического течения фибрилляции предсердий у больных с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (1): 178–185.**

*Цель:* изучить различия в фармакотерапии фибрилляции предсердий (ФП) и особенности клинического статуса больных ФП на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа в реальной клинической практике на примере кардиологических отделений многопрофильных клинических больниц города Саратова. *Материалы и методы*. Проведен сравнительный ретроспективный сплошной фармакоэпидемиологический анализ 1041 истории болезни больных ФП, госпитализированных как в экстренные, так и в плановые отделения кардиологии двух многопрофильных клинических больниц Саратова последовательно в течение календарного года по поводу ФП, зафиксированной на ЭКГ. *Результаты*. Среди всех пациентов с ФП больные с СД 2-го типа составили 20,2%. Среди них преобладали женщины, они были моложе, аритмия у них развилась в более молодом возрасте, они отличались более тяжелой структурной патологией сердца, среди них было достоверно больше

лиц, перенесших инфаркт миокарда, почти у всех имелись симптомы ХСН. Пациентам с СД реже проводилась кардиоверсия, а с целью контроля ЧСС чаще предпочтение отдавалось сочетанию бета-адреноблокаторов и дигоксина. 100% больных СД имели высокий риск развития тромбоэмболических осложнений (91,9% без СД), в обеих группах оральные антикоагулянты назначались недостаточно часто. *Заключение.* СД 2-го типа имеется у каждого пятого больного ФП, особенно среди женщин и пациентов с постоянной формой ФП и ассоциируется с наличием более тяжелым органического поражения сердца по сравнению с больными ФП без СД. У всех больных ФП на фоне СД отмечен высокий риск ТЭО, т.е. ОАК должны быть назначены в 100% случаев, однако в обследованных стационарах ОАК были назначены только в 23% случаев

Ключевые слова: сахарный диабет, фибрилляция предсердий, фармакотерапия

***Graifer IV, Reshetko OV, Furman NV, Dolotovskaya PV.*** **Features of pharmacotherapy and clinical course of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes in real clinical practice. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (1): 178–185.**

The *aim* of the study was to investigate the clinical status of patients with atrial fibrillation (AF) and diabetes mellitus (DM) type 2 and to identify differences in the treatment of AF, conducted in the cardiology departments of multidisciplinary teaching hospitals of the Saratov city. *Materials and methods.* A comparative retrospective analysis of 1041 pharmacoepidemiological solid history of patients with AF who were hospitalized in emergency, and in the planning department of cardiology of 2 multidisciplinary teaching hospitals of the Saratov city consecutively in a calendar year on the AF, recorded on an electrocardiogram. *Results.* Among all patients with AF, patients with DM accounted for 20.2%. Among them were women, they were younger, they developed fibrillation at a younger age, they differed more severe structural heart disease, among which was significantly greater with myocardial infarction, nearly all had symptoms of heart failure. Patients with DM performed less frequently cardioversion, and to monitor heart rate often preferred a combination of beta-blockers and digoxin. 100% of patients with DM had a higher risk of thromboembolic complications (91.9% without diabetes) in both groups, oral anticoagulants (OAC) prescribed often enough. *Conclusion.* DM was diagnosed in every fifth patient with AF, especially among women and patients with persistent AF and is associated with the presence of more severe organic heart disease compared with patients without DM. All patients on the background DM was a high risk of thromboembolic complications, i.e. OAC must be assigned in 100% of cases, but in the surveyed hospitals OAC were appointed only in 23% of cases.

**Key words:** diabetes mellitus, atrial fibrillation, pharmacotherapy.

[1]**Введение.** Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная и устойчивая аритмия, которая встречается почти у 2% людей в общей популяции и достигает 15% среди лиц пожилого возраста [1], распространенность которой в ближайшие десятилетия, по-видимому, увеличится [2]. ФП является независимым предиктором смертности, причиной каждого пятого инсульта, 40% случаев тяжелой сердечной недостаточности, снижает качество жизни и составляет треть госпитализаций среди всех аритмий, что определяет значимость ФП как проблемы мирового здравоохранения [3, 4].

ФП ассоциируется с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые создают субстрат для поддержания аритмии [1, 5].

Примерно у 20–25% пациентов с ФП отмечается сахарный диабет (СД), требующий медикаментозного лечения [1, 6, 7]. СД независимо от других причин увеличивает риск возникновения ФП [8].

Кроме того, СД имеет причинно-следственную связь с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [9], ожирением, т.е. с теми состояниями, которые достоверно ассоциированы с ФП, что приводит к дополнительному возрастанию риска ФП. Так, при наличии АГ и СД риск развития ФП увеличивается в 3 раза. СД является фактором риска развития инсульта у больных с неклапанной ФП. Механизмы, лежащие в основе связи ФП и СД, до конца не изучены. Основная роль в формировании субстрата ФП у больных с СД отводится диабетической кардиомиопатии с развитием дилатации предсердий и диастолической дисфункции, диабетической автономной нейропатии, ремоделированию ионных каналов и системному воспалению, приводящему к фиброзу.

Согласно современным рекомендациям, СД рассматривается в качестве одного из факторов риска системных тромбоэмболий, антиаритмическая и антитромботическая терапия у больных СД должна проводиться по тем же правилам, что и у больных без СД [1].

Стремительный рост числа больных СД, частота которого, по прогнозам, к 2030 г. составит 4,4%, увеличение распространенности ФП (к 2050 г. ожидается удвоение этого показателя) и тот факт, что сочетание ФП и СД резко ухудшает прогноз, делают изучение вопросов лечения данной категории больных актуальной проблемой как кардиологии, так и клинической фармакологии.

*Цель:* изучить различия в фармакотерапии фибрилляции предсердий (ФП) и особенности клинического статуса больных ФП на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа в реальной клинической практике на примере кардиологических отделенияий многопрофильных клинических больниц города Саратова.

**Материал и методы.** Проведен сравнительный ретроспективный сплошной фармакоэпидемиологический анализ историй болезни больных ФП, госпитализированных как в экстренные, так и в плановые отделения кардиологии двух многопрофильных клинических больниц Саратова последовательно в течение календарного года по поводу ФП, зафиксированной на ЭКГ.

Критерии включения: случаи ФП, явившиеся причиной госпитализации.

Критерии исключения: 1) случаи ФП, не зафиксированные на ЭКГ; 2) случаи ФП, не явившиеся причиной обращения за медицинской помощью, возникшие при наличии острых временных причин (острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии).

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические данные пациентов; основной диагноз и его осложнения; сопутствующая патология, повышающая риск ФП; форма и длительность аритмии; ранее проводимое лечение; первичные мероприятия при госпитализации и препараты, назначенные больному для долгосрочной терапии ФП с указанием длитель-

**Ответственный автор** — Грайфер Ирина Вячеславовна
Тел.: +79061498866
E-mail: graifer_irina@mail.ru

*Таблица 1*

**Демографические и клинические характеристики пациентов с ФП (n=1041)**

| Показатель | СД 2-го типа | | Без СД 2-го типа | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| Больные | 210 | 20,2 | 831 | 79,8 |
| Мужчины | 97 | 46,2 | 469 | 56,4 |
| Женщины | 113 | 53,8 | 362 | 43,6 |
| Средний возраст, лет | 58,6±11,1 | - | 69,9±12,4 | - |
| Средний возраст начала аритмии, лет | 52,8±10,5 | - | 61,8±9,4 | - |
| Средняя длительность аритмического анамнеза, лет | 3,9±2,9 | - | 4,2±2,3 | - |
| ТЭО в анамнезе [1] | 39 | 18,6 | 59 | 7,1* |
| ИБС [2] | 197 | 93,8 | 729 | 87,7* |
| Перенесенный ИМ | 93 | 44,3 | 351 | 42,2 |
| АГ в сочетании с ИБС или ХСН | 210 | 100 | 764 | 91,9 |
| Изолированная АГ | | | 55 | 6,6 |
| ХСН | 189 | 90 | 415 | 49,9* |
| Патология легких [3] | 19 | 9,0 | 58 | 6,9 |
| Патология щитовидной железы с повышенной функцией [4] | 2 | 0,95 | 34 | 4,1 |
| Идиопатическая форма | 0 | | 12 | 1,4 |
| Ожирение | 176 | 83,8 | 103 | 12,4 |
| Возраст старше 75 лет | 21 | 10 | 114 | 13,7 |
| Курение | 18 | 8,6 | 177 | 21,3 |
| Увеличение ЛП более 4,5 см | 181 | 86,2 | 342 | 41,2 |
| Неревматические клапанные пороки [5] | 57 | 27,1 | 163 | 19,6 |
| Снижение ФВ ниже 40% | 49 | 23,3 | 95 | 11,4 |

Примечание: [1] — транзиторная ишемическая атака, инсульт в анамнезе; [2] — стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда; [3] — хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма; [4] — аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб; [5] — аортальная недостаточность, митральная недостаточность, аортальный стеноз; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертония; ЛП — левое предсердие; ФВ — фракция выброса левого желудочка; * — значение p<0,05.

ности и режима их применения (доза, кратность, путь введения).

Проводился сравнительный анализ особенностей клинического течения, стратегии антиаритмической и антитромботической терапии в соответствии со стратификацией риска, а также анализировались другие лекарственные средства (ЛС), применявшиеся в период госпитализации у пациентов с ФП на фоне СД 2-го типа и пациентов с ФП, не имевших СД. ЛС кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical).

Для всех больных, включенных в исследование, проводился описательный анализ, по некоторым показателям — подгрупповой анализ. Статистическую обработку полученных результатов выполняли в системе статистического анализа Statistica версии 6.0. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определялись среднее арифметическое, стандартное отклонение. Достоверность различий между количественными признаками определяли по критерию t Стьюдента, а по качественным переменным — по $\chi^2$ Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты.** В соответствии с критериями включения/исключения методом сплошной выборки изучены 1041 история болезни, из них больных ФП на фоне СД 2-го типа 20,2% и больных ФП без СД 79,8%. Группы сравниваемых больных отличались по половому и возрастному составу (табл. 1).

Среди больных с СД преобладали женщины (p<0,05). Средний возраст пациентов с ФП и СД составил 58,6±11,1 года, лиц без СД — 69,9±12,4 года (p<0,001). При наличии СД аритмия развивалась в более молодом возрасте — 52,8±10,5 года против 61,8±9,4 года. Больные с ФП и СД 2-го типа достоверно чаще, чем больные без СД, страдали ИБС и ХСН, в анамнезе чаще встречались указания на перенесенное нарушение мозгового кровообращения (p<0,05), среди них было больше лиц с ожирением (p<0,001). По данным допплерэхокардиографии, в группе больных, имевших СД чаще, чем в группе без СД, встречалось снижение фракции выброса левого желудочка ниже 40% и увеличение левого предсердия более 45 мм (p<0,001). У больных СД преимущественно, в 80,5%, отмечалась постоянная форма ФП, в отличие от больных, не страдавших СД, у которых на доли постоянной ФП приходилось 36,8% (p<0,001). В обеих изученных группах больных преобладающим клиническим симптомом ФП явилось ощущение сердцебиения, больные с СД достоверно чаще предъявляли жалобы на появление или нарастание одышки, боли в груди, не типичные для ишемии миокарда (p<0,001) (табл. 2).

У 3,6% (30 человек) больных, не имевших СД, к моменту поступления синусовый ритм был восстановлен, из них у 16 пациентов в результате лечебных мероприятий персонала скорой медицинской помощи, у 14 спонтанно, в дальнейшем данные их историй болезни анализировались при изучении плановой антиаритмической терапии.

У 100% (210 человек) больных с СД и оставшихся 96,4% (801 человек) больных без СД при поступлении зарегистрирована ФП. Среди них у части пациентов (1,4% (3 человека) с СД и 4,7% (39 человек) больных без СД) ФП сопровождалась признаками гемодинамической нестабильности, являющейся

*Таблица 2*

**Симптоматика и данные аритмического анамнеза больных ФП**

| Показатель | СД 2-го типа | | Без СД 2-го типа | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| Вариант течения | | | | |
| Впервые выявленная | 19 | 9,1 | 101 | 48,1 |
| Рецидивирующая (возвратная) | 191 | 90,9 | 730 | 87,8 |
| Пароксизмальная форма | 14 | 6,67 | 324 | 39 |
| Персистирующая форма | 27 | 12,9 | 201 | 24,2 |
| Постоянная форма | 169 | 80,5 | 306 | 36,8 |
| Клиническая картина | | | | |
| Бессимптомное течение | 0 | | 12 | 5,7 |
| ФП с клиническими симптомами | 210 | 100 | 819 | 98,6 |
| Сердцебиение | 200 | 95,2 | 741 | 89,2 |
| Слабость | 153 | 72,9 | 412 | 49,6*** |
| Перебои | 37 | 17,6 | 115 | 13,8 |
| Нарастание/появление одышки | 169 | 80,5 | 386 | 46,5*** |
| Боль/дискомфорт в груди* | 38 | 18,1 | 61 | 7,3*** |
| Отек легких | 1 | 0,95 | 21 | 2,5 |
| Гипотония | 1 | 0,48 | 12 | 1,4 |
| Ишемия миокарда** | 1 | 0,48 | 6 | 0,72 |

Примечание: * — нетипичные для ишемии миокарда; ** — типичные боль/дискомфорт в груди и/или ЭКГ-признаки ишемии миокарда; *** — значение $p < 0,05$

абсолютным показанием для проведения электрической кардиоверсии, независимо от давности пароксизма [1]. У всех этих пациентов проведена электроимпульсная терапия (ЭИТ).

У пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, у которых эпизод ФП не приводит к расстройствам гемодинамики (в изучаемой популяции это 92,7% (38 человек) больных непостоянной ФП с СД и 92,6% (486 человека) больных с непостоянной ФП без СД) выбор тактики терапии строго не регламентирован, при проведении первичных мероприятий в первую очередь учитывается время от начала пароксизма. Среди них в первые 48 часов от развития пароксизма поступило 35 больных с СД и 342 больных без СД, остальные 3 человека с СД и 144 человека без СД — с более продолжительным или неизвестным сроком давности начала ФП.

При давности ФП менее 48 часов у 34,3% (12 человек) больных с СД и у 85,1% (291 человек) без СД выбрана стратегия восстановления синусового ритма ($p<0,001$). У остальных 65,7% (23 человека) больных с СД и 14,9% (51 человека) пациентов без СД сразу выбиралась стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). Всем больным как с СД (12 человек), так и без СД (291человек), в лечении которых придерживались стратегии контроля ритма, на первом этапе проводилась фармакологическая кардиоверсия (ФКВ).

Первоначально для ФКВ, как в группе больных с СД, так и у больных без СД, использовались два препарата: прокаинамид и амиодарон. Частота назначения ЛС для фармакологической КВ и их эффективность представлены в табл. 3. Достоверных раз-

*Таблица 3*

**Лекарственные средства, применявшиеся для фармакологической кардиоверсии. контроля ритма или частоты сердечных сокращений**

| Препарат | С СД 2 типа | | | | Без СД 2 типа | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Доза, Мг | Эфф-ть, % | N | % | Доза, мг | Эфф-ть, % |
| Фармакологическая кардиоверсия | | | | | | | | |
| ВСЕГО | 12 | 100 | - | | 159 | 100 | - | - |
| Амиодарон | 9 | 67,9* | 410±146 | 44,4* | 62 | 39* | 475±199 | 79* |
| Прокаинамид | 3 | 32,1* | 1000 | 33,3* | 97 | 61* | 1000 | 53,6* |
| Пропафенон[1] | - | - | - | - | 12 | 7,5 | 600 | 83,3 |
| Хинидин[1] | - | - | - | - | 7 | 4,4 | 850±341 | 57,1 |

*Окончание табл. 3*

| Препарат | С СД 2 типа | | | | Без СД 2 типа | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Доза, Мг | Эфф-ть, % | N | % | Доза, мг | Эфф-ть, % |
| Электрическая кардиоверсия | | | | | | | | |
| ЭКВ всего | 3 | - | - | 66,7 | 35 | - | - | 80 |
| После безуспешной ФКВ | - | - | - | - | 17 | - | - | 82,3 |
| ААП, применявшиеся для контроля ЧСС | | | | | | | | |
| Всего (n; %) | 203 | 100 | 539 | 100 | | | | |
| Амиодарон (n; %) | 18 | 8,9 | 64 | 11,9 | | | | |
| БАБ (n; %) | 58 | 28,6 | 295 | 54,7 | | | | |
| БАБ+ дигоксин (n; %) | 127 | 62,6 | 176 | 32,7 | | | | |
| Пропафенон* (n; %) | 0 | 0 | 4 | 0,7 | | | | |
| ААП, применявшиеся для удержания синусового ритма | | | | | | | | |
| Всего (n; %) | 7 | 100 | 286 | 00 | | | | |
| БАБ (n; %) | 0 | 0 | 117 | 40,9 | | | | |
| Амиодарон (n; %) | 7 | 100 | 84 | 29,4 | | | | |
| Пропафенон (n; %) | 0 | 0 | 15 | 5,2 | | | | |
| Соталол (n; %) | 0 | 0 | 33 | 11,5 | | | | |
| БАБ + дигоксин[2] (n; %) | 0 | 0 | 7 | 2,4 | | | | |
| БАБ + ЛГБ (n; %) | 0 | 0 | 22 | 7,7 | | | | |
| Ивабрадин (n; %)[3] | | 0 | 8 | 2,8 | | | | |

Примечание: 1 - препарат использовался при неэффективности первоначально назначенного амиодарона или прокаинамида; 2 – препарат назначен несмотря на отсутствие данного показания к его назначению в клинических рекомендациях; 3 – препарт отсутсвует в клинических рекомендациях ЭКВ – электрическая кардиоверсия, ФКВ – фармакологическая кардиоверсия; * - значение p<0,05

личий в частоте использования препаратов для ФКВ и их эффективности не получено (p>0,05).

При неэффективности ФКВ только у пациентов без СД предпринимались повторные попытки восстановления синусового ритма с использованием как ЛС (пропафенон, хинидин), так и ЭКВ (см. табл. 3). У больных с СД повторная кардиоверсия не проводилась, назначались ЛС для контроля ЧСС. Эффективность ЭКВ у пациентов без СД и в группе больных с СД представлена в табл. 3, осложнений при ЭКВ не отмечено, различия недостоверны (p>0,05).

Дальнейшая плановая терапия пациентов с ФП анализировалась в зависимости от основного ритма.

Антиаритмическая терапия не была рекомендована 0,7% пациентов без СД (6 человек, у всех восстановлен синусовый ритм). Антиаритмические средства были предписаны 100% (210 человек) больным с СД и 99,3% больных без СД (825 человек), поступившим в стационар. Среди пациентов, которым назначались ААП, у 3,3% больных с СД (7 человек) и 34,7% больных без СД (286 человек) восстановлен синусовый ритм, а у 96,7% мужчин (203 человека) и 65,3% больных без СД (539 человек) сохранялась ФП.

В проведенном исследовании для контроля ритма у 89,9% пациентов (264 человека) проводилась терапия с использованием одного препарата, 10,1% (29 человек) назначалось сочетание ААП.

Сравнительный анализ ААП, применявшихся для контроля ритма среди больных с СД и без СД, некорректен ввиду малочисленности группы пациентов с СД, которым назначались ЛС для контроля ритма. У больных без СД в качестве монотерапии наиболее часто использовались бета-адреноблокаторы, в трети случаев применялся амиодарон, реже — соталол, пропафенон, 2,4% больных из этой группы назначался ивабрадин, не рекомендованный для контроля ФП. Для комбинированной антиаритмической терапии у больных без СД предпочтение отдавалось комбинации бета-адреноблокаторов с лаппаконитина гидробромидом, реже предписывалась нерациональная для контроля ритма комбинация: бета-адреноблокаторов с дигоксином (см. табл. 3).

В лечении больных с СД значительно чаще, чем у мужчин, назначалась профилактическая антиаритмическая терапия, с целью контроля ЧСС. При выборе препаратов для контроля ЧСС у пациентов с СД предпочтение отдавалось сочетанию дигоксина с бета-адреноблокаторами, в группе больных без СД — монотерапии бета-адреноблокаторами, примерно 10% случаев и в той и другой группе применялся амиодарон, различия не достоверны (p >0,05), 4 больным без СД назначен пропафенон, не использующийся для контроля ЧСС (см. табл. 3).

Обязательным компонентом терапии ФП является использование антитромботических средств для профилактики ТЭО [1].

Согласно рекомендациям ВНОК 2005 г., оценка степени риска ТЭО у пациентов без ревматического поражения клапанов, соответственно которой определяется необходимость применения данных препаратов, проводится по шкале CHADS 2 [10]. По сумме набранных баллов, пациенту присваивался низкий, умеренный или высокий риск ТЭО. Все пациенты с СД 2-го типа и 91,7% лиц без СД набрали более двух баллов по CHADS 2, т.е. имели высокий риск, умеренный риск отмечался у 6,6% (55 челове-

ка), низким был риск у 1,7% (14 человек) больных без СД (табл. 4).

При оценке адекватности антитромботической терапии в группе лиц с СД и без СД, имевших высокий риск инсульта, выявлены значимые отличия в применении оральных антикоагулянтов (ОАК): варфарин был назначен лишь 10,9% (23 человека) больных с СД и 23,7% (197 человек) больных без СД, (p<0,0001), противопоказания были указаны у 2,9% (6 человек) лиц с СД и у 1,8% (14 человек) пациентов без СД, остальным 86,2% (181 человек) больных с СД и 72,3% (551 человек) больных без СД (p<0,001) назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК) (табл. 4).

Среди пациентов без СД, имевших умеренный риск ТЭО, антитромботическая терапия в 92,7% (51 человек) проводилась АСК, 7,3% (4 человек) рекомендовался варфарин. Среди пациентов, получавших варфарин, целевое МНО было достигнуто у 13% (3 человека) больных с СД и у 23,3% (46 человек) лиц без СД (p<0,05). Всем лицам с низким риском (14 человек) была предписана АСК в дозе 75–125 мг/сут.

В клинических рекомендациях РКО (2013) по лечению ФП предложено более детально анализировать факторы риска инсульта и использовать новую схему оценки риска ТЭО — CHA2DS2VASc, в которую были дополнительно включены следующие факторы: женский пол, возраст 65–74 года и заболевания сосудов (инфаркт миокарда, бляшка в аорте и/или заболевание периферических артерий) [1]. Некоторые изменения внесены и в интерпретацию степени риска ТЭО при назначении антитромботической терапии, предложено отказаться от ранее использованных градаций риска: высокий, умеренный и низкий и при наличии хотя бы одного балла по шкале CHA2DS2VASc отдавать предпочтение назначению ОАК.

На основе нового подхода к нивелированию риска ТЭО [1] определена необходимость в применении ОАК у 100% больных с СД и 93,9% (780 человек) без СД, набравших 2 и более балла по CHA2DS2VASc, также предпочтительнее ОАК у 4,5% (37 человек) лиц без СД с 1 баллом по CHA2DS2VASc. Только в лечении 2,8% лиц, не имеющих СД, допустимо было не использовать ОАК либо ввиду наличия противопоказаний, имевшихся у 9 пациентов, либо по причине отсутствия факторов риска ТЭО (14 человек). Среди пациентов, которым согласно современным рекомен- дациям показаны ОАК, варфарин получали 22,8 % больных с СД и 24,4 % больных без СД.

**Обсуждение.** Среди пациентов, госпитализированных по поводу ФП в кардиологические отделения двух многопрофильных клинических больниц Саратова, больные с СД 2-го типа составили 20,2%. По данным популяционных исследований, СД 2-го типа встречается у 13–20% больных ФП, а примерно в 15% случаев у лиц, госпитализированных с СД, имеются указания на наличие ФП [6, 7, 11]. Среди пациентов, у которых ФП сочеталась с СД 2-го типа, преобладали женщины, в отличие от группы больных ФП, не имевших СД, в которой, как и в общей популяции, превалируют мужчины. Согласно данным, полученным в Фремингемском исследовании, женщины с СД имеют несколько больший относительный риск развития ФП, составляющий 1,6 против 1,4 у мужчин [12].

Пациенты с ФП и СД были моложе больных, не страдавших СД, и аритмия у них развилась в более молодом возрасте. Описаны многочисленные патогенетические и патофизиологические механизмы, приводящие к более раннему развитию и прогрессированию атеросклероза у больных с СД [9]. По полученным данным, больные с ФП на фоне СД 2-го типа отличались более тяжелой структурной патологией сердца, среди них было достоверно больше лиц, перенесших инфаркт миокарда, почти у всех имелись симптомы ХСН, подтвержденные диастолической дисфункцией левого желудочка, а в четверти случаев и значительным снижением фракции выбро-

*Таблица 4*

**Распространенность факторов риска тромбоэмболических осложнений по шкале $CHADS_2$ и проводимая терапия**

| Показатель | С СД 2-го типа | | Без СД 2-го типа | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| Низкий риск (0 баллов по $CHADS_2$) | 0 | - | 14 | 1,7 |
| назначена АСК | - | - | 14 | 100 |
| предшествующий прием АСК | - | - | 14 | 100 |
| Умеренный риск (1 балл по $CHADS_2$) | 0 | - | 55 | 6,6 |
| назначена АСК | - | - | 51 | 92,7 |
| назначен варфарин | - | - | 4 | 7,3 |
| предшествующий прием АСК | - | - | 48 | 87,2 |
| предшествующий прием ОАК | - | - | 4 | 7,3 |
| Высокий риск (≥ 2 балла по $CHADS_2$) | 210 | 100 | 762 | 91,7 |
| назначен варфарин | 23 | 10,9* | 197 | 23,7* |
| назначена АСК | 181 | 86,2* | 551 | 72,3* |
| имелись противопоказания к ОАК | 6 | 2,9 | 14 | 1,8 |
| предшествующий прием АСК | 152 | 72,4 | 615 | 73,8 |
| предшествующий прием ОАК | 2 | 0,9 | 7 | 0,8 |
| Достигнуто целевое МНО на фоне варфарина | 3 | 13* | 46 | 23,3* |

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота, ОАК — оральные антикоагулянты, МНО — международное нормализованное отношение; * — значение p достоверно <0,05.

са левого желудочка. СД, являясь одним из главных факторов сердечно-сосудистых заболеваний, повышает риск возникновения ИБС в 2–4 раза, риск развития острого инфаркта миокарда в 6–10 раз, ХСН в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией. Пациентам с пароксизмальной формой ФП при наличии СД реже, чем больным без СД, проводилась кардиоверсия, что можно объяснить тяжестью органической патологии, ограничивающей назначение ААП, а также тем, что среди них было больше лиц с повторным эпизодом ФП и больных с размером левого предсердия более 50 мм.

После восстановления ритма с целью профилактики рецидивов ФП у всех больных СД использовался амиодарон, что представляется оправданным в связи с распространенностью ИБС, осложненной ХСН, в т.ч. со сниженной фракцией выброса левого желудочка. В клинических рекомендациях РКО по лечению ФП отдельные алгоритмы назначения ААП при СД не предусмотрены. Данной категории больных, как и всем остальным пациентам с ФП [1], при подборе ЛС для удержания ритма необходимо учитывать наличие АГ, ИБС, ХСН. Эффективность антиаритмической терапии повышает и учет вегетативного триггера ФП. Для больных с СД более характерен гиперадренергический тип ФП за счет диабетической автономной нейропатии, в связи с чем предположительно эффективность бета-адреноблокаторов и соталола должна быть выше, других ААП, однако на сегодняшний день число исследований, изучающих влияние ААП на вегетативный дисбаланс, рассматриваемый в качестве триггера ФП, у больных с СД ограничено [13].

Имелись достоверные различия в выборе ААП для контроля ЧСС: в группе пациентов с СД преимущество отдавалось сочетанию бета-адреноблокаторов и дигоксина, что можно объяснить широкой распространенностью среди них лиц с систолической дисфункции левого желудочка, у пациентов без СД наиболее часто использовались бета-адреноблокаторы в качестве монотерапии. Случаи нерационального назначения ААП у больных без СД были единичны, подавляющее большинство назначений ААП у больных без СД и все назначения ААП больным с СД соответствуют действующим рекомендациям.

Наиболее грозным осложнением ФП, влияющим на общую смертность, инвалидизацию, экономическую затратность, является инсульт. Назначение антитромботической терапии, а также стратификация риска инсульта и тромбоэмболий у пациентов с ФП строго регламентированы как в руководствах ВНОК 2005 г., действующих во время изучаемого периода, так и рекомендациях РКО 2013 г. [1, 10]. В группе больных с СД 100% пациентов имели более двух баллов по шкале CHADS2, каждый пятый из них имел указания на перенесенное нарушение мозгового кровообращения (инсульт и транзиторная ишемическая атака). С учетом стратификации риска по шкале CHADS2, действующей на тот период, всем исследованным больным с СД было показано назначение ОАК — варфарина. В стационаре варфарин был назначен лишь в 23% случаев, противопоказания к приему ОАК (тромбоцитопения) отмечены у 1 пациента, что составляет 0,5%, в части историй болезни имелась запись об отсутствии рекомендаций по приему варфарина в связи с невозможностью контроля МНО, т.к. пациент проживает в небольшом населенном пункте. Среди пациентов с ФП, не имевших СД, с высоким риском ТЭО варфарин назначался в 24,4% случаев, противопоказания указывались у 3,2%. Для сравнения можно привести данные о лечении ФП в 7 европейских странах в 2012 г.: по данным регистра PREFER in AF, ОАК были назначены более чем 80% подходящих пациентов [14].

**Заключение.** Среди больных с ФП у каждого пятого имеется СД 2-го типа.

Больные с ФП и СД — более молодого возраста, среди них больше женщин.

Пациентов с ФП на фоне СД 2-го типа отличает более тяжелое органическое поражение сердца.

Среди больных с ФП и СД 2-го типа больше лиц с постоянной ФП.

Антиаритмическая терапия пациентов с ФП и СД в обследованных стационарах существенно не отличалась от терапии больных без СД и соответствовала имеющимся рекомендациям.

Несмотря на высокий риск ТЭО, отмеченный у всех больных с ФП на фоне СД, ОАК были назначены только в 23% случаев, что еще ниже, чем в группе больных без СД.

**Конфликт интересов** не заявляется.

## References (Литература)


1. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2013; 4 (102), Annex 3. URL: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pd. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013; 4 (102), прил. 3. URL: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pd)
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J 2013; 34: 2746–2751.
3. Rivero-Ayerza M, Scholte op Reimer W, Lenzen M, et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. Eur Heart J 2008; 29: 1618–1624.
4. Stramba-Badiale M. Atrial fibrillation subtypes, risk of stroke, and antithrombotic therapy. Eur Heart J 2008; 29: 840–842.
5. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009; 11: 423–434.
6. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). Eur Heart J 2014; 35: 508–516.
7. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF). Pilot General Registry Europace 2014; 16: 308–319.
8. Kirchhof P, Lip GYH, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options: a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork / European Heart Rhythm Association consensus conference Europace 2012; 14: 8–27.
9. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre diabetes, and cardiovascular diseases: full text: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 9 (Suppl C): 3–74.
10. Syrkin AL, Sulimov VA, Fomina IG, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2005; 4 (Annex 1) Russian (Сыркин А.Л., Сулимов В.А., Фомина И.Г. и др. Клинические рекомендации ВНОК по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (прил. 1))
11. Du X, Ninomiya T, Galan B de, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the advance study. Eur Heart J 2009; 30: 1128–1135.

12. Wolf PA, Abbott RD, and Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study Stroke. 1991; 22: 983–988.

13. Kanorsky SG, Kanorskaya YS. Atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: developmental and preventive treatment. Kardiologiya 2010; 7: 31–37. Russian (Канорский С. Г., Канорская Ю. С. Фибрилляция предсердий у больных с сахарным диабетом 2-го типа: особенности развития и противорецидивной терапии. Кардиология 2010; 7: 31–37)

14. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboembolic events: European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace 2014; 16: 6–14.

УДК 616.33-00244-08531 Оригинальная статья

# ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ H. PYLORI-ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ВОЛГОГРАДА

***О. В. Магницкая*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, доктор медицинских наук;* ***Ю. В. Пономарева*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, кандидат медицинских наук;* ***А. Ю. Рязанова*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, кандидат медицинских наук;* ***А. А. Ефимова*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии;* ***Е. М. Чечеткина*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии;* ***Э. С. Идельбаева*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии;* ***Н. Ю. Букина*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии;* ***Л. А. Володина*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, студентка 6 курса педиатрического факультета;* ***Т. Р. Карташова*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, студентка 6 курса педиатрического факультета;* ***А. А. Горюшкина*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, студентка 6 курса лечебного факультета.*

# THE TREATMENT OF H. PYLORI INFECTED ADULTS AND CHILDREN IN VOLGOGRAD: PHARMACOEPIDEMILOLOGICAL INVESTIGATION

***O. V. Magnitskaya*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***Ju. V. Ponomareva*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***A. Ju. Ryazanova*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***A. A. Yefimova*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, postgraduate;* ***Je. M. Chechetkina*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, postgraduate;* ***E. S. Idelbaeva*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, postgraduate;* ***N. Ju. Bukina*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, postgraduate;* ***L. A. Volodina*** *— Volgograd State Medical University, Pediatric Department 6th-y student;* ***T. R. Kartashova*** *— Volgograd State Medical University, Pediatric Department 6th-y student;* ***A. A. Gorjushkina*** *— Volgograd State Medical University, General Medicine Department 6th-y student.*

Дата поступления — 1.03.2014 г. Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

***Магницкая О. В., Пономарева Ю. В., Рязанова А. Ю., Ефимова А. А., Чечеткина Е. М., Идельбаева Э. С., Букина Н. Ю., Володина Л. А., Карташова Т. Р., Горюшкина А. А.*** **Фармакоэпидемиологическое исследование терапии H.pylori-инфекции у взрослых и детей Волгограда. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 185–188.**

В статье представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования терапии H.pylori-инфекции у взрослых и детей Волгограда. *Цель работы:* установить стереотипы фармакотерапии H.pylori-инфекции у взрослых и детей и определить соответствие современным международным и национальным рекомендациям. *Материал и методы.* Проанализированы истории болезни взрослых (n=94) и детей (n=132) с гастро-дуоденальной патологией. *Результаты.* Установлены ошибки назначения и оценки эффективности терапии H.pylori-инфекции у взрослых и детей. *Заключение.* Терапия H.pylori-инфекции у взрослых и детей Волгограда не соответствует международным и национальным рекомендациям.

**Ключевые слова**: H.pylori, эрадикационная терапия, взрослые, дети, фармакоэпидемиология.

***Magnitskaya OV, Ponomareva JuV, Ryazanova AJu, Yefimova AA, Chechetkina JeM, Idelbaeva ES, Bukina NJu, Volodina LA, Kartashova TR, Gorjushkina AA.*** **The treatment of H.pylori infected adults and children in Volgograd: pharmacoepidemilological investigation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 185–188.**

This article represents results of pharmacoepidemiological research of H.pylori eradication treatment of adults and children in Volgograd. *The aim* was to determine H.pylori pharmacotherapy stereotypes and compare with international experts' recommendations. *Material and Methods*. There were analyzed CRFs of 94 adults and 132 children with H.pylori associated diseases in Volgograd region. *Results.* There were identified mistakes of treatment regimes and eradication control principles. *Conclusion.* The treatment of H.pylori infected adults and children in Volgograd does not match to international experts' recommendations.

**Key words:** H. pylori, eradication treatment, adults, children, pharmacoepidemiology.

**Введение.** Болезни органов пищеварения являются наиболее распространенными заболеваниями среди всей патологии внутренних органов как среди взрослого, так и среди детского населения современного общества [1, 2]. На протяжении последних двадцати лет отмечается значительный научный и практический интерес к инфицированию Helicobacter pylori (H.pylori) — причинно значимому фактору гастродуоденальной патологии (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, атрофический гастрит, рак желудка, MALT-лимфома желудка) и ряда соматических экстрагастральных расстройств (железодефицитная анемия, $B_{12}$-дефицитная анемия, иммунная тромбоцитопения). Инфицирование H.pylori способствует хронизации и рецидивированию заболеваний органов пищеварения как у взрослых пациентов, так и у детей [3–5].

Хотя эпидемиология инфицирования H.pylori за последние годы претерпевает изменения: в социально-экономически развитых странах обсемененность H.pylori снижается, но она по-прежнему остается одной из наиболее часто встречающихся в мире инфекций. Средняя распространенность H.pylori по всему миру приблизительно равна 50% с наиболее высоким уровнем в развивающихся странах (80–90%) и более низким уровнем в Западной Европе (30–50%), Северной Америке (30–40%) и Австралии (20%) [6]. В России целостная эпидемиологическая картина распространенности H.pylori отсутствует, есть данные только по отдельным регионам страны, из которых можно представить усредненную информацию об инфицировании более 60% взрослого населения и более 50% детского [1, 7].

Убедительно доказано, что эффективная эрадикация H.pylori сокращает сроки заживления язвенных дефектов, уменьшает частоту рецидивов и осложнений H.pylori-ассоциированных заболеваний [1, 5]. Первые впечатления об эффективности эрадикации H.pylori при язвенной болезни были обнадеживающими. Однако малооптимизированная терапия дает худшие результаты по сравнению с применением четких протоколов лечения [6]. Это послужило основанием для принятия международных согласительных документов по диагностике и лечению H.pylori-ассоциированных заболеваний [3, 4]. В соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса I–IV (1998–2010 гг.) определены показания к назначению эрадикационной терапии H.pylori, схемы выбора терапии с указанием дозирования, продолжительность и контроль эффективности терапии. Не существует отдельных показаний для проведения эрадикации H.pylori у детей и подростков, основные особенности касаются правил расчета доз у детей на кг массы тела, и возможности использования схемы терапии с висмутсодержащим препаратом в качестве терапии первой линии. В целом антихеликобактерная терапия, рекомендованная Маастрихтским консенсусом, должна быть эффективной (эрадикация не менее 80%), хорошо переноситься, схема лечения должна быть простой в использовании и экономически оправданной.

Эффективность эрадикации при использовании рекомендованной терапии первой линии (ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин (А) по 1 г 2 раза в сутки + кларитромицин (К) 500 мг 2 раза в день) превышала 90% в конце XX и начале XXI в. Однако в публикациях последних лет отмечается неуклонное снижение эффективности эрадикации H.pylori при применении стандартной терапии первой линии до 70%, а в некоторых странах до 60% [3]. Основной причиной снижения эффективности терапии является формирование резистентности H.pylori к используемым препаратам. Это послужило необходимостью внесения изменений в рекомендуемые принципы эрадикационной терапии H.pylori. В связи с этим Маастрихтский консенсус 4–2010 рекомендует выбор первой линии лечения проводить на основе известной в стране (регионе) резистентности бактерии к кларитромицину. В частности, если резистентность не превышает 15%, то, как и прежде, в качестве первой линии лечения рекомендуется назначать эмпирическую стандартную кларитромицинсодержащую тройную терапию (ИПП + К + А или метронидазол (М) в случаях аллергии на пенициллины) без предварительного определения чувствительности, при этом дозы для всех препаратов остаются прежними. В лечении HP-ассоциированных заболеваний у детей рекомендованы те же схемы выбора препаратов в соответствии с педиатрическими дозами (ИПП 1–2 мг/кг/день, А — 50 мг/кг/сут, К — 20 мг/кг/сут, М — 20 мг/кг/сут). Возможно назначение схемы тройной терапии, содержащей висмута субцитрат (субсалицилат) (В) 8 мг/кг/сут + А + М.

Если резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15–20%, а чувствительность к антибактериальным препаратам у конкретного индивидуума до лечения не определялась, то в таких случаях Маастрихтский консенсус 4–2010 рекомендует использовать квадротерапию, которая ранее являлась рекомендованной второй линией терапии (ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + В 120 мг 4 раза в день + тетрациклин (Т) 500 мг 4 раза в день + М 500 мг 3 раза в день), возможно вместо висмутсодержащего препарата назначить А по 1 г 2 раза в день; или использовать последовательную терапию (ИПП + А в течение 5 дней, а затем ИПП + К + М (или тинидазол) в течение последующих 5 дней в стандартных дозах). В качестве схемы второй линии рекомендована комбинация ИПП + А + левофлоксацин (Л) по 500 мг 2 р/сут.

Активно обсуждается вопрос об оптимальной продолжительности терапии. Так, метаанализ, проведенный в 2000 г., показал несколько большую (на 7–9%) эффективность 14-дневного курса эрадикации препаратами первой линии по сравнению с 7-дневным [9]. Но, согласно положениям IV Маастрихтского соглашения по результатам исследований последних лет, эффективность эрадикации кларитромицинсодержащей схемы терапии увеличилась только на 5%. Таким образом, рекомендованные сроки эрадикационной терапии определяются в каждом конкретном случае лечащим врачом и составляют от 7 до 14 дней.

В международных рекомендациях пристальное внимание уделяется ограничению свободы лечащего врача в изменении дозировок лекарственных средств и схем терапии ввиду существенного влияния на эффективность лечения и создания предпосылок к развитию резистентности H.pylori к используемым препаратам. Современные представления о роли H.pylori-инфекции и значимости эффективной эрадикационной терапии определяют актуальность региональных исследований о распространенно-

**Ответственный автор** — Пономарева Юлия Владимировна
Тел (сот): +79053321516.
E-mail: ju.ponomareva@gmail.com

сти инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля, а также соответствие проводимой терапии действующим международным рекомендациям [8].

*Цель*: определение тактики лечения H.pylori-инфекции у взрослых и детей в стационарах Волгограда и выявление несоответствия принятым национальным и международным рекомендациям.

**Материал и методы.** Предварительные результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования получены на базе двух стационаров Волгограда, в которых находились на лечении взрослые пациенты и дети с заболеваниями гастроэнтерологического профиля. За период с 01.01.2013 по 31.12.2013 г. отобраны все истории болезни пациентов, имеющих абсолютные показания для определения H.pylori-инфекции и назначения эрадикационной терапии при ее выявлении, а также истории болезни пациентов, у которых тест на H.pylori-инфекцию был положительным по результатам лабораторных исследований. Информацию о пациентах переносили в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК). Анализ назначений проводили на основании «Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции H.pylori у взрослых» (2012 г.) и международных рекомендаций (ESPGHAN/NASPGHAN, 2010 г.) по лечению H.pylori-инфекции у детей [1, 5]. Анализ потребления лекарственных средств для эрадикации H.pylori-инфекции проводили в соответствии с ATC/DDD методологией ВОЗ (http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/).

**Результаты.** В исследование были включены 94 взрослых пациента (преимущественно мужчины — 75,5% (71/94)). Средний возраст больных 46,4±15,5 года. В структуре гастроэнтерологических заболеваний преобладала язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — 51,1% (48/94) и желудка — 28,7% (27/94). Основной диагноз остальных пациентов: эрозивный гастродуоденит — 16/94 (17%) и гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — 3/94 (3,2%). По данным историй болезни длительность заболевания, указанная у 39 пациентов, составила в среднем 10,6±8,3 года, впервые выявленное заболевание установлено у 4 больных.

Всего эрадикационную терапию в стационаре получили 78,7% (74/94) пациентов. Эрадикация без определения H.pylori проведена у 81,2% (60/74) больных, у троих из которых в анамнезе было указание на наличие хеликобактериоза. Тест на H.pylori-инфекцию выполнен у 17% (16/94) пациентов: 8/16 — морфологический, 6/16 — серологический, 2/16 — дыхательный уреазный. В превалирующем большинстве случаев (15/16) результат теста был «положительный». Средняя продолжительность эрадикации составляла от 2 до 15 дней (в среднем 8,3±2,3 дня), эрадикация менее 7 дней установлена у 5 пациентов (6,8%), более 10 дней — у 24 больных (32,4%).

Терапия, соответствующая современным рекомендациям, назначена 75,7% (56/74) взрослых пациентов и представлена терапией 1-й линии: ИПП+А+К. По окончании лечения контроль эрадикации рекомендован 30,4% (17/56) пациентов. При этом только у 82,4% (14/17) время проведения теста указано корректно. Всем пациентам рекомендован дыхательный уреазный тест для контроля эрадикации, что не соответствует современным подходам.

Терапия, не соответствующая рекомендациям, выявлена у 18/74 взрослых больных (24,3%), и установлены следующие ошибки:

— при назначении схемы ИПП+А+К у 8/18 не соблюдался режим дозирования препаратов, а у 1/18 вместо ИПП назначен Н2-гистаминоблокатор фамотидин;

— при назначении последовательной схемы у 1 пациента (ИПП+А и ИПП+М+К) кларитромицин заменен на тетрациклин;

— у 1 пациента назначен режим ИПП+амоксициллин/клавуланат+ципрофлоксацин;

— двое пациенттов получали терапию двумя препаратами (ИПП+К);

— одному пациенту с негативным тестом на H.pylori-инфекцию назначили 14-дневную схему ИПП (двойная доза) +А+К;

— одному пациенту с язвенной болезнью и положительным тестом на H.pylori-инфекцию эрадикацию не назначили.

В группе пациентов, у которых лечение H.pylori-инфекции не соответствовало рекомендациям, контроль эрадикации (дыхательный уреазный тест) рекомендовали 16,7% (3/18) пациентов в адекватные сроки.

При оценке объема потребления препаратов для лечения H.pylori-инфекции установлено, что сегмент DU-90 представлен 5 препаратами. Из них 4 средства соответствовали рекомендациям по лечению хеликобактериоза и составили 88,5% указанного сегмента (4828/5453,5 NDDD): омепразол 36,0% (1962/5453,5 NDDD), кларитромицин 20,8% (1136/5453,5 NDDD), амоксициллин 20,0% (1092/5453,5 NDDD), эзомепразол 11,7% (638/5453,5 NDDD). Пятым препаратом оказался фамотидин, его потребление составило 11,5% (625,5/5453,5 NDDD) указанного сегмента.

В педиатрической группе (n=132) возраст детей составил от 2 до 16 лет (в среднем 11,0±2,8 года), соотношение «мальчики/девочки» было приблизительно равным (64/68). По сравнению с взрослыми пациентами тест на выявление хеликобактериоза в стационаре был проведен всем детям. У 73 (55,3%) больных наличие инфекции H.pylori было подтверждено двумя неинвазивными тестами (дыхательный уреазный и серологический), у 54 (40,9%) — серологическим, у 5 (3,8%) — дыхательным уреазным. Отрицательный тест выявлен у 1 ребенка (с последующей монотерапией метронидазолом в течение четырех дней).

Дети, являющиеся носителями H.pylori, страдали язвенной болезнью желудка/двенадцатиперстной кишки — 17,4% (23/132), ГЭРБ — 41,7% (55/132), эрозивным гастродуоденитом — 40,9% (54/132). Продолжительность заболевания ЖКТ указана у 91 ребенка и составила в среднем 2,5±1,7 года, у 41 пациента длительность гастроэнтерологического анамнеза не была указана. Эрадикацию при наличии хеликобактериоза провели только в 65,9% случаев (87/132).

Указание на эрадикацию в анамнезе без уточнения схемы и результата лечения установлено у 9 пациентов (9/87–10,3%). Эрадикация, назначенная в стационаре этим пациентам, не соответствовала рекомендациям: одному пациенту назначалась квадротерапия ИПП+Д+М+К в течение 6 дней, в которой, в отличие от рекомендованной схемы, вместо амоксициллина использован кларитромицин; остальные пациенты (n=8) получали двойную терапию на основе висмута (Де-нол) и ИПП (2/9), а также в виде трой-

ной терапии с добавлением к указанным препаратам одного из антибиотиков: М (1/9), К (1/9) или А (1/9). Кроме того, последовательно назначалась схема ИПП+Д (4 дня) и ИПП+М+А (6 дней) у одного пациента и схема Д (4 дня) и ИПП+Д+К (6 дней). Контроль эрадикации не был рекомендован никому из указанных больных.

У остальных пациентов (78/87) отсутствовала информация об эрадикации в анамнезе. Из них только в 3,8% (3/78) случаев назначена возможная схема эрадикационной терапии, представленная в рекомендациях как терапия второй линии (ИПП+Д+М+А). При этом продолжительность ее назначения составила 6 (1/3) и 7 (2/3) дней.

Превалирующему большинству пациентов (96,2% (75/78)) с отсутствием терапии H.pylori в анамнезе назначались схемы эрадикационной терапии, отличные от рекомендованных. Продолжительность курса эрадикации составила от 3 до 21 дня (в среднем 8,9±2,9 дня), при этом продолжительность лечения менее 7 дней отмечалась у 12,8% (10/78) пациентов.

Установлены следующие ошибки лечения:

— назначение антибактериального препарата в виде монотерапии: 24% (18/75), преимущественно метронидазол: 83,3% (15/18);

— назначение двухкомпонентной схемы: 25,3% (19/75), больше половины которых представлены терапией ИПП+В: 52,6% (10/19);

— назначение некорректной комбинации в трехкомпонентной схеме: 24% (18/75);

— назначение одновременно двух ИПП в сочетании с В+М+К: 2,7% (2/75);

— неверно назначенная последовательная терапия: 24% (18/75).

По данным первичной документации, контроль эрадикации не был рекомендован ни одному из пациентов педиатрической группы.

**Обсуждение.** Жесткие требования к показаниям, схемам, продолжительности и способам оценки эффективности эрадикационной терапии H.pylori-инфекции, изложенные в современных рекомендациях, основаны на фактах об эффективности лечения язвенной болезни, уменьшении частоты рецидивов и осложнений H.pylori-ассоциированных заболеваний. В последней редакции согласительных документов оговаривается, что выбор стартовой схемы лечения зависит от степени региональной резистентности H.pylori к кларитромицину и метронидазолу. Учитывая этот факт, можно предположить, что основные проблемы связаны именно с отсутствием данных по региональной резистентности. Однако полученные нами результаты указывают на несоблюдение всех требований к лечению H.pylori-инфекции (структура схемы эрадикационной терапии, продолжительность лечения, способы контроля эрадикации) как у взрослых пациентов, так и у детей Волгограда.

**Заключение.** Эрадикационная терапия хелиобактериоза у взрослых и детей Волгограда не соответствует современным международным и национальным рекомендациям по диагностике и лечению хеликобактер-ассоциированных заболеваний. Основные проблемы были связаны с назначением эрадикационной терапии 80% взрослых пациентов без тестирования на наличие H.pylori-инфекции; использованием нерекомендованных схем эрадикационной терапии у 24% взрослых и 96% детей; отсутствием рекомендаций по контролю эрадикации у 73% взрослых пациентов и 100% детей. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения образовательных программ по лечению хеликобактериоза с врачами — терапевтами, гастроэнтерологами, педиатрами, а также разработки и внедрения протоколов лечения больных с указанной патологией в медицинские учреждения Волгограда.

**Конфликт интересов** не заявляется.

## References (Литература)

1. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults. RJGHC 2012; 22 (1): 87–89. Russian (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2012; (1): 87–89).

2. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of ulcer disease. URL: http://www.gastro.ru/?pageId=41 (27.02.2014). Russian (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни (2013). http://www.gastro.ru/?pageId=41 (27.02.2014)).

3. Malfertheiner P, Megraud F, O`Morian CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646–664.

4. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. H pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53 (2): 230–43.

5. Shcherbakov AP, Shcherbakov PL. H. pylori infection management in children (evidence based guidelines ESPGHAN and NASPGHAN 2010). Lechashchiy vrach 2011; (6). URL: http://www.lvrach.ru/2011/06/15435212/ Russian (Щербаков А.П., Щербаков П.Л. Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010 года). Лечащий врач 2011; (6). URL: http://www.lvrach.ru/2011/06/15435212/).

6. Maev IV, Samsonov AA, Golubev NN, et al. Helicobacter-associated Form Of Peptic Ulcer Of Stomach And Duodenum: Problems Of Therapy. Pharmateka 2011; (2): 10–17. Russian (Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и др. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии. Фарматека 2011; (2): 10–17).

7. Kornienko YeA, Parolova NI. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori among children and treatment selection. Current pediatrics 2006; 5 (5): 46–50. Russian (Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность Helicobacter pylori у детей и выбор терапии. Вопросы современной педиатрии 2006; 5 (5): 46–50.)

8. Pharmacoepidemiologic researches of ulcer disease. In: Applied pharmacoepidemiology/ General ed. of Petrov VI. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; p. 298–304. Russian (Фармакоэпидемиологические исследования при язвенной болезни. В кн: Прикладная фармакоэпидемиология: учебник для вузов / под ред. В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 298–304).

9. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line protonpump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Ann Intern Med 2007; (147): 553–662.

УДК 615.035.7 Оригинальная статья

# ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФАРКТА МОЗГА НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

***Н.В. Михеева*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры фармакологии;* ***О.В. Решетько*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой фармакологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.В. Фурман —*** *ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России, заведующий лабораторией неотложной кардиологии, кандидат медицинских наук.*

# PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE DRUGS USED FOR SECONDARY PREVENTION OF BRAIN INFARCTION ON DISPENSARY STAGE

***N. V. Mikheyeva —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pharmacology, post-graduate student;* ***O. V. Reshet'ko —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N. V. Furman —*** *Saratov Institute of Scientific Research for Cardiology, Head of Emergency Cardiology Laboratory, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 9.01.2014 г. Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

***Михеева Н.В., Решетько О.В., Фурман Н.В.*** **Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств, применяемых для вторичной профилактики инфаркта мозга на амбулаторно-поликлиническом этапе. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 189–195.**

*Цель:* проанализировать соответствие вторичной профилактики инфаркта мозга на амбулаторно-поликлиническом этапе современным клиническим рекомендациям (ESO 2008 г., AHA/ASA, 2009, 2010, Федеральному руководству по использованию ЛС, IX, 2009) и приверженность больных назначаемому лечению. *Материал и методы.* Проведено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование, состоящее из двух этапов. На первом этапе были отобраны 106 пациентов неврологического отделения одного из стационаров Саратова, последовательно госпитализированных в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2009 г. с диагнозом «инфаркт мозга». Второй этап исследования включал в себя наблюдение за данными больными в амбулаторном периоде лечения в течение трех лет. *Результаты.* Мужчины составили 53,8%, женщины 46,2%, средний возраст 64,9±10,3 года. АГ в анамнезе была выявлена у 102 пациентов (96,2%), ФП у 33 (31,1%) пациентов. После выписки из стационара летальный исход наступил у 39 человек (36,8%). При выписке 83 (78,3%) пациентам рекомендован прием и АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина, антиагреганты назначены 76 (71,7%) пациентам. Варфарин при ФП назначен 1 (3,05%) пациенту. Статины рекомендованы 16 (15,1%) пациентам. Выявлено снижение среднего количества ЛС с доказанной эффективностью, которые получает один пациент в сутки, уже через 1 год от начала лечения. *Заключение.* Назначаемая терапия при выписке в целях вторичной профилактики инсульта не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям.

**Ключевые слова:** инфаркт мозга, фармакоэпидемиология, факторы риска, вторичная профилактика.

***Miheyeva NV, Reshet'ko OV, Furman NV.*** **Pharmacoepidemiological analysis of the drugs used for secondary prevention of brain infarction on dispensary stage. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 189–195.**

*Aim.* The secondary prevention of cerebral infarction on dispensary stage to current clinical guidelines was analyzed. Adherence of patients to prescribe medications was evaluated. *Material and methods***.** 106 patients of hospital neurologic department with brain infarction were included in prospective pharmacoepidemiological study of the drugs used for secondary prevention of brain infarction on dispensary stage since 1 January 2009 to 31 December 2009. Duration of outpatient observation was 3 years. *Results.* All of the patients were of 64,9 ± 10,3 years old. Hypertension was diagnosed in 102 of them (96.2%), atrial fibrillation — in 33 (31.1%) patients. 39 (36.8%) patients died during 3 years after discharge from the hospital. ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonist were prescribed for 83 (78.3%) patients, antiplatelet- 76 (71,7%), statins — 16 (15,1%) patients in discharge from hospital. Warfarin was prescribed only for 1 (3.05%) patient with atrial fibrillation and ischemic stroke.consumption of drugs with evidence efficiency were diminished already after one year of observation in outpatient clinics. *Conclusion.*Therapy for secondary stroke prevention is not fully comply with current clinical guidelines.

**Key words:** ischemic stroke, pharmacoepidemiology, risk factors, secondary prevention.

**Список сокращений:** АГ — артериальная гипертензия; АцсК — ацетилсалициловая кислота; иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОАК — оральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий.

**Введение.** Инсульт остается одной из основных причин смерти в мире [1]. В России заболеваемость инсультом и смертность от него остаются одними из самых высоких по сравнению с другими странами [2, 3, 4]. Ежегодно у нас регистрируется более 400 тыс. инсультов [5]. Летальность при инсульте составляет 30–35% [2, 5, 6, 7]. В крупных городах заболеваемость достигает 3,4 случая на 1000 населения в год [2, 3]. Среди всех инсультов чаще (70–85%) встречаются инфаркты мозга [8]. Вторичная профилактика инфаркта мозга представляет актуальную проблему не только современной неврологии и клинической фармакологии, но и здравоохранения в целом в связи с широкой распространенностью инфаркта мозга, высокой смертностью и грубой инвалидизацией при его развитии [7, 9, 10, 11]. После инфаркта мозга риск развития повторных нарушений мозгового кровообращения выше в течение первых нескольких недель и месяцев: у 2–3% выживших после первого инфаркта мозга повторный инсульт наступает в течение 30 дней; у 10–16% — в течение первого года, затем частота повторных инсультов составляет около 5% ежегодно, превышая в 15 раз частоту инсульта в общей популяции того же возраста и пола [12].

Современное лечение больных, перенесших инфаркт мозга, предусматривает проведение ме-

**Ответственный автор** — Михеева Наталья Викторовна
Тел. (сот.): 8-917-327-69-14.
E-mail: natalya.miheeva@list.ru

роприятий, направленных на улучшение прогноза: длительный прием лекарственных препаратов, обладающих доказанной в клинических исследованиях эффективностью, соблюдение определенного образа жизни, подразумевающего уменьшение влияния на прогноз факторов риска, таких, как курение, избыточная масса тела, повышенное потребление соли и др., и мероприятия медицинской реабилитации [13, 14].

Одним из ключевых аспектов фармакотерапии является необходимость достаточно высокой приверженности больных лечению, максимально соответствующему современным клиническим рекомендациям [14–17].

По определению Всемирной организации здравоохранения, приверженность лечению — это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием лекарств, диету и/или изменение образа жизни [18]. Только 50% пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены лечебным рекомендациям. В то же время высокая приверженность лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов [19]. Низкая приверженность является одной из важных причин неэффективности лечения у пациентов и ассоциируется с ухудшением исходов и увеличением затрат [20].

Вопрос реализации вторичной профилактики инфаркта мозга в России относительно малоизучен [21, 22], в отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации, оценивающие приверженность основной терапии у пациентов, перенесших инфаркт мозга [16, 23, 24, 25].

*Цель*: проанализировать соответствие вторичной профилактики инфаркта мозга на амбулаторно-поликлиническом этапе современным клиническим рекомендациям (ESO 2008, AHA/ASA 2009, 2010, Федеральному руководству по использованию ЛС, IX, 2009) и приверженность больных назначаемому лечению.

**Материал и методы.** Проведено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование [26], состоящее из двух этапов. На первом этапе отобраны 106 пациентов старше 18 лет неврологического отделения одного из стационаров Саратова, последовательно госпитализированных в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2009 г. с диагнозом «инфаркт мозга», давших согласие на участие в исследовании. Критерии включения: случаи инфаркта мозга, явившиеся причиной госпитализации и верифицированные на основании нейровизуализации (КТ, МРТ) или типичной клинической картины. Критерии исключения: 1) случаи инфаркта мозга, не подтвержденные при выписке; 2) случаи инфаркта мозга, развившиеся при патологии сосудов головного мозга (фибромускулярные дисплазии, аневризмы, микроангиомы, кавернозные и венозные ангиомы, артериит, расслоение артерий), а также опухоли головного мозга (по данным КТ или МРТ); 3) случаи геморрагического инсульта; 4) случаи инфаркта мозга на фоне ФП, возникшей в результате ревматического поражения клапанного аппарата сердца. От участия в исследовании отказались 7 человек.

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические (пол, возраст) характеристики пациентов; анамнез; сопутствующие заболевания и осложнения; рекомендации, данные врачами при выписке больных.

Второй этап исследования включал в себя наблюдение за данными больными в амбулаторном периоде лечения в течение трех лет. Пациентам было предложено прийти на визиты через 6 месяцев, 1 год и через 3 года от момента выписки. На визитах проводились контрольные осмотр и опрос пациентов. Для этой цели была разработана индивидуальная карта, в которой фиксировались данные о клиническом состоянии больного, наличии осложнений инфаркта мозга, обострениях сердечно-сосудистой патологии, данные о прохождении реабилитации и проводимом лечении (выясняли регулярность приема и дозы антигипертензивных, антитромботических, антигиперлипидемических препаратов).

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерных программ Excel для Windows XP и Statistica 10.0. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определялись среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для сравнения количественных показателей на разных этапах исследования использовался непараметрический метод Фридмена.

**Результаты.** Демографические характеристики госпитализированных больных инфарктом мозга представлены в табл. 1.

*Таблица 1*

**Демографические характеристики больных инфарктом мозга**

| Пол | Число пациентов | | Средний возраст, M±m, лет |
|---|---|---|---|
| | Абс. | % | |
| (n=106) | | | |
| Мужчины | 57 | 53,8% | 62,86±8,64 |
| Женщины | 49 | 46,2% | 68,33±9,66 |

Каждый пятый пациент в проведенном исследовании был трудоспособного возраста.

Наиболее распространенными факторами риска у данной когорты больных явились: АГ, атеросклероз, гиперхолестеринемия и ИБС (рис. 1).

Поскольку целью настоящего исследования являлась оценка качества амбулаторного лечения больных инфарктом мозга, то анализировалась частота назначения ЛС по группам при выписке из стационара (рис. 2).

Подавляющему большинству больных были назначены антигипертензивные препараты, что соответствует высокой частоте АГ в анамнезе обследованных больных. При выписке из стационара монотерапия АГ была назначена в 27,4% случаев (29 человек из 106), а 66% больных получали комбинированную антигипертензивную терапию (70 из 106). Назначение нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокатор+препарат центрального действия, два диуретика, иАПФ+калийсберегающий диуретик, иАПФ+два диуретика) составило 5,6% случаев (4 из 70). Большинству больных по результатам проведенного нами исследования при выписке рекомендовались иАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина и диуретик индапамид в 78,3 и 22,6%.

Второй по частоте назначения стала группа ноотропных препаратов и препаратов с метаболическим действием, которые были назначены почти 86% больных. Частота назначения ЛС с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами

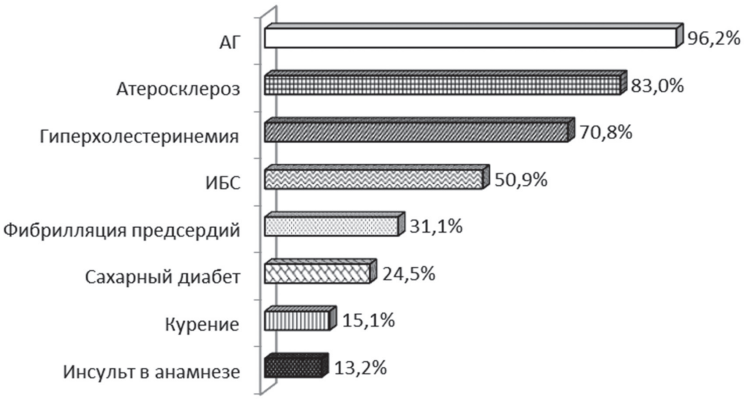


Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска у больных с перенесенным инфарктом мозга

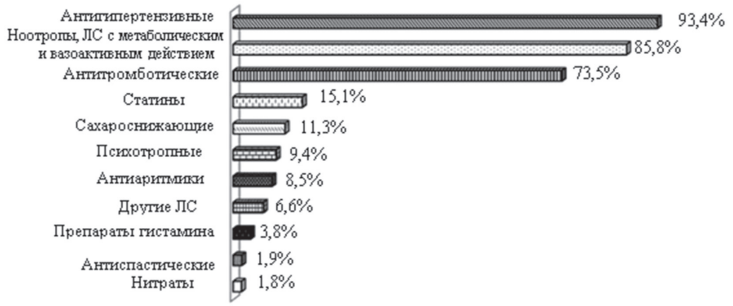


Рис. 2. Частота назначения ЛС по группам пациентам при выписке из стационара.
Группа «другие ЛС» включала: ферменты, гормональные ЛС, бронхолитики, антибиотики, хондропротекторы

пациентам с инфарктом мозга при выписке представлена в табл. 2.

Антитромботическая терапия рекомендована 73,5% больных (78 из 106). Монотерапия антиагрегантами назначалась в 70,8% случаев (75 человек из 106), ОАК — в 0,9% (1 из 106), комбинации ОАК+антиагреганты и дипиридамол+АцсК — по 0,9% случаев (1 из 106).

В проведенном исследовании ФП диагностирована у 33 больных (31,1% больных). При этом только 3,05% пациентов (1 человек из 33) была назначена терапия ОАК — варфарином; 3,05% больных (1 из 33) — комбинированная терапия варфарин+АцсК. Монотерапию АцсК получали 60,6% (20 человек из 33), а 33,3% антитромботическая терапия вообще не предписывалась.

Статины рекомендовались 15,1% (16 больных из 106) пациентов с инфарктом мозга, в то время как гиперлипидемия была диагностирована в 70,8% случаев (75 человек из 106).

На втором этапе исследования выявлено, что после выписки из стационара в течение трех лет летальный исход наступил в 36,8% случаев (39 человек). В большинстве случаев причинами смерти явились повторные инсульты в 71,8% (28 человек), в 15,4% (6 человек) заболевания сердечно-сосудистой системы, в 12,8% (5 человек) случаев причиной смерти явились заболевания других систем органов.

В ходе исследования через 6 месяцев выявлено, что 32,1% (34 человека из 106) не наблюдались в поликлиниках по месту жительства после стационарного лечения. Оставшиеся 67,9% (72 человека) на-

*Таблица 2*

**Частота назначения ЛС с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами пациентам с инфарктом мозга при выписке**

| Группы ЛС | Количество назначений | % больных, получающих ЛС (n=106) |
|---|---|---|
| Ноотропы (пирацетам, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, гопантеновая кислота, глицин, холина альфосцерат, полипептиды коры головного мозга скота) | 83 | 78,3 |
| С комплексным метаболическим и вазоактивным действием (винпоцетин, бенциклан, гинкго двулопастного листьев экстракт, актовегин) | 35 | 33 |
| С антиоксидантым действием (этилметилгидрокси-пиридина сукцинат, тиоктовая кислота, цитофлавин) | 32 | 30,2 |
| Поливитамины | 2 | 1,9% |
| Всего | 152 | - |

блюдались в поликлиниках по месту жительства, но в основном у врача-терапевта. Через 1 год 79,8% (67 человек из 84) периодически посещали участкового терапевта и невролога, а через 3 года эта цифра составила 72% (59 человек из 82).

При анализе проводимого лечения выяснилось, что через 6 месяцев после выписки 91,5% (97 из 106) больных проводили лечение ЛС, а 8,5% (9 из 106) не принимали ЛС. Однако в 33% (32 из 97) случаев лечение являлось нерегулярным.Через 1 год после выписки лечение проводили 88,1% (74 из 84) больных, через 3 года — 86,5% (71 из 82) больных. Однако регулярно принимали рекомендованную терапию только 65,5% больных (55 из 84) через 1 год и 64,6% (53 из 82) через 3 года после выписки. В целом среди опрошенных больных отмечена тенденция к снижению приверженности к терапии с течением времени, однако достоверных различий не выявлено. Кроме того, наблюдалась прямая зависимость: пациенты, регулярно принимающие лекарственные средства, как правило, наблюдались в поликлиниках по месту жительства.

Частота применения ЛС по группам больными инфарктом мозга в течение трех лет с момента выписки из стационара представлена в табл. 3.

В течение периода наблюдения отмечалось достоверное уменьшение частоты потребления антигипертензивных ЛС ($p<0,05$). Кроме того, по сравнению с выпиской уже через 6 месяцев отмечалось достоверное ($p=0,0003$) увеличение числа пациентов, проводивших монотерапию АГ, и достоверное ($p<0,0001$) уменьшение числа больных, принимавших комбинированную антигипертензивную терапию к 6-му месяцу лечения.

На протяжении трех лет из антигипертензивных ЛС больные наиболее часто принимали иАПФ, диуретики, БАБ. В частности, через 3 года наблюдения доля иАПФ в структуре потребления антигипертензивных ЛС составила 27,1%, БАБ — 23,2%, диуретиков — 21,3%, БКК — 9%, остальные группы препаратов назначались гораздо реже.

К третьему году лечения у пациентов отмечалась тенденция к снижению приверженности к приему антиагрегантов и антикоагулянтов, рекомендуемых для профилактики повторных инфарктов мозга. Однако достоверных различий ($p>0,05$) в приеме антитромботической терапии через 3 года по сравнению с выпиской выявлено не было: через 3 года антиагреганты принимали 63,4% (52 из 82) пациентов, сочетали прием ОАК (варфарин был заменен на дабигатрана-этексилатамезилат) и антиагрегантов (АцсК) 1,2% (1 из 84), АцсК +дипиридамол 1,2% (1 из 82) пациентов.

При рассмотрении группы пациентов с инфарктом мозга, резвившимся на фоне ФП, за 3 года по сравнению с выпиской достоверно возросло число больных, получавших монотерапию антиагрегантами (АцсК) ($p=0,001$); ОАК+антиагреганты продолжал принимать 1 человек, клопидогрел в сочетании с АцсК — 1 человек.

С течением времени отмечалось достоверное уменьшение приверженности пациентов приему статинов ($p<0,05$), несмотря на то что препараты статинов в профилактике осложнений атеросклероза уменьшают частоту неблагоприятных исходов по рекомендациям ESO 2008 г. (класс I, уровень А) [27].

К первому и третьему годам лечения больных с инфарктом мозга по сравнению с выпиской отмечалось достоверное ($p<0,005$) снижение потребления ЛС с метаболическим и вазоактивным действием, ноотропов — препаратов без доказанной эффективности [28, 29]. В настоящее время нет фармакологических средств с предполагаемым нейропротективным действием, которые продемонстрировали эффективность в лечении больных после перенесенного ишемического инсульта [30]. Однако, несмотря на это, частота их применения высока и составляет 67,1% на третьем году наблюдения.

С течением времени отмечается достоверное снижение среднего количества ЛС, принимаемых одним пациентом в сутки, уже через 6 месяцев от рекомендованной терапии при выписке ($p<0,05$) (табл. 4).

Указанная тенденция сохраняется через 1 год и 3 года после выписки. Среднее количество ЛС с доказанной эффективностью, которые получает один пациент в сутки, также достоверно снижается через 1 год и 3 года от начала лечения.

**Обсуждение.** По данным проведенного исследования, реальная клиническая практика терапии инфаркта мозга достаточно далека от современных клинических рекомендаций. В проводимых международных исследованиях, например в крупном эпидемиологическом исследовании PURE, также было показано, что большая часть больных, перенесших мозговой

*Таблица 3*

**Частота применения ЛС по группам больными инфарктом мозга в течение трех лет с момента выписки из стационара**

| Группы ЛС | Число пациентов при выписке (n=106) | | Число пациентов через 6 мес. (n=106) | | Число пациентов через 1 год (n=84) | | Число пациентов через 3 года (n=82) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Антигипертензивные | 99 | 93,4 | 94 | 88,7 | 75 | 89,3 | 67 | 81,7[1] |
| Антитромботические | 78 | 73,5 | 73 | 68,8 | 56 | 66,7 | 54 | 65,8 |
| Статины | 16 | 15,1 | 10 | 9,4 | 6 | 7,1 | 6 | 7,3[4] |
| ЛС с метаболическим и вазоактивным действием, ноотропы | 91 | 85,8 | 85 | 80,2 | 62 | 73,8[2] | 55 | 67,1[3,5] |
| Сахароснижающие | 12 | 11,3 | 12 | 11,3 | 10 | 11,9 | 10 | 12,2 |
| Антиаритмические | 9 | 8,5 | 9 | 8,5 | 7 | 8,3 | 8 | 9,8 |
| Другие ЛС | 25 | 23,6 | 19 | 17,9 | 18 | 21,4 | 22 | 26,8 |

Группа «другие ЛС» включала: ферменты, гормональные ЛС, бронхолитики, антибиотики, хондропротекторы, нитраты, психотропные, антиспастические, препараты гистамин.

Примечание: Достоверность разницы показателей по сравнению с выпиской: [1] — $p=0,0133$; [2] — $p=0,0382$; [3] — $p=0,0023$; [4] — $p=0,0495$; достоверность разницы показателей по сравнению с этапом через 6 мес.: [5] — $p=0,041$.

*Таблица 4*

**Среднее количество ЛС, принимаемых одним пациентом в сутки, в течение трех лет с момента выписки из стационара**

| Назначение ЛС | При выписке (ср. знач.±σ) | Через 6 мес. (ср. знач.±σ) | Через 1 год (ср. знач.±σ) | Через 3 года (ср. знач.±σ) |
|---|---|---|---|---|
| Среднее количество ЛС/сут. | 4,60 ± 1,25 | 4,02±1,43[1] | 3,38±1,47[2] | 3,27±1,54[3] |
| Среднее количество ЛС с доказанной эффективностью/сут. | 3,01 ±1,32 | 3,06±1,23 | 2,29±1,07[4] | 2,15±1,01[5] |

Примечание: Достоверность разницы показателей по сравнению с выпиской: [1] — p = 0,023; [2] — p= 0,014; [3] — p=0,010; [4] — p=0,031; [5] — p=0,021.

инсульт, не получают той терапии, которая реально могла бы продлить их жизнь [31]. В условиях реально проводимого лечения прогноз жизни пациентов может отличаться от такового, зарегистрированного в крупных контролируемых исследованиях [25].

В Люберецком районе Московской области создан регистр больных мозговым инсультом, результаты которого продемонстрировали, что назначаемая терапия в целях вторичной профилактики мозгового инсульта не полностью соответствует современным клиническим рекомендациям. Одной из целей ЛИС-2 явилась оценка реально получаемой больными терапии при выписке из стационара и ее влияния на отдаленные исходы заболевания [25].

В проведенном нами исследовании демографические характеристики пациентов согласуются с данными международных [32] и отечественных исследований [16, 33], однако по сравнению с результатами исследования ЛИС-2 [25] соотношение мужчин и женщин несколько отличались.

В Саратове инфаркт мозга на фоне АГ развивался чаще, чем в других регионах. Так, если в Саратове АГ зарегистрирована у 96,2% пациентов с инфарктом мозга, то в Смоленской области АГ зафиксирована у 77,8% больных с острым нарушением мозгового кровообращения [34], в Тверской области у 65,2% [35], в Уфе у 85% пациентов [36], в Люберцах у 87,0% [25]. Это может свидетельствовать о недостаточном контроле АГ в регионе, а следовательно, о недостаточной первичной профилактике инфаркта мозга. Кроме того, по сравнению с данными исследования ЛИС-2 [25], в Саратове у больных с инфарктом мозга также чаще регистрировалась и гиперхолестеринемия, что, вероятно, связано с малой приверженностью пациентов к терапии препаратами статинов.

Риск повторного инсульта максимален в первые дни заболевания, поэтому вторичную профилактику нужно начинать как можно раньше [27]. Согласно рекомендациям ESO 2008 г., она основана на коррекции всех факторов риска и включает обязательное проведение медикаментозного лечения: назначение антигипертензивных, антитромботических и антигиперлипидемических (статинов) препаратов.

Многочисленные регистры инсульта, проводимые в РФ, практически не затрагивали проблему назначения лекарственных препаратов с доказанным действием. Как в настоящей публикации, так и по первым результатам исследования ЛИС-2 выявлена относительно невысокая частота назначения при выписке основных групп лекарственных средств с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни больных. Оценка рекомендованной терапии в данных исследованиях сделана исключительно по данным медицинской документации.

Согласно рекомендациям ESO 2008 г., снижение уровня АД после острейшего периода инсульта проводится всем пациентам, включая пациентов с нормальным уровнем АД (класс I, уровень А) [27], однако 6,6% (7 из 106) пациентов антигипертензивная терапия вообще не назначалась. Назначение нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов составило 5,6%.

По данным, полученным в нашем исследовании, с целью коррекции АД большинству пациентов на амбулаторный этап рекомендовались иАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина (78,3%) и диуретик индапамид (22,6%), что согласуется с данными исследования ЛИС-2 (75,1 и 25,1% соответственно).

Пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуется прием антитромботических средств: комбинация АцсК и дипиридамола, или клопидогреля, и только в качестве альтернативы возможно использование АцсК (класс I, уровень А) [27]. Однако на практике антитромботическая терапия была рекомендована 73,5% больных (78 из 106), из них 70,8% (75 человек из 106) пациентов назначалась АцсК. Современный и более эффективный препарат клопидогрел больным не рекомендовался, что тоже следует отнести к недостаткам антитромботической терапии. АцсК — наиболее доступное антиагрегантное средство, что объясняет высокий процент ее назначений. В настоящем исследовании антиагреганты назначались реже (71,7%) по сравнению с данными исследования ЛИС-2 (84,5%).

Известно, что при развитии инфаркта мозга на фоне ФП всем пациентам должны быть предписаны ОАК (класс I, уровень А) [37, 38]. Однако, несмотря на то что в проведенном исследовании ФП была диагностирована у 33 больных (31,1%), только 6,1% пациентов (2 человека из 33) была назначена терапия ОАК. Обращает на себя внимание, что как в проведенном исследовании, так и в исследовании ЛИС-2 [25] терапия ОАК, рекомендованная больным после перенесенного инфаркта мозга, связанного с ФП (класс I, уровень А), практически не назначалась.

По данным литературы, у больных с ФП, перенесших инфаркт мозга, использование АцсК снижает относительный риск развития инсульта на 19%, а применение варфарина — на 68% [37, 46]. Однако больные с кардиоэмболическим инфарктом мозга рекомендованную терапию варфарином не проводили. Напротив, отмечено возрастание частоты применения монотерапии АцсК после выписки из стационара. Возможной причиной отсутствия терапии варфарином была высокая стоимость лечения и необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), сложности организации терапии [47].

Следует отметить, что в проведенном исследовании статины при выписке назначались чаще (15,1%) по сравнению с данными, полученными в ЛИС-2 (0,6%), однако частота их назначения остается недостаточной, так как согласно рекомендациям статины необходимо назначать всем пациентам, перенесшим некардиоэмболический инсульт, для снижения риска сосудистых событий (класс I, уровень А) [27, 39, 40].

В ходе исследования выявлено частое назначение препаратов, предположительно улучшающих мозговой кровоток, обладающих метаболическим, нейропротективным, вазоактивным действием, с низким уровнем доказательности (C, D) [28, 29, 40]. Чрезмерное назначение подобных лекарственных средств, также было отмечено в ЛИС-2, где частота назначения винпоцетина составила 69,6%, а пирацетама 60,2%. Следует подчеркнуть, что у значительной части из широко используемых лекарственных средств с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами вообще не имелось доказательной базы применения у пациентов с данной нозологией.

Обсуждение вопросов нейропротекции в отечественной медицине в целом носит иной характер по сравнению с зарубежными источниками. Так, в исследованиях Flicker L. et al. и PASS не была доказана эффективность пирацетама для лечения деменции, когнитивных расстройств и лечения острого инсульта спустя 12 часов [29, 41]. В нашей стране врач ежедневно сталкивается с упоминаниями десятков «нейропротективных» препаратов, многие из которых отличаются некоторым благоприятным действием в экспериментальных работах (например, оказывают нейромодуляторное, нейротрофическое, антиоксидантное, противовоспалительное действие, угнетают апоптоз и т.п.), но не способны проявить достоверный, убедительный, клинически значимый эффект в организованных должным образом крупных клинических исследованиях [42–45].

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что назначаемая терапия при выписке в целях вторичной профилактики инсульта не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям.

**Заключение.** Проводимое амбулаторное лечение не вполне соответствует современным рекомендациям по ведению больных, перенесших инфаркт мозга. Уровень назначения ЛС с доказанной эффективностью остается недостаточным, кроме этого, на высоком уровне остается предписание ЛС с недоказанной эффективностью — ноотропов и ЛС с метаболическим и вазоактивным действием. Не все пациенты регулярно принимают ЛС. Возможно, это связано с тем, что данное лечение требует немалых материальных затрат и является длительным. Недостаточное назначение ЛС с доказанной эффективностью и относительно низкая приверженность больных могут быть причиной низкой эффективности проводимой терапии и высокой летальности. Уменьшение приверженности к рекомендованной терапии — ЛС с доказанной эффективностью — происходит к первому и третьему году с момента заболевания, а среднее количество ЛС, принимаемых одним больным в сутки, снижается уже через 6 месяцев с момента выписки.

Основным препаратом, применяемым больными после перенесенного инфаркта мозга в качестве антитромботического средства, остается АцсК. Статины назначаются и, соответственно, принимаются редко. Для повышения эффективности терапии необходимы устранение различий между общепринятыми рекомендациями по вторичной профилактике инфаркта мозга и ее реальным состоянием; совершенствование организационных мер по диспансерному ведению больных, перенесших инфаркт мозга; организация просветительской работы по повышению информированности больных о данном заболевании.

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно предположить, что только полное соблюдение последних стандартов и современных клинических рекомендаций позволит изменить сложившуюся ситуацию, улучшить прогноз у пациентов с инфарктом мозга, облегчить течение заболевания.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## References (Литература)

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013; 27 (1): e6-e245.

2. Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in Russia. Neurology and psychiatry. Stroke 2003; 8: 4–9. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Неврология и психиатрия. Инсульт (Прил.) 2003; 8: 4–9).

3. Gusev EI, Shimrigk G, Haas N. Results of three years follow-up of patients with ischemic stroke (based on the data bank for stroke). Journal of Neurology 2002; 5:10–14. Russian (Гусев Е.И., Шимригк Г., Хаас Н. Результаты трехлетнего катамнестического наблюдения за больными с ишемическим инсультом (по материалам банка данных по инсульту). Неврологический журнал 2002; 5: 10–14).

4. Boqueria LA, Stupakov IN, Gudkova RG. Successes and problems of the Russian heart surgery. Health 2012; 3: 24–33. Russian (Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г. Успехи и проблемы российской кардиохирургии. Здравоохранение 2012; 3: 24–33).

5. Vilensky BS. Strokeprevention, diagnosisandtreatment. St. Petersburg: Foliant, 2002; p. 336–337. Russian (Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб.: Фолиант, 2002; с. 336–337).

6. Vorlou ChP, Dennis MS, van Gein J, et al. Stroke: A Practical Guide for the management of patients. St. Petersburg: Politekhnika, 1998; 629 p. Russian (Ворлоу Ч.П., Денис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт: практическое руководство для ведения больных. СПб.: Политехника, 1998; 629 с.).

7. Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, et. al. Poor circulation in the brain and spinal cord. In: Diseasesofthenervoussystem: a guide for physicians. Moscow: Medicine, 2005. Vol. 1; p. 231–302. Russian (Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушение кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы: рук-во для врачей. М.: Медицина, 2005; Т. 1; с. 231–302).

8. Parfenov VA. Antiplatelet agentsin thetreatment and secondaryprevention of ischemicstroke. Nevrology and psychiatry 2007; 10: 812–817. Russian (Парфенов В.А. Антитромбоцитарные средства в лечении и вторичной профилактике ишемического инсульта. Неврология и психиатрия 2007; 10: 812–817).

9. Suslina ZA, Piradov MA. Stroke: diagnosis, treatment and prevention. Moscow: MED pressInform, 2008; 288 p. Russian (Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕД пресс-информ, 2008; 288 с.).

10. Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionov VG. Ischemic stroke, blood, vascularwall, antithrombotictherapy. Moscow: MedicalBook, 2005; 248 p. Russian (Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга 2005; 248 с.).

11. Feigin V, Vibers D, Brown R. Stroke: A clinical guide. Moscow: Binom; St. Petersburg: Dialect, 2005; 608 p.Russian (Фейгин В., Виберс Д., Браун Р. Инсульт: клиническое рук-во. М.: Бином, 2005; 608 с.).

12. Skvortsov VI, Chazova IE, Stakhovskaya LV. Secondary stroke prevention. Moscow: PAGRI, 2002; 120 p. Russian (Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В.; Вторичная профилактик аинсульта. М.: ПАГРИ, 2002; 120 с.).

13. Guide lines for managemen tof ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular Diseases 2008; 25 (5): 457–507.

14. Fonyakin AV, Geraskina LA, Shandalin VA. Prevention of cardiovascularcomplications after stroke: standards, realityand prospects. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2010; 1: 24–29. Russian (Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

после ишемического инсульта: стандарты, действительность и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010; 1: 24–29).

15. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet 2011; 378 (9798): 1231–1243.

16. Shandalin VA, Fonyakin AV, GeraskinaLA. Secondary preventionof ischemic stroke: from recommendations-toreal clinical practice. Neurology, neuropsychiatry, Psychosomatics2012; 2: 35–41. Russian (Шандалин В.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций — к реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2012; 2: 35–41).

17. Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA. et. al. Applying the evidence: do patients withst roke, coronaryartery disease, or bothachieve similar treatment goals? Stroke 2009; 40: 1417–1424.

18. World Health Organisation: adherence to longterm therapies, evidence for action. Geneva: WHO, 2003.

19. Simpson DT, Eurich SR, Majumdar RS, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. British Medical Journal 2006; 333: 15.

20. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. The New England Journal of Medicine 2005; 353: 487–497.

21. Parfenov VA. Secondary preventionof ischemic stroke. Russian Journal of Medicine2005;12:819–823. Russian (Парфенов В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Русский медицинский журнал 2005; 12: 819–823).

22. Parfenov VA. Prevention of ischemic strokere-optimization of antiplatelet therapy. Russian Journal of Medicine 2009; 20: 361–365. Russian (Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта, оптимизация антитромбоцитарной терапии. Русский медицинский журнал 2009; 20: 361–365).

23. Gusev EI, Boiko AN, Sidorenko TV, et al. Commitment and other primary therapy in patients with post-stroke depression. Journal of Neurology 2011; 16 (4): 54–59. Russian (Гусев Е.И., Бойко А.Н., Сидоренко Т.В. и др. Приверженность основной терапии у больных с постинсультной депрессией. Неврологический журнал 2011; 16 (4): 54–59).

24. Vasilevska OV, Safina DD, Silantieva IV. Causes of inefficiency secondary prevention of ischemic insulta. Kazansky Medical Journal 2012; 93 (5): 744–748. Russian (Василевская О.В., Сафина Д.Д., Силантьева И.В. Причины неэффективности вторичной профилактики ишемического инсульта. Казанский медицинский журнал 2012; 93 (5): 744–748).

25. Boytsov SA, Martsevich SJ, et al. Lubertsy mortality study of patients after stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and evaluation of drug therapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2013; 9 (2): 114–122. Russian (Бойцов С. А., Марцевич С. Ю. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9 (2): 114–122).

26. Petrov VI. Applied pharmacoepidemiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 384 p. Russian (Петров В.И. Прикладная фармакоэпидемиология. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008; 384 с.

27. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular Diseases 2008; 25 (5): 457–507.

28. Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, et al. Neurology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1112 p. Russian (Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология: нац. рук-во. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 1112 с.).

29. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; 2. Art. No.: CD001011.

30. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. Stroke 2013; 44: 870–947.

31. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet 2011; 378 (9798): 1231–1243.

32. Dohoung Kim, Seung-Hoon, Lee et al. Secondary prevention by stroke subtype: a nationwide follow-up study in 46108 patients after acute ischaemic stroke. European Heart Journal 2013; doi:10.1093/eurheartj/eht185

33. Ostrovsky VO. Evaluationclinical practice: patients with acutecerebral ischemia. Herbal Gazette 2012, 6 (46): 31–38. Russian (Островская В.О. Оценка реальной клинической практики: лечение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Лекарственный вестник 2012; 6 (46): 31–38).

34. Alfimova GY, Maslov NN. Register stroke in the Smolensk region. In: Materials 5th Interregional Scientific and Practical Conference “Actual issues of Neurology”. Bulletin of Siberian Medicine 2008; 5: 19–23. Russian (Алфимова Г.Ю., Маслова Н.Н. Регистр инсульта в Смоленской области. В сб.: Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии». Бюллетень сибирской медицины 2008; 5: 19–23).

35. Chichanovskaya LV. Epidemiology of cerebral stroke in the Tver region. In: Proceedings of the international conference “Topical issues of public health policy”. Tver, 2002; p. 25–28. Russian (Чичановская Л.В. Эпидемиология церебральных инсультов в Тверском регионе. В сб.: Материалы международной конференции «Актуальные вопросы политики общественного здоровья». Тверь, 2002; с. 25–28).

36. Kachemaeva OB, Borisova NA. Epidemiological characteristics of stroke in Ufa, according to the register. Neurological herald them Bekhterev 2007; 39 (1): 45–48. Russian (Качемаева О.В., Борисова Н.А. Эпидемиологическая характеристика инсульта в г. Уфе по данным регистра. Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева 2007; 39 (1): 45–48).

37. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: recommendations RKO VNOA and ASSKH, 2012. Moscow: 2012. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г. М., 2012).

38. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for themanagement of atrialfibrillation: the Task Forcefor the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2010; 31 (19): 2369–2429.

39. Suslin ZA, Varakin YY. Epidemiological aspects of studying stroke. Timeto sum up. Anal Clinical and Experimental Neurology 2007; 1 (2): 22–28. Russian (Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Аналы клинической и экспериментальной неврологии 2007; 1 (2): 22–28).

40. Chuchalin AG, Belousov YB, Yasnetsov VV. Federal guidelines on the use ofdrugs (formulary system). Moscow: Echoes 2009; X:944 p. тRussian (Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Яснецов В.В. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.: Эхо, 2009; Вып. X: 944 с.).

41. De Deyn PP. et al. Treatment of Acute Ischemic Stroke With Piracetam. Stroke 1997; 28: 2347–2352.

42. Ratmanova A. Ischemic stroke and neuroprotection: the search continues. Medicine Review 2008; 3 (03): 38–44. Russian (Ратманова А. Ишемический инсульт и нейропротекция: поиск продолжается. Medicine Review 2008; 3 (03): 38–44).

43. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. Stroke 2009; 40: 3646–3678.

44. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 2005; 36 (4): 916–923.

45. European Stroke Initiative (EUSI) Recommendations for Stroke Management: Update 2003. Cerebrovascular Diseases 2003; 16: 311–337.

46. Parfenov VA. Risk factors forischemic stroke andsecondaryprevention. Neurology, neuropsychiatry. Psychosomatics 2010; 3: 40–45. Russian (Парфенов В.А. Факторы риска повторного ишемического инсульта и его профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010; 3: 40–45).

47. Zateyschikov DA, Isayev MJ. Questions organization anticoagulation. Clinical Practice 2012; 3: 51–62. Russian (Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами. Клиническая практика 2012; 3: 51–62).

УДК 615.2:33616.248–053.2 Оригинальная статья

# ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ВЫДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА ДЛЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

***В.И. Петров*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, профессор, доктор медицинских наук;* ***И.Н. Шишиморов*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий курсом клинической аллергологии ФУВ, доцент, кандидат медицинских наук;* ***О.В. Магницкая*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, доктор медицинских наук;* ***Ю.В. Пономарева*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, кандидат медицинских наук.*

# PHARMACOECONOMIC EFFICIENCY OF THE EXPIRED NITRIC OXIDE MONITORING FOR THE PERPOSE OF PERSONALIZED BASIC THERAPY FOR CHILDREN WITH ATOPIC ASTHMA

***V.I. Petrov*** *— Volgograd State Medical University, RAS Academical, Head of Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Director, Professor, Doctor of Medical Science;* ***I.N. Shishimorov*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Head of Course of Clinical Allergology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***O.V. Magnitskaya*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***Ju.V. Ponomareva*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 28.02.2014 г. Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

***Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В.*** **Фармакоэкономическая эффективность мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота для персонифицированного назначения базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (1): 196–199.**

*Цель:* оценить фармакоэкономическую целесообразность мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота (FeNO) для оценки эффективности базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей. *Материал и методы.* Проведено 24-недельное проспективное сравнительное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах. В исследование включены 70 детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой и высоким уровнем FeNO (FeNO>50ppb). Оценивали сравнительную эффективность подбора базисной терапии на основании ежемесячного мониторинга FeNO и критериев контроля над астмой в соответствии с рекомендациями GINA (2011). *Результаты.* Коэффициент «затраты / эффективность» для достижения 1 постоянного 12-недельного контроля через 24 недели терапии в группе мониторирования FeNO составил 11433,26 руб., что было на 37,8% ниже соответствующего показателя в группе сравнения (18382,99 руб.). *Заключение.* Использование мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе для персонифицированного подбора базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой позволяет сократить затраты на лечение и является экономически целесообразным.

**Ключевые слова**: бронхиальная астма, дети, оксид азота в выдыхаемом воздухе, фармакоэкономика.

***Petrov VI, Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Ponomareva JuV.*** **Pharmacoeconomic efficiency of the exhaled nitric oxide monitoring for the purpose of personalized basic therapy for children with atopic asthma. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (1): 196–199.**

*Aim*: to evaluate the pharmacoeconomic efficiency of the exhaled nitric oxide (FeNO) monitoring to evaluate the effectiveness of basic therapy for atopic asthma in children. *Material and Methods.* A 24-week, prospective, comparative, randomized, open-label study in parallel groups was performed. There were included 70 children with uncontrolled atopic asthma with high FeNO (FeNO>50ppb). There were evaluated the comparative efficacy of selection of basic therapy by using monthly monitoring of FeNO and criteria of asthma control in accordance with the recommendations of GINA (2011). *Results.* The cost / effective ratio (CER) for achievement of one permanent 12 week-control after 24 weeks of therapy in group of monitoring FeNO was 11433,26 rubles, which was 40% lower, than the CER in the comparison group (18382,99 rubles). *Conclusion.* The using of FeNO monitoring for a personalized correction of basic therapy in children with uncontrolled atopic asthma can reduce the cost of treatment and is also economically viable.

**Key words:** asthma, children, nitric oxide in exhaled air, pharmacoeconomics.

**Введение.** Бронхиальная астма в структуре детских хронических заболеваний постоянно занимает одно из ведущих мест как по эпидемиологическим показателям, так и по влиянию на качество жизни пациентов [1]. Несмотря на новые разработки фармацевтической отрасли по созданию новых противоастматических препаратов и совершенствованию средств их доставки, существующие рекомендации по лечению бронхиальной астмы (БА) позволяют добиться полного контроля над БА только у половины пациентов [2]. Невысокую эффективность на фоне постоянно растущих финансовых затрат на лечение БА связывают с гетерогенностью самого заболевания и отсутствием персонифицированного подхода к терапии пациентов, который учитывал бы патогенетические особенности различных фенотипов БА [3].

В последних международных и российских рекомендациях критерием эффективности фармакотерапии БА является достижение стабильного контроля над заболеванием, который должен быть достигнут путем подбора адекватной базисной терапии [1, 4]. Предложено несколько способов оценки контроля БА: клиникоориентированные (опросники по оценке контроля БА — ACT, ACQ5 и др.), широко внедренные в практику, и биомаркероориентированные, которые в настоящий момент активно изучаются [4]. Выдыхаемый оксид азота (FeNO) является маркером воспаления дыхательных путей, уровень которого

**Ответственный автор** — Шишиморов Иван Николаевич
Тел (сот): +79178409779.
E-mail: drshishimorov@gmail.com

увеличивается в периоды неконтролируемой бронхиальной астмы и уменьшается во время адекватного по объему лечения противовоспалительными средствами [5]. Однако ряд исследований не продемонстрировали значимых преимуществ мониторинга FeNO перед другими способами оценки контроля БА [6–8]. При этом практически во все исследования включались пациенты без учета фенотипа БА. Так как уровень FeNO отражает выраженность эозинофильного воспаления, наиболее значимого повышения этого показателя следует ожидать у пациентов с фенотипом «атопической астмы» [9]. Следовательно, мониторинг FeNO может оказаться эффективным персонифицированным подходом к подбору базисной терапии у пациентов с указанным фенотипом БА.

*Цель*: оценить фармакоэкономическую эффективность персонифицированного подхода к подбору базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей с помощью мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота (FeNO).

**Материал и методы.** Открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах выполнено на клинической базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ и Волгоградского областного центрааллергологии и иммунологии, одобрено региональным независимым этическим комитетом. В исследование включили 70 детей от 6 до 18 лет (средний возраст 13,2±2,9 года, мальчики/девочки 50/20) с верифицированным диагнозом «неконтролируемая бронхиальная астма» в соответствии с критериями GINA (2011). Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

1) подтвержденный атопический фенотип БА (общий IgE>100 МЕ/ml, положительные кожные пробы с аллергенами);

2) уровень FeNO>50 ppb у детей старше 12 лет и FeNO>45 ppb у детей младше 12 лет;

3) базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации или отсутствие базисной терапии минимум 4 недели до рандомизации.

После стратификационной рандомизации пациенты были распределены по 2 группам в соответствии с исходной базисной терапией (табл. 1).

*Таблица 1*

**Стратификация пациентов, включенных в исследование, с исходной базисной терапией**

| | Количество человек | Ступени терапии по GINA | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1-я ступень | 2-я ступень | 3-я ступень |
| | | Без базисной терапии | нд ИГКС или АЛТР | нд ИГКС/ДДБА или сд ИГКС |
| 1 группа/ 2 группа | 35/35 | 10/10 | 21/21 | 4/4 |

Примечание: нд ИГКС и сд ИГКС — низкие и средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; АЛТР — антогонисты антилейкотриеновых рецепторов; нд ИГКС/ДДБА — комбинация низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих $\beta_2$-агонистов.

Всем пациентам после рандомизации терапия была пересмотрена в направлении «step up», схема пересмотра терапии отражена в дизайне исследования (рисунок).

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно. Результаты анализировали во время плановых визитов каждые 4 недели терапии. При развитии обострения у пациента любой группы лечения его госпитализировали в областной аллергологический центр и назначали стандартную терапию обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011), после выписки базисная терапия пересматривалась в сторону увеличения.

Пациенты 2-й группы, у которых через 12 недель стартовой терапии тяжесть течения соответствовала критериям частично контролируемой или неконтролируемой астмы (ACQ5>0,75), переводились на следующую ступень базисной терапии до момента окончания наблюдения или развития обострения. У пациентов 1-й группы терапия пересматривалась на основании ежемесячных измерений оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью портативного анализатора NObreath (Bedfont Scientific Ltd), при значении FeNO>45 ppb (<12 лет) и FeNO>50 ppb (>12 лет) пациенты переводились на следующую ступень базисной терапии. Решение об уменьшении объема

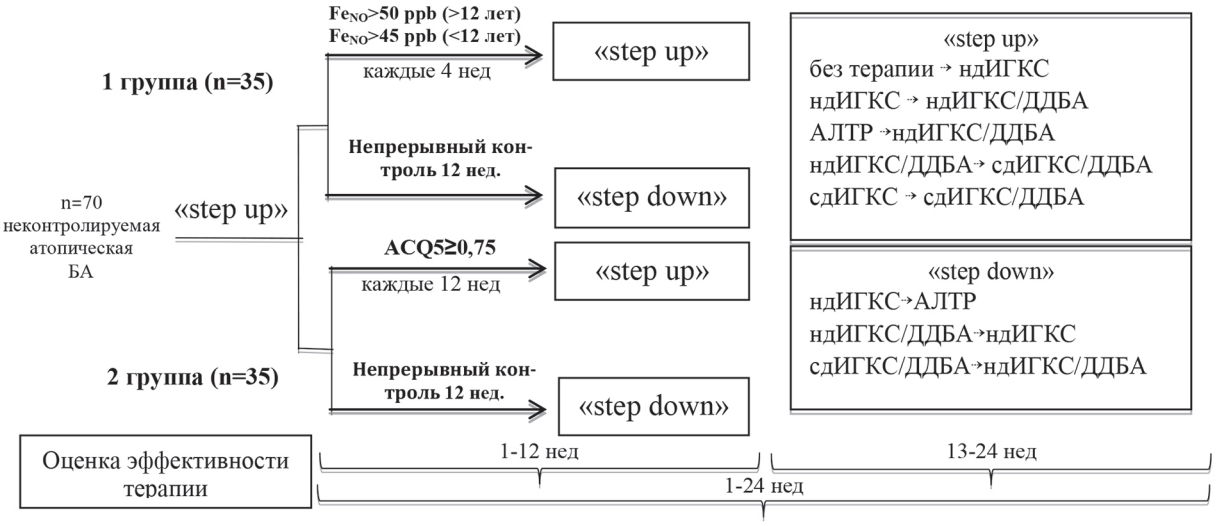


Рис. 1. Дизайн исследования

базисной терапии принималось на очередном визите после достижения пациентом постоянного контроля по критериям GINA в течение 12 недель.

Фармакоэкономическое исследование выполнено с использованием метода «затраты / эффективность». В качестве основных критериев эффективности использовали: достижение контроля БА (критерии GINA) через 12 и 24 недели терапии; долю пациентов, достигших постоянного 12-недельного контроля; общее количество бессимптомных дней.

Оценивали только прямые затраты, которые включали в себя стоимость базисной терапии, средств симптомотической терапии, затраты на госпитализацию в связи с обострением и затраты на определение FeNO. Рассчитывали коэффициент «затраты / эффективность» (CER) по каждому критерию эффективности для каждого изучаемого подхода к подбору базисной фармакотерапии.

Информацию о затратах на лекарственную терапию получили из Государственного реестра предельных отпускных цен (http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx.); стоимость 1 суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы — из Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской области от 29.03.2013 г. Стоимость одного определения FeNOс учетом цены прибора и стоимости его обслуживания, затрат на приобретение расходных материалов и проведение диагностической процедуры составила 237 руб. 25 коп. Показатели эффективности и затраты были пересчитаны на 100 пациентов.

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программы Biostat. Для межгрупповых сравнений использовали критериий Манна — Уитни, критерий $\chi^2$, критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p<0,05$.

**Результаты.** Затраты на лечение пациентов обеих групп представлены в табл. 2.

Суммарные затраты на лечение БА за 24 недели между сравниваемыми группами были сопоставимы и составили 522663,41 руб. и 524176,83 руб. в 1-й и 2-й группах соответственно. В структуре затрат преобладали расходы на базисную терапию: на их долю пришлось 52,5% (274328,32 руб.) в 1-й группе и 51,7% (270954 руб.) во 2-й. За первые 12 недель наблюдения расходы на данную статью были выше на 7,8% в 1-й группе (128479,44 руб. против 118514,32 руб.), а за последующие 12 недель во 2-й группе на 4,3% (152439,68 руб. против 145848,88 руб.). Максимальные различия между группами за 24 недели наблюдения были установлены по затратам на госпитализации для лечения обострений. За первые 12 недель терапии данные затраты во 2-й группе оказались в 9,5 раз выше, чем у пациентов 1-й группы (162368,57 руб. против 17091 руб.). За 24 недели затраты на госпитализации во 2-й группе были в 3 раза выше, чем у пациентов 1-й группы (250674,29 руб. против 79760 руб.).

В фармакоэкономическом анализе были также учтены дополнительные затраты, связанные с мониторингом FeNO у пациентов 1-й группы. Исходя из наших расчетов дополнительные затраты на ежемесячный мониторинг FeNO в ходе проведенного 24-недельного исследования составили 166075 руб. на 100 пациентов.

Общее количество бессимптомных дней в 1-й группе (3893/5880), где для коррекции терапии использовался мониторинг FeNO, через 24 недели терапии было достоверно ($p<0,05$) большим, чем в группе, где подбор терапии осуществлялся в соответствии с существующими национальными рекомендациями (3582/5880).

Доля пациентов, которые достигли контроля через 12 недель терапии, в 1-й группе была статистически значимо ($p<0,05$) больше (31/35), чем во 2-й группе (16/35). Эта же тенденция сохранилась и к моменту окончания исследования: 28/35 и 20/35 в группах 1 и 2 соответственно, однако выявленные различия были недостоверными. Доля пациентов, достигших непрерывного 12-недельного контроля к моменту окончания исследования, была выше в группе 1 (16/35) по сравнению с группой 2 (10/35).

При расчете коэффициента CER (табл. 3) установлено, что в группе 1 для достижения одного случая контролируемого течения через 12 и 24 недели терапии потребовалось соответственно на 55,8 и 28,9% меньше затрат денежных средств, чем во 2-й группе. Затраты за 24 недели наблюдения на достижение одного непрерывного контроля БА в течение 12 недель в группе 1 также были меньше, чем в группе 2 (на 37,8%). Стоимость одного бессимптомного дня за 24 недели терапии была ниже в группе 1на 8%.

**Обсуждение.** Согласно результатам фармакоэкономических исследований, посвященных терапии БА, в структуре затрат на лечение данного заболевания существенную часть составляют расходы, связанные с госпитализациями по поводу обострений [10, 11]. Использование в нашем исследовании мониторинга FeNO позволило сократить данную статью расходов за счет уменьшения количества госпитализаций. Несмотря на то, что общие затраты за 24 недели терапии были сопоставимы в обеих группах, затратная эффективность в группе мониторинга FeNO была выше по всем оцениваемым критериям эффективности.

**Заключение.** Использование мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе для персонифици-

*Таблица 2*

**Затраты на лечение детей с неконтролируемой бронхиальной астмой в течение 12 и 24 недель при использовании различных подходов к подбору базисной терапии, руб/100 пациентов**

| Виды затрат | 1-я группа (Мониторинг $Fe_{NO}$) | | | 2-я группа (Критерии GINA) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1–12 нед | 13–24 нед | 1–24 нед | 1–12 нед | 13–24 нед | 1–24 нед |
| Базисная терапия | 128479,44 | 145848,88 | 274328,32 | 118514,32 | 152439,68 | 270954,00 |
| Симптоматическая терапия | 1744,46 | 755,63 | 2500,09 | 1643,00 | 905,54 | 2548,54 |
| Госпитализация | 17091,43 | 62668,57 | 79760,00 | 162368,57 | 88305,71 | 250674,29 |
| Мониторинг $Fe_{NO}$ | 94900,00 | 71175,00 | 166075,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| ИТОГО | 242215,33 | 280448,08 | 522663,41 | 282525,89 | 241650,94 | 524176,83 |

*Таблица 3*

**Коэффициент CER (руб/ед. эффективности) для различных подходов к мониторингу эффективности базисной терапии**

| Единица эффективности | 1-я группа (Мониторинг $Fe_{NO}$) | 2-я группа (Критерии GINA) |
|---|---|---|
| Достижение 1 контролируемого течения (12 недель терапии) | 2734,69 | 6191,77 |
| Достижение 1 контролируемого течения (24 недели терапии) | 6533,29 | 9191,50 |
| Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 недель (24 недели терапии) | 11433,26 | 18382,99 |
| 1 бессимптомный день (24 недели терапии) | 46,99 | 51,21 |

рованного подбора базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой не приводит к увеличению расходов на терапию БА в течение 24 недель, но позволяет снизить расходы на достижение единицы эффективности лечения и является экономически целесообразным.

**Конфликт интересов** не заявляется

### References (Литература)


1. The national program “Children bronchial asthma: strategy of treatment and prevention”. Moscow: Original-maket, 2008; 184 p. (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика». М: Оригинал-макет, 2008; 184 с.)
2. Thomas M, Gruffydd-Jones K, Stonham C, et al. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians ‘3 questions’. Prim Care Respir J 2009; 18 (2): 83–8.
3. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, et al. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. J Allergy Clin Immunol 2013; 132 (4): 821–7.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.ginaasthma.com
5. Stanley J. Szefler, Herman Mitchell, Christine A. Sorkness, et al. Adding Exhaled Nitric Oxide to Guideline-based Asthma Treatment in Inner-City Adolescents and Young Adults: a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372 (9643): 1065–1072
6. George W. Rodway, JiYeon Choi, Leslie A. Hoffman, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications. Chron Respir 2009; 6 (1): 19–29.
7. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. Thorax 2006; 61 (9): 817–27.
8. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). Thorax 2012; 67 (3): 199–208.
9. Martha Scott, Abid Raza, Wilfried Karmaus, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. Thorax 2010; 65 (3): 258–262.
10. Katayoun Bahadori, Mary M Doyle-Waters, Carlo Marra, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. BMC Pulm Med 2009; 9: 24.
11. Gorbunov VA, Magnitskaya OV, Ponomareva JuV, et al. Pharmacoeconomic justification for the choice of initial therapy of uncontrolled bronchial asthma in young children.Journal of Volgograd State Medical University 2013: 4 (48): 110–112. Russian (Горбунов В.А., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. и др. Фармакоэкономическое обоснование выбора стартовой терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2013: 4 (48): 110–112.)


УДК 615.033 Обзор

# ФАРМАКОМЕТРИКА КАК ИНСТРУМЕНТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР)

***О.В. Решетько —*** *ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой фармакологии, профессор, доктор медицинских наук* ***К.А. Луцевич —*** *ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук*

# PHARMACOMETRICS AS AN INSTRUMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY FOR OPTIMIZATION OF DRUGS DOSING REGIMENS DURING PREGNANCY (REVIEW)

***O.V. Reshetko —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***K.A. Lutsevich —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Assistant Professor, Candidate of Medical Science*

Дата поступления — 3.03.2014 г. Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

***Решетько О.В., Луцевич К.А.*** **Фармакометрика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации режима дозирования лекарственных средств во время беременности (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (1): 199–203.**

Изменения физиологических и метаболических процессов во время беременности оказывает влияние на фармакокинетику лекарственных средств, иллюстрируя возможность некорректности стандартного режима до-

зирования во время беременности. Различные фармакометрические подходы доступны для дизайна и анализа клинических исследований во время беременности. Физиологически обоснованная фармакокинетическая (physiology-based pharmacokinetic, PBPK) модель может быть использована для оценки различных режимов дозирования ЛС у беременных женщин и полезна в предсказании лекарственного воздействия и ответа на него на индивидуальном уровне.

**Ключевые слова**: фармакокинетика, фармакометрика, беременность.

***Reshetko OV, Lutsevich KA.* Pharmacometrics as an instrument of clinical pharmacology for optimization of drugs dosing regimens during pregnancy (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (1): 199–203.**

Changes in maternal physiology and metabolic during pregnancy influence pharmacokinetics and illustrate that standard adult dosing is likely to be incorrect during pregnancy. Different pharmacometric approaches are available for design and analysis of clinical studies during pregnancy. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model could be used to evaluate different dosing regimens for pregnant women and serves in predicting drug exposure and response at the personal level.

**Key words:** pharmakokinetics, pharmacometric, pregnancy.

Изменение физиологических и метаболических процессов во время беременности модифицирует распределение и эффекты лекарственных средств (ЛС), трансформируя их эффективность и, возможно, оптимальное использование, часто не позволяя назначением стандартных доз достичь терапевтического уровня. В связи с этим в клинической практике наблюдается неопределенность относительно рисков для плода и матери, что требует индивидуального подбора режимов дозирования ЛС. Однако вследствие этических и регуляторных ограничений проведения фармакологических исследований имеется относительно мало данных о фармакокинетике (ФК) и фармакодинамике (ФД) ЛС во время беременности, большинство которых были получены в небольших исследованиях, в последующем дополненные для ряда препаратов применением популяционного моделирования ФК (PopPK). Однако в последние годы благодаря методам клинической фармакологии, в частности фармакометрическим подходам, которые могут быть применены как *in silico,* так и *in vivo*, стало возможным предсказывать распределение ЛС в организме матери в различные сроки гестации [1, 2].

В начале текущего столетия стало очевидно, что основной причиной неэффективности разработок новых препаратов является отсутствие инновационных методов доклинического и клинического тестирования ЛС, когда «часто разработчики вынуждены использовать инструменты прошлого века» [3]. При этом в качестве провайдера исследовательских технологий для трансляционной медицины (translational medicine), предлагающей решение клинических проблем экспериментальным путем (bedside-to-bench), рекомендуется клиническая фармакология, парадигма которой включает континуум процессов открытия, разработки, регулирования и использования (discovery/development/regulatory/utilization, DDRU) ЛС, что требует интеграции экспериментальных и клинических исследований [4, 5]. Между тем многочисленные научные публикации последних лет акцентируют внимание на критический момент современного состояния развития клинической фармакологии, когда в проведении исследований необходимо от упрощенного подхода перейти к качественно другому системному уровню [6, 7, 8].

С этим тесно связано появление нового активно развивающегося научного направления — количественной (численной) системной фармакологии (Quantitative and Systems Pharmacology), определяемой как подход к трансляционной медицине, который применяется в процессе разработки и тестирования действия лекарственных препаратов [9]. Следует отметить, что специалистами в научном сообществе и индустрии в понятие «системная фармакология» вкладывается разный смысл. В академической среде дисциплину в общем определяют как дальнейшее развитие классической фармакологии и область применения системной биологии, часто со ссылкой на инжиниринг (engineering), т.е. организационную технологию, обеспечивающую выполнение ряда этапов инновационной деятельности, и принципы фармакологии. Это «количественный анализ динамических взаимодействий между ЛС и биологической системой… цели [которого] понять поведение системы как целого в противоположность поведению ее индивидуальных компонентов» [10]. Напротив, в индустрии термин «системная фармакология» в большей степени связан с моделированием ФК и ФД [11], в котором сложные физиологические процессы, вовлеченные в распределение и действие ЛС, являются крупно-модульными и моделируются как ряд связанных между собой «черных ящиков» или «компартментов».

Таким образом, системная фармакология определяется по-разному, основываясь на фундаментальном различии между моделями на уровне клетки и организма. Представляя многодисциплинарный подход, который интегрирует взаимосвязи между болезнью, характеристикой лекарственного препарата и индивидуальной вариабельностью (правильное лекарство правильному пациенту в правильной дозе в правильное время), системная фармакология позволяет принять рациональное решение в доклинической и клинической разработке ЛС. При этом, исходя из опыта и методов базовых дисциплин: системной биологии, ФК и ФД, вычислительной физиологии, она фокусируется в первую очередь на моделировании взаимодействий систем разного уровня организации, в частности влияния процессов, происходящих на клеточном уровне, на физиологические эффекты или клинически-измеряемые показатели. Без учета такого межуровневого взаимодействия невозможно построение модели заболевания, модели лечения и модели системы органов, которые позволяют количественно предсказать, как изменение в метаболизме того или иного типа клеток повлияет на течение заболевания или лечение. Другой характерной особенностью системной фармакологии является предельная детализация и механистичность, что, в частности, отличает этот подход от компартментного моделирования ФК/ФД [8].

Вместе с тем системная фармакология рекомендована в качестве интерфейса между фармакометрикой и системной биологией, что предполагает наличие областей пересечения между системной

**Ответственный автор** — Решетько Ольга Вилоровна
Тел: (8452) 669839
E-mail: reshetko@yandex.ru

фармакологией и фармакометрикой, независимых друг от друга дисциплин [7, 10]. Фармакометрика (pharmacometrics) как самостоятельная дисциплина возникла в рамках клинической фармакологии более 30 лет назад, заняв нишу между фармакологией и математической статистикой [12, 13]. При этом используется набор междисциплинарных количественных инструментов и методологий (ФК, ФД и моделирование заболевания). К фармакометрическим инструментам, наиболее применимым в такой специфической популяции, как беременные женщины, относят фармакокинетический анализ, как без использования камерной модели (некомпартментный), так и камерный (индивидуальный и популяционный), а также симуляцию и оптимальный дизайн клинического исследования. Концептуально ФК препарата может сочетаться с выявлением сигнала, продуцирующего фармакодинамический эффект или ответ на него, а затем быть смоделированной в контексте имеющих место во время беременности физиологических изменений. Основанные на моделях, аналитическом моделировании и симуляции, эти подходы, могут быть использованы для количественного определения эффектов беременности в фармакологических исследованиях и связи измеряемого воздействия с терапевтическим ответом. Более того, компьютерная симуляция при беременности может интегрировать данные из нескольких источников, максимизируя доступную информацию с целью оптимизации терапии матери и/или фетоплацентарной единицы. При этом физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики (physiology-based pharmacokinetic, PBPK), инкорпорируя физиологические параметры (например, кровоток и объем тканей) со специфическими для ЛС параметрами (физико-химические свойства и данные метаболизма *in vitro*), позволяет расширить камерное моделирование. Это помогает предсказать концентрацию препарата в различных тканях [1]. Такие модели применительно к беременным исторически использовались в токсикологии без реализации учета влияния изменений, связанных с белками, участвующими в метаболизме или транспорте ЛС [14].

Несмотря на призывы в последние годы включать беременных женщин в клинические испытания ЛС, прогресс в этом направлении почти отсутствует. Используемые при беременности ЛС часто разрабатываются неофициально, т.е. они применяются для лечения матери, плода и плацентарной дисфункции после того, как прошли клинические испытания в общей популяции без участия беременных женщин [15]. В результате, хотя ЛС рутинно назначаются во время беременности, тем не менее они используются off-label (вне инструкции), т.е. без необходимых клинических данных о дозе и режиме дозирования, ФК, безопасности или эффективности этих препаратов у беременных женщин. Исследованиями, сфокусированными на системное понимание ФК и ФД ЛС, продемонстрирован возросший клиренс во время беременности атенолола, амоксициллина, сертралина, лабеталола и некоторых противомикробных средств, за исключением азитромицина [16–19].

К примеру, беременным и кормящим женщинам, подвергшихся воздействию бацилл антрацис (*B. anthracis*), с целью профилактики инфицирования сибирской язвой наряду с ципрофлоксацином рекомендован амоксициллин (500 мг перорально 3 раза в день в течение 60 дней). В небольшом исследовании у беременных, получавших однократную дозу (500 мг перорально) амоксициллина, элиминируемого главным образом неизмененным с мочой, PopPK моделирование и симуляция позволили изучить оптимизированный режим дозирования. Показано, что препарат должен назначаться каждые 4 ч для поддержания минимальной концентрации в крови ($C_{min}$) выше 0,12 мкг/мл, минимальной ингибирующей концентрации препарата. Сделан вывод, что из-за очень частого дозирования амоксициллин не может являться у беременных подходящим профилактическим препаратом в случае биотеррористической атаки [16].

Другим примером служит модификация ФК противогликемического препарата глибенкламида вследствие имеющего место во время беременности изменения активности участвующих в его метаболизме таких ферментов, как CYP2C9, CYP3A и CYP2C19, возможно оказывающих влияние на оптимальное его дозирование во время беременности. Использование камерной фармакокинетической модели, основанной на стохастических симуляциях, показало необходимость повышения максимальной дозы более чем вдвое, чтобы получить те же самые концентрации препарата в крови во время беременности, какие наблюдались у небеременных женщин. При этом глибенкламид подвержен трансплацентарному переходу, и, следовательно, любая оценка альтернативных режимов дозирования, превышающих используемый в настоящее время диапазон (до 10 мг дважды в день), должна быть рассмотрена с позиции фетальной и неонатальной безопасности. Кроме того, физиологические изменения, имеющие место даже в ходе нормальной беременности, ведут к состоянию инсулиновой резистентности и гиперинсулинемии, оказывая влияние на фармакодинамический ответ глибенкламида [20]. Причем продолжают накапливаться факты влияния беременности на ФК ЛС.

Так, в случае ФК такролимуса во время беременности обнаружено увеличение среднего значения перорального клиренса препарата на 39% в середине и конце гестации по сравнению с таковым у женщин после родов [21]. Следовательно, результаты такого рода исследований нуждаются в дальнейшем изучении с целью понимания взаимосвязи ФК/ФД препаратов, используемых для лечения гестационного диабета, преэклампсии, агентов, изменяющих маточную активность, и широкого спектра используемых во время беременности ЛС (антидепрессантов, антибиотиков и т.д.). При этом главным следует рассматривать многодисциплинарный подход, чтобы повысить наше понимание сложного взаимодействия средовых и генетических факторов, влияющих на ФК и ФД ЛС во время беременности.

Определение вызываемой гестацией величины фармакокинетического изменения важно с целью оптимизации режима дозирования ЛС беременным женщинам. Однако в действительности из-за риска для плода не представляется возможным провести обстоятельные исследования ФК у беременных женщин всех ЛС, потребляемых этой уязвимой популяцией [2]. Следовательно, требуются альтернативные подходы, в частности проведение целенаправленных исследований, позволяющих понять механизмы, каким образом на различных стадиях гестации изменяются процессы абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME; absorption, distribution, metabolism and excretion) ЛС в организме матери и фетоплацентарном комплексе. На сегодня большинство исследований ФК ЛС у беременных женщин были проведены с интенсивным отбором проб, и

полученные данные проанализированы с привлечением некомпартментной модели. Такой подход позволил сделать прогресс в понимании ФК антиретровирусных препаратов, назначаемых с целью предотвращения трансмиссии ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности и после рождения.

Почти во всех исследованиях оценивали фармакокинетический профиль при достижении равновесных концентраций в течение 24 ч во время третьего триместра и/или второго триместра и после родов. При назначении стандартных доз все изученные препараты ингибиторы протеазы демонстрируют уменьшенную экспозицию во время гестации по сравнению с таковой у небеременных женщин. Для большинства препаратов установлена взаимосвязь между площадью под кривой «концентрация — время» (AUC) или $C_{min}$ и вирусологическим ответом. Следовательно, достижение равноценных величин AUC и/или $C_{min}$ ингибиторов протеазы у беременных женщин должно представлять главную цель программ терапевтического лекарственного мониторинга у этой популяции [22]. Вместе с тем профили «концентрация — время» ЛС также могут быть описаны с использованием камерных моделей, которые позволяют одновременно оценить фармакокинетические параметры, используя метод наименьших квадратов или процедуру наибольшего правдоподобия. Эти модели основаны на линейных или нелинейных дифференциальных уравнениях и принципах баланса массы [23]. В противоположность некомпартментным подходам, модели PopPK способны оперировать гетерогенной и разреженной выборкой данных и могут, следовательно, особенно подходить для анализа данных клинических исследований, например при беременности, где данные часто могут иметь разреженный характер. Исследования также могут быть спланированы с целью максимизировать вероятность извлечения из полученных данных полезной информации, могут быть использованы стохастические симуляционные подходы, чтобы ответить на вопросы, связанные с необходимостью и широтой потенциальных корректировок режимов дозирования во время различных периодов гестации. После того как структура PopPK модели определена, в нее могут быть инкорпорированы ковариации с целью понять влияние демографических и клинических факторов на фармакокинетические параметры [24]. В литературе подход PopPK широко использовался при исследовании противомалярийных и иногда противовирусных препаратов [25, 26]. Однако, несмотря на то что указанные два метода позволяют провести анализ фармакокинетических данных, полученных в исследованиях с участием беременных или небеременных женщин, они не могут эффективно прогнозировать во время беременности подходящий режим дозирования препарата.

Принимая во внимание этическое и логистическое препятствие для включения беременных женщин в клинические испытания, наиболее привлекательны в качестве многообещающего подхода для предсказания распределения ЛС в этой популяции PBPK моделирование и симуляция [27, 28]. Так как модели PBPK носят механистический характер, они рассматриваются как наиболее подходящие для экстраполирования на новых популяциях и могут быть использованы с прогностическими целями или для поддержки дизайна исследования. Одним из преимуществ PBPK моделирования является возможность включать в численную прогнозирующую модель как важные для процессов ADME физиологические критерии, так и специфические характеристики ЛС [27, 29]. Причем данное моделирование активно используется при разработке новых препаратов и при их рассмотрении принимается во внимание регуляторными органами [30].

Кроме того, являясь динамическим подходом, PBPK моделирование позволяет изучать препараты с нелинейной кинетикой (например, индинавир) или количественно предсказать $C_{max}$ и концентрацию препарата перед следующим его приемом ($C_{min}$), параметры, которые иногда могут коррелировать с фармакодинамическими эффектами (безопасностью и эффективностью) ЛС [31]. В последнее время также разработаны PBPK модели для специально выбранных препаратов, таких, как мидазолам и кофеин [28]. Вследствие сложности PBPK моделей для них требуются многочисленные экспериментальные данные, и часто, чтобы получить требуемые физико-химические характеристики ЛС или параметры процессов ADME, они *in silico* полагаются на прогностические инструменты. Так как специфические параметры для ЛС не всегда могут быть доступны, часто делаются допущения, основываясь на базовых знаниях. В связи с этим представляется важным верификация или валидация модели с привлечением доступных данных, а также оценка чувствительности к ее ключевым параметрам.

Большинство существующих PBPK моделей, разработанных с целью моделирования распределения ЛС между матерью и плодом, типично сфокусированы на токсикокинетике и оценке риска химических веществ в окружающей среде. В литературе имеется систематизированный обзор существующих PBPK моделей применительно к человеку или животным, в которых в основном рассматриваются динамические изменения физиологических параметров, включающие объем тканей, скорость кровотока в организме матери и рост фетоплацентарной единицы. Гораздо меньше моделирование коснулось индуцированных беременностью изменений в процессах ADME ЛС [32].

**Конфликт интересов** не заявляется

## References (Литература)

1. Hasselt JGC van, Andrew MA, Hebert MF, et al. The status of pharmacometrics in pregnancy: highlights from the 3rd American conference on pharmacometrics. Br J Clin Pharmacol 2012; 74: 932–939.

2. Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: an unmet need. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014; 54: 53–69.

3. Woosley RL, Cossman J. Drug development and the FDA's Critical Path Initiative. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 129–133.

4. Waldman SA, Christensen NB, Moore JE, Terzic A. Clinical pharmacology: the science of therapeutics. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 3–6.

5. Waldman SA, Hohl RJ, Kearns GL, Swan SJ, Terzic A. Clinical pharmacology as a foundation for translational science. Clin Pharmacol Ther 2011; 90: 10–13.

6. Waldman SA, Graaf PH van der, Terzic A. Systems approaches evolve clinical pharmacology. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology 2013; 2: e68.

7. Graaf PH van der. CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology 2012; 1: e8

8. Vicini P, Graaf PH van der. Systems pharmacology for drug discovery and development: paradigm shift or flash in the pan? Clin Pharmacol Ther 2013; 93: 379–381.

9. Sorger PK, Allerheiligen SRB, Abernethy DR, et al. Quantitative and Systems Pharmacology in the Post-genomic Era: New Approaches to Discovering Drugs and Understanding Therapeutic Mechanisms. An NIH White Paper, QSP Workshop

Group (2011). http://isp.hms.harvard.edu/wordpress/wpcontent/uploads/2011/10/NIH-Systems-Pharma-Whitepaper-Sorger-et-al-2011.pdf

10. Graaf PH van der, Benson N. Systems pharmacology: bridging systems biology and pharmacokinetics-pharmacodynamics (PKPD) in drug discovery and development. Pharm Res 2011; 28: 1460–1464.

11. Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives. Pharm Res 1999; 16: 176–85.

12. Pfister M, D'Argenio DZ. The emerging scientific discipline of pharmacometrics. J Clin Pharmacol 2010; 50 (9 Suppl): 6S.

13. Smith BP, Vincent J. Biostatistics and pharmacometrics: quantitative sciences to propel drug development forward. Clin Pharmacol Ther 2010; 88: 141–144.

14. Corley RA, Mast TJ, Carney EW, et al. Evaluation of physiologically based models of pregnancy and lactation for their application in children's health risk assessments. Crit Rev Toxicol 2003; 33: 137–211.

15. Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 184–187.

16. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: Modeling and simulations of dosage strategies. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 547–556.

17. Freeman MP, Nolan PE Jr, Davis MF, et al. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 646–653.

18. Haas DM, Gallauresi B, Shields K, et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Third International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. Clin Transl Sci 2011; 4: 204–209.

19. Hebert MF, Carr DB, Anderson GD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. J Clin Pharmacol 2005; 45: 25–33.

20. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 607–614.

21. Zheng S, Easterling TR, Umans JG, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. Ther Drug Monit 2012; 34: 660–670.

22. Mirochnick M, Best BM, Clarke DF. Antiretroviral pharmacology: special issues regarding pregnant women and neonates. Clin Perinatol 2010; 37: 907–927.

23. Sheiner L, Wakefield J. Population modelling in drug development. Stat Methods Med Res 1999; 8: 183–193.

24. Fischer JH, Sarto GE, Habibi M, et al. Influence of body weight, ethnicity, oral contraceptives, and pregnancy on the pharmacokinetics of azithromycin in women of childbearing age. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 715–724.

25. Tarning J, McGready R, Lindegardh N, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant women treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 3837–3846.

26. Benaboud S, Hirt D, Launay O, et al. Pregnancy-related effects on tenofovir pharmacokinetics: a population study with 186 women. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 857–862.

27. Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2011; 51: 45–73.

28. Andrew MA, Hebert MF, Vicini P. Physiologically based pharmacokinetic model of midazolam disposition during pregnancy. Annual International Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2008; 2008: 5454–5457.

29. Jamei M, Dickinson GL, Rostami-Hodjegan A. A framework for assessing inter-individual variability in pharmacokinetics using virtual human populations and integrating general knowledge of physical chemistry, biology, anatomy, physiology and genetics: A tale of 'bottom-up' vs 'top-down' recognition of covariates. Drug Metab Pharmacokinet 2009; 24: 53–75.

30. Zhao P, Zhang L, Grillo JA, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. Clin Pharmacol Ther 2011; 89: 259–267.

31. Ke AB, Nallani SC, Zhao P, et al. A PBPK model to predict disposition of CYP3A-metabolized drugs in pregnant women: Verification and discerning the site of CYP3A induction. CPT: Pharmacometrics Systems Pharmacology 2012; 1: $e^3$.

32. Gaohua L, Abduljalil K, Jamei M, et al. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models for assessing the kinetics of xenobiotics during pregnancy: achievements and shortcomings. Curr Drug Metab 2012; 13: 695–720.

УДК 615.038 Оригинальная статья

# ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

***А. Л. Хохлов*** *— ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом института последипломного образования, профессор, доктор медицинских наук;* ***И. Н. Каграманян*** *— заместитель министра здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук;* ***Е. Г. Лилеева*** *— ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», ассистент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук;* ***О. А. Синицина*** *— ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук;* ***А. Е. Мирошников*** *— ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», лаборант кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук;* ***Л. Н. Шитов*** *— ГУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», заведующий лабораторией, кандидат биологических наук.*

# ORGANIZATIONAL ASPECTS OF CONDUCTING BIOEQUIVALENCE STUDY

***A. L. Khokhlov*** *— Yaroslavl State Medical Academy, Head of Department of clinical pharmacology with the course of Institute of postgraduate education, Professor, Doctor of medical sciences;* ***I. N. Kagramanyan*** *— Deputy Minister of health of the Russian Federation, PhD;* ***E. G. Lileyeva*** *— Yaroslavl State Medical Academy, assistant Professor of clinical pharmacology, Candidate of medical sciences;* ***O. A. Sinitsina*** *— Yaroslavl State Medical Academy, associate Professor of clinical pharmacology, Candidate of medical sciences;* ***A. E. Miroshnikov*** *— Yaroslavl State Medical Academy, Department of clinical pharmacology assistant, Candidate of medical sciences;* ***L. N. Shitov*** *— Yaroslavl regional clinical narcological hospital, head of laboratory, Candidate of medical sciences.*

Дата поступления — 1.03.2014 г. Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

***Хохлов А. Л., Каграманян И. Н., Лилеева Е. Г., Синицина О. А., Мирошников А. Е., Шитов Л. Н.*** **Организационные аспекты проведения исследований биоэквивалентности. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 203–210.**

*Цель*: оценить организационные аспекты проведения исследований биоэквивалентности в России на примере работы одного из клинических центров г. Ярославля. *Материал и методы.* На базе ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2» (клиническая база кафедры клинической фармакологии ЯГМА) проведено 93

исследования по биоэквивалентности и фармакокинетики в 2011–2014 гг., из них 15 исследований иностранных спонсоров и 78 — отечественных производителей. *Результаты.* В исследованиях участвовали добровольцы обоих полов из собственной базы данных клинического центра ГАУЗ ЯО КБ № 2 в количестве 1437 человек. Из них женского пола 698 человек (48,6%) и мужского пола 739 человек (51,4%). Средний возраст добровольцев составил 26,37 года. В каждом исследовании принимали участие от 18 до 103 добровольцев в зависимости от дизайна протокола исследования. При этом отечественные исследования включали 18–24 добровольца, зарубежные — 30–103 добровольца. Число дублеров в отечественных исследованиях составляло 2–6 человек, а в зарубежных — 6–12 человек. Число не включенных добровольцев в исследованиях по биоэквивалентности составляло 10–15% от числа испытуемых. *Заключение.* В России оценка биоэквивалентности лекарственных средств более десяти лет является главным требованием медико-биологического контроля дженерических препаратов. Вне зависимости от производителя к дженерикам, точно так же как и к оригинальным препаратам, должны предъявляться следующие требования: качество, эффективность и безопасность. В связи с увеличением исследований биоэквивалентности лекарственных средств требуется тщательный контроль за качеством проведения этих исследований на территории Российской Федерации.

**Ключевые слова:** оценка биоэквивалентности, фармакокинетика.

**Khokhlov AL, Kagramanyan IN, Lileeva EG, Sinitsina OA, Miroshnikov AE, Shitov LN. Organizational aspects of conducting of bioequivalence study. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 203–210.**

*Aim:* to evaluate the organizational aspects of conducting bioequivalence study in Russia on the example of one of the clinical centers, Yaroslavl. *Material and methods.* On the basis of the Municipal Autonomous institution of health care of the Yaroslavl region Clinical hospital №2 (CH, clinical base of the Department of clinical pharmacology of YSMA) was held 93 bioequivalence studies and pharmacokinetics in the period from 2011 to 2014, of which 15 studies of foreign sponsors and 78 of domestic producers. *Result.:* The studies involved 48 volunteers of both sexes from the database of clinical center CH №2. There were 698 females (48.6%) and 739 males (51.4%). The average age of the volunteers was 26,37 years. In each study there were from 18 to 103 volunteers, depending on the design of the research Protocol. At the same time Russian studies ranged about 18–24 volunteers, about 30–103 volunteers abroad. The number of doubles in domestic studies ranged from 2 to 6 persons, and foreign — from 6 to 12 people. 10–15% from the whole number of subjects were not included into the study. *Conclusion.* In Russia bioequivalence of medicines for more than ten years is the main requirement of medico-biological control generic drugs. Regardless of the manufacturer to the generic drugs are exactly the same as the original drugs, must meet the following requirements: quality, efficiency and safety. In connection with the increase in recent years of bioequivalence studies of medicines, require close monitoring of the quality of these studies on the territory of the Russian Federation.

**Key words:** conducting bioequivalence, pharmacokinetics

**Введение.** Дженерики, или воспроизведенные препараты, составляют значительную часть рынка лекарственных средств (ЛС), и их количество постоянно возрастает, поэтому вопросам оценки эффективности и безопасности при их регистрации уделяют большое внимание [1]. Оценка биоэквивалентности (или фармакокинетической эквивалентности) лекарственных средств (ЛС) в настоящее время считается одним из основных видов медико-биологического контроля качества дженериков — ЛС, содержащих одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС [2].

В России ежегодно проводится более 80 исследований биоэквивалентности. Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» также предусматривает необходимость проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств [3, 4]. Вне зависимости от производителя к дженерикам точно так же, как и к оригинальным препаратам, предъявляются следующие требования: качество, эффективность и безопасность. Исследование биоэквивалентности позволяет «уровнять в правах» оригинальный фармацевтический продукт и более дешевый генерический препарат [5].

В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат, если он официально зарегистрирован в Российской Федерации, или его аналог, нашедший в Российской Федерации наиболее широкое медицинское применение [6]. Аналитический метод в исследованиях биоэквивалентности должен обеспечивать избирательное, точное и воспроизводимое определение концентрации препаратов при выбранных условиях в соответствии с утвержденным протоколом фармакокинетического исследования. Кинетические исследования проводятся в независимых (от фирм изготовителей) сертифицированных кинетических лабораториях.

В исследование должны быть включены испытуемые в количестве, достаточном для обеспечения статистической значимости исследования. При этом мощность статистического теста для проверки биоэквивалентности должна поддерживаться на уровне не меньше 80% для выявления 20% различий между показателями сравнения. ЛС считаются биоэквивалентными, если полученные результаты не выходят за рамки доверительного интервала $AUC_{тест}/AUC_{референс}$ — 80–125, $C_{max\ (тест)}/C_{max\ (референс)}$ = 75–133. $AUC_{тест}/AUC_{референс}$ и $(C_{max}/AUC)_{тест}/(C_{max}/AUC)_{референс}$. Если результаты находятся на уровне верхней границы доверительного интервала, то нельзя исключить, что при курсовой терапии возможно нарастание равновесной концентрации, и ЛС (антидиабетические ЛС, α- и β-стимуляторы, иммуносупресоры и т.д.), имеющие четкую взаимосвязь между показателями фармакокинетики и фармакодинамики, могут вызвать НЛР [7].

В исследованиях биоэквивалентности наиболее часто применяется перекрестный дизайн, в котором учитывается внутрисубъектная вариабельность. Сравнительные исследования проводятся в тех случаях, если лекарственные препараты имеют большой период полувыведения.

При планировании исследований биоэквивалентности с перекрестным дизайном необходимо обеспечить следующие условия:

— разница между исследуемыми ЛС обычно планируется на уровне 5% (при отсутствии информации о предыдущих исследованиях или пилотных иссле-

**Ответственный автор** — Лилеева Елена Георгиевна
Тел (сот): +79806594058.
E-mail: elileeva2006@yandex.ru

дованиях), нельзя устанавливать 0% (размер выборки не может быть установлен E9-CPMP/ICH/363/96);

— ожидаемое отклонение не рекомендуется устанавливать более 20% (максимально допустимая разница);

— ожидается, что в исследованиях биоэквивалентности обнаружатся межиндивидуальные различия между субъектами с точки зрения обмена веществ (например, медленные метаболизаторы и неблагоприятные события, связанные с крайне высокими уровнями лекарств в плазме);

— перекрестные исследования построены таким образом, что каждый субъект выступает в роли представителя основной группы и группы сравнения.

При исследованиях биоэквивалентности допускается отклонение основных показателей дженерика на 15–20% от показателей оригинального препарата. Если разрешить использовать в качестве препаратов сравнения дженерики, то с каждой последующей копией разница будет возрастать [8].

В рамках программы соблюдения требований GCP в исследованиях биоэквивалентности выполняются инспекционные проверки и контрактными исследовательскими организациями. В результате выявлено много недостатков общего характера: неправильное составление протоколов (31%), недостаточное обеспечение защиты испытуемых (19%), отсутствие определения обязанностей исследователя (28%), распределения обязанностей между спонсором и организаторами клинического исследования (24%) и т.д. Нередко отмечали ошибки в биоаналитической части исследования (использование невалидированных методик, аппаратуры и т.п.), некорректность проведения статистического анализа. Часто наблюдали неправильное ведение документации (не указан спонсор, методы анализа фармакокинетических параметров, обоснование применения статистических методов), ошибки в сохранении данных, трудность доступа к ним. Иногда спонсоры не проводили мониторинг и аудит исследований в необходимом объеме, возникали сомнения в аутентичности результатов лабораторных и инструментальных методов исследований. Кроме того, нередко исходные данные вообще невозможно было найти [5].

Сейчас, когда контроль качества лекарственных препаратов является одной из основных проблем из-за огромного поступления в нашу страну лекарственных препаратов, далеко не всегда качественных, контроль биоэквивалентности приобретает большое значение [9]. Риски неправильного планирования исследований биоэквивалентности для производителя: выпуск некачественной продукции. Для пациента: прием воспроизведенного препарата с риском получить недостаточный эффект (обострение заболевания) или побочное действие. Для общества в целом: снижение эффективности лекарственной терапии и здоровья населения, падение доверия к дженерикам, повышение затрат на лекарственную терапию.

В связи с этим исследования биоэквивалентности имеют большое фармацевтическое, экономическое и клиническое значение. Важнейшим условием получения достоверных результатов исследований биоэквивалентности является контроль за качеством, как на этапе планирования, так и на всех этапах выполнения данных исследований.

**Материал и методы.** Приведем опыт работы одного из клинических центров, что позволит более полно охарактеризовать организационные аспекты данного вопроса. Исследования биоэквивалентности и фармакокинетики в городском автономном учреждении здравоохранения Ярославской области (ГАУЗ ЯО) «Клиническая больница № 2» (клиническая база кафедры клинической фармакологии ЯГМА) проводятся с 2011 г. в соответствии со ст. 21 Конституции РФ, Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ, Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, 1964 г., с дополнениями). Все исследования по биоэквивалентности в ГАУЗ ЯО КБ № 2 выполняются на основании Стандартных операционных процедур клинического центра.

Исследования биоэквивалентности проводятся на койках дневного стационара поликлиники в ГАУЗ ЯО КБ № 2 с возможностью одновременного размещения 45 добровольцев. Для проведения исследования выделяются сотрудники, обладающие профессиональным опытом в области биоэквивалентности и фармакокинетики. На базе ГАУЗ ЯО КБ № 2 проведено 93 исследования по биоэквивалентности и фармакокинетики 2011–2014 гг. Из них 15 исследований иностранных спонсоров и 78 — отечественных.

**Результаты.** В исследованиях участвовали добровольцы обоих полов из собственной базы данных клинического центра ГАУЗ ЯО КБ № 2 в количестве 1437 человек. Из них женского пола 698 человек (48,6%) и мужского пола 739 человек (51,4%). Средний возраст добровольцев составил 26,37 года. Курящих добровольцев было около 35% от общего числа испытуемых. Работающие добровольцы составили 27% от общего числа добровольцев, студенты 73% (военнослужащих не было). База данных добровольцев клинического центра формировалась и обновлялась в течение 3 лет и содержит данные по ФИО, возрасту, полу, телефону добровольца, социальному положению, статусу курения, названия клинических исследований, в которых участвовал доброволец, и сроки последнего участия, а также комментарии по нарушению протокола в предыдущих исследованиях (если таковые имелись).

В каждом исследовании принимали участие от 18 до 103 добровольцев в зависимости от дизайна протокола исследования. При этом отечественные исследования включали 18–24 добровольца, зарубежные — 30–103 добровольца. Число дублеров в отечественных исследованиях составляло 2–6 человек, а в зарубежных 6–12 человек. Число не включенных добровольцев в исследованиях по биоэквивалентности составляло 10–15% от числа испытуемых.

Исследования биоэквивалентности разделяют на три этапа: 1-й этап — клиническая часть (подбор добровольцев, соответствующих критериям включения, выполнение требований протокола, стандартизация условий проведения исследования, отбор и хранение проб); 2-й — биоаналитическая часть (проводится в соответствии с требованиями GLP — определение активного вещества в биоматериале, валидация методик); 3-й — статистический анализ (обработка полученных данных, их оценка и подготовка заключительного отчета).

**Обсуждение.** В процессе проведения исследований по биоэквивалентности и фармакокинетики мы столкнулись со следующими этическими проблемами проведения исследований в нашем клиническом центре:

1. *Комплаентность добровольцев.* Первая причина недостаточной комплаентности добровольцев связана с процедурой дозирования исследуемого препарата. Все добровольцы принимают исследуемый препарат на этапах исследования, как правило, двухкратно. Каждая доза исследуемого продукта упаковывается накануне или в день дозирования в закрываемый контейнер (конверт) с этикеткой, содержащей следующую информацию: номер исследования, номер периода, номер добровольца, тестируемый или референтный лекарственный препарат. Исследуемый и референтный препараты применяются согласно протоколу исследования: распределение, дозировка, время приема и схема рандомизации должны быть тщательно проверены перед приемом координатором клинического центра. Контроль за процедурой дозирования осуществляется врачом-исследователем и координатором исследования путем осмотра полости рта и рук добровольца (с помощью шпателя и фонарика).

Однако, несмотря на тщательный контроль, в 0,4% случаев мы получили пробы с отсутствием концентрации исследуемого препарата. Это послужило причиной исключения данных добровольцев из базы данных исследовательского центра. Данное явление также может быть связано с возникновением рвоты в течение первых двух часов после приема препарата, что требует контроля за добровольцем персоналом исследовательского центра и ведению лога по посещению санузлов.

Другая причина связана с несоблюдением добровольцами установленных сроков участия в исследованиях биоэквивалентности и фармакокинетики. В Методических рекомендациях для России от 2011 г. указано, что срок между участием в исследованиях по биоэквивалентности составляет 3 месяца. Мы в своей практике отслеживаем срок между исследованиями для добровольцев по собственной базе данных, где содержится информация о дате последнего участия добровольца в клиническом исследовании. Однако так как не существует единой базы данных добровольцев при наличии многих клинических центров в рядом располагающихся регионах, есть вероятность, что добровольцы могут не соблюдать эти сроки, переходя из одного клинического центра в следующий. Решением данной проблемы является формирование единой базы данных для добровольцев (волонтеров) для Ярославской и близлежащих областей.

*2. Соблюдение протокола исследования.* В условиях специализированной клиники доброволец огражден от нежелательных контактов, соблюдается конфиденциальность его участия и т.п. Кроме того, только там можно учесть особенности диеты добровольцев согласно требованиям протокола (определенный питьевой режим, продолжительность периода голодания, отсутствие в пище красящих веществ, определенных специй, продуктов, содержащих кофеин и т.п.).

Все добровольцы, подписав информированное согласие, обязуются соблюдать все требования протокола. Однако не все готовы соблюдать режим, ограничение по курению и вождению автотранспорта. Курящие добровольцы, обязующиеся курить не более 10 сигарет в сутки, требуют контроля со стороны персонала исследовательского центра и ведения лога по курению. На прогулках, в местах, специально отведенных для курения, добровольцы не могут находиться самостоятельно, а только под контролем сотрудника исследовательского центра. Дверь в отделение биоэквивалентности запирается на ключ, окна в отделении опечатаны.

Более проблематичным представляется контроль за вождением автотранспорта добровольцами после выписки из стационара в исследованиях лекарственных препаратов, влияющих на реакцию и внимание. Решением данной проблемы может быть увеличение сроков госпитализации добровольцев в протоколах клинических исследования до выведения из крови препарата исследования.

Несмотря на то, что на скрининге все добровольцы предупреждаются о том, что вовремя госпитализации запрещено употреблять продукты питания и напитки, за исключением предоставляемых клиникой (стандартизированное питание), в 35% случаев сталкивались с попытками принести и передать запрещенные продукты и напитки в клинику. Это послужило причиной ужесточения контроля за процедурой приема добровольцев в клинику, блокирования добровольцев в отделении стационара, контроля за добровольцами со стороны медицинского персонала на прогулках и встречах с родственниками. Для контроля за добровольцами выделялся отдельный ответственный персонал, который обеспечивал соблюдение режима и протокола клинического исследования.

Необходимо напомнить о регулярности тренингов для персонала по работе с добровольцами. Разработка Стандартных операционных процедур клинического центра позволяет проводить регулярные тренинги для медицинского персонала, как по правилам «Надлежащей клинической практики», так и по новым протоколам клинических исследований.

Для добровольцев созданы комфортные условия пребывания в стационаре во время госпитализации, обеспечены все необходимыми санитарно-гигиенические условия (раздельные душевые и туалеты для мужчин и женщин). В зоне особого внимания соблюдение корректного отношения персонала исследовательского центра. Обеспечен досуг добровольцев путем проведения Wi-Fi, доставкой свежей прессы, настольных игр и телевидения.

Все эти проблемы вставали особенно остро во время проведения исследований по биоэквивалентности, требующих многодневных госпитализаций (от 2–6 дней). При этом в центре старались соблюдать «принцип уважения к личности» (возможность отозвать информированное согласие), что послужило причиной отказа добровольцами продолжать исследования в 0–3,7% случаев.

Все этапы проведения исследования должны тщательно фиксироваться, анализироваться, описываться в соответствии с предварительно разработанным протоколом клинического испытания и Стандартными операционными процедурами клинического центра. Трудности с соблюдением протоколов клинических исследований нередко связаны с некорректным содержанием самих протоколов, особенно отечественных. Так, проведение исследований лекарственных препаратов у определенных половых категорий (например, только у мужчин) является некорректным, в случае если данное лекарственное средство применяется у пациентов обоих полов.

Наиболее частой ошибкой является госпитализация и рандомизация утром в день дозирования, так как исследователю бывает сложно оценить, насколько доброволец соблюдал протокол (пришел ли натощак, не употреблял жидкости, не курил и т.д.).

С целью повышения комплаентности добровольцев необходима госпитализация накануне дозирования вечером одновременно с дублерами.

Некорректным является уменьшения сроков госпитализации менее периода полувыведения лекарственного средства путем замены госпитализации дополнительными визитами. Это не обеспечивает соблюдения безопасности добровольцев и мониторинга нежелательных явлений.

Дизайн исследования может быть разработан некорректно: например, в исследовании не предусмотрено наличие дублеров. В ходе исследования часть добровольцев может досрочно выбыть, и число тех лиц, которые завершают участие в проекте в полном объеме, бывает недостаточным для обеспечения 80% мощности статистического критерия. В связи с этим возникает необходимость повторного набора добровольцев и проведения исследования, что в реальных условиях может занять несколько месяцев (6-12). В одном из таких исследований из заявленных в качестве участников 40 человек на этапе скрининга выбыло 4. Таким образом, завершили исследование полностью 36 добровольцев.

Для подтверждения биоэквивалентности потребовалось четкое обоснование того, что оставшегося количества человек достаточно для решения поставленных задач. Медицинская документация разработана некорректно и не позволяет собирать данные, необходимые для адекватной интерпретации результатов [10, 11]. Например, в индивидуальной регистрационной карте отсутствуют некоторые разделы, предусмотренные протоколом. При обработке невозможно оценить ряд показателей, и возникает необходимость обращения к первичной документации с участием исследователей клинического центра, что также может занять достаточно много времени. Так, в одном из исследований в индивидуальной регистрационной карте не содержалось таблиц для внесения данных лабораторных тестов на скрининге, а регуляторные органы запросили предоставить эту информацию. Для реализации поставленной задачи врачи-исследователи были вынуждены возвращаться к первичной документации и предоставлять результаты лабораторных тестов заказчику. Медицинская документация заполнена некорректно.

При отсутствии контроля со стороны исследовательской организации или спонсора в некоторых случаях информация может быть отображена неправильно (опечатки, неправильное понимание процесса заполнения документов и т.д.). Данная информация будет требовать доработки, что опять же приводит к значительным временным затратам. В одном из проектов, который не контролировался со стороны заказчика специалистом по клиническим исследованиям, при обработке результатов были выявлены некорректно оформленные данные. С учетом того, что все это происходило в период отпусков, было большой проблемой пригласить врачей, участвующих в данном исследовании для работы, и процесс подготовки отчета затянулся на длительный срок. Постоянно меняющиеся требования регуляторных органов к подготовке отчетов по клиническим исследованиям зачастую доходят до клинических центров со значительным опозданием. В данном случае возможен отказ в приеме отчета и возникновение необходимости в его доработке с последующим повторным предоставлением данных.

*3. Нежелательные явления.* Нежелательные явления должны отслеживаться как во время госпитализации, так и на дополнительных визитах и между этапами исследований. Добровольцы должны получить своевременную и квалифицированную помощь со стороны медперсонала. В отделении клиники должна быть круглосуточно постовая медицинская сестра и дежурный реаниматолог. В отделении биоэквивалентности и фармакокинетики постоянно находится все необходимое для оказания неотложной медицинской помощи: каталка для транспортировки больных, ЭКГ-аппарат, дефибриллятор, сумка-укладка для оказания неотложной медицинской помощи, баллон с кислородом и маска.

Оценка связи нежелательного явления должна производиться врачом-исследователем в пользу добровольца (для предупреждения вопросов со стороны страховой компании). В различных исследованиях в нашем центре число нежелательных явлений колебалось от 0% до 78%, серьезных среди них не было. В основном данные нежелательные явления были связаны с применением исследуемых препаратов, и информация о них содержалась в информированном согласии и протоколе исследования. Около 11% нежелательных явлений связаны с процедурой катетеризации. Для контроля за самочувствием добровольцев нами была введена система персональных сигнальных кнопок, расположенных на шее каждого добровольца, которая при нажатии добровольцем отображается на пульте наблюдения, что оповещает персонал об ухудшении состояния здоровья добровольцев.

Отдельного внимания требует вопрос возникновения беременности у участников клинического исследования. Доброволец должен быть информирован о возможных рисках и последствиях применения лекарственного препарата у беременных женщин. Беременность характеризуется как серьезное нежелательное явление и, в случае ее сохранения, наблюдается до ее разрешения. В нашем центре за 3 года работы мы лишь однократно столкнулись с возникновением беременности у добровольца, которая разрешилась в срок здоровым плодом.

*4. Проблемы при проведении биоаналитической части.*

***Недостаточная частота отбора проб во временном диапазоне, соответствующем моменту достижения максимальной концентрации ($C_{max}$).*** При планировании времени отбора проб крови необходимо учитывать не только среднее значение времени достижения максимальной концентрации ($T_{Cmax}$), но и диапазон вариации данного параметра. Недостаточная частота отбора проб в области максимума может быть причиной пропуска момента времени достижения максимальной концентрации и, как следствие, получения ошибочных результатов, указывающих на отсутствие биоэквивалентности. В особой степени рассматриваемая проблема касается случаев с лекарственными препаратами, содержащими действующие вещества с быстрым всасыванием и/или быстрым выведением; с лекарственными формами быстрого и пролонгированного действия.

В качестве примера далее приведены кинетические кривые, полученные при исследовании биоэквивалентности препаратов ибупрофена с ускоренным всасыванием. При этом можно отметить выраженные отличия между тестируемым (T) и референтным (R) препаратами по параметрам $C_{max}$ и $T_{Cmax}$. Одной из причин такого расхождения между фармакокинетическими параметрами препаратов может быть слишком большой временной интервал между отборами

крови в области максимума. Введение дополнительной точки (1,5 часа) позволило бы выполнить более объективное сравнение препаратов по уровням $C_{max}$. Учитывая более медленное всасывание действующего вещества из препарата Т, можно предположить, что при его приеме максимальная концентрация достигалась в течение промежутка времени с 1 до 2 ч (рис. 1).

Следует отметить, что в действующих методических рекомендациях по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов параметр $T_{Cmax}$ не входит в число основных критериев биоэквивалентности. Целесообразно рассмотреть возможность включения $T_{Cmax}$ в число показателей, характеризующих биоэквивалентность ЛС с ускоренным или пролонгированным высвобождением действующего вещества.

***Энтерогепатическая циркуляция действующих веществ.*** Дизайн исследования фармакокинетики препаратов, содержащих действующие вещества, подвергающиеся выраженной энтерогепатической циркуляции, должен учитывать возможный дополнительный прирост концентрации в терминальной части фармакокинетической кривой. В частности, указанное нарастание концентрации может повлиять на расчет таких фармакокинетических параметров, как $k_{el}$ и $AUC_{0-\infty}$. Примером вещества, имеющего значимую энтерогепатическую циркуляцию, является урсодезоксихолевая кислота — эндогенное соединение, составляющее часть общего пула желчных кислот организма млекопитающих. Нами было выполнено исследование биоэквивалентности препаратов, содержащих урсодезоксихолевую кислоту; при этом у всех добровольцев отмечено наличие нарастания концентрации действующего вещества в поздние сроки. Пример кинетических кривых приведен на рис. 2.

Как отмечено, дополнительный прирост концентрации в поздние сроки фазы элиминации, а также отсутствие снижения концентрации до нуля (поскольку урсодезоксихолевая кислота является эндогенным веществом) затрудняет оценку параметров $k_{el}$ и $AUC_{0-\infty}$. Рассматриваемая задача решалась нами в соответствии с принципами, изложенными далее. При расчете значений $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty}=AUC_{0-t}+C_t/k_{el}$) использовался участок кривой, линеаризуемый в полулогарифмических координатах, для временных промежутков, более ранних, чем момент проявления кишечно-печеночной циркуляции (т.е. прирост концентраций в поздние моменты времени при расчете $AUC_{0-\infty}$ не учитывался). При таком подходе расчетное значение концентрации в последней отобранной пробе ($C_{48ч}$), вычисляемое по формуле $C_{48ч}=C_0 \cdot e^{-Kel \cdot t}$ (t=48 ч; $C_0$ и $k_{el}$ — условное значение концентрации для нулевого момента времени и константа скорости элиминации, получаемые из уравнения регрессии линеаризуемого участка фармакокинетической кривой в полулогарифмических координатах), во всех случаях было равным нулю, что отражает полную элиминацию экзогенной урсодезоксихолевой кислоты, первоначально поступившей в системный кровоток при абсорбции из капсул тестируемого и референтного препаратов. Соотношение $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$, вычисленное с использованием описанного способа расчета, во всех случаях давало результат, равный 100%.

***Препараты с длительным периодом выведения.*** Особенностью исследования биоэквивалентности препаратов, содержащих действующие вещества с длительным периодом элиминации, является

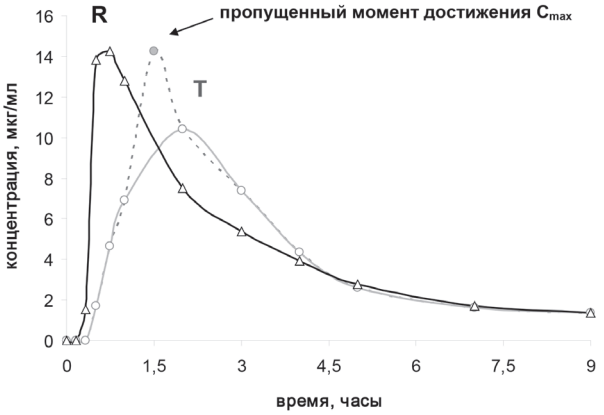


Рис. 1. Кинетические кривые, полученные при исследовании биоэквивалентности экспресс-форм ибупрофена

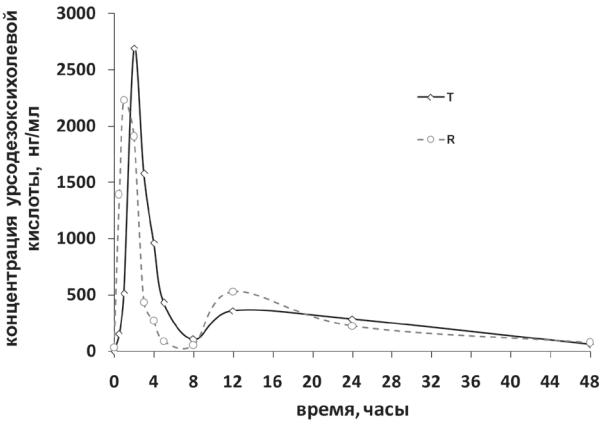


Рис. 2. Кинетические кривые урсодезоксихолевой кислоты — вещества, подвергающегося энтерогепатической циркуляции

необходимость отбора проб крови в течение продолжительного периода времени. Это усложняет исследование с организационной и экономической точек зрения, в силу чего разработчики протоколов, как правило, стремятся максимально сократить число повторных визитов добровольцев. При этом возможны неточности в оценке параметра AUC в случаях, когда снижение концентрации до нуля достигается раньше момента отбора последней пробы при недостаточной частоте отбора проб в терминальную фазу элиминации. Примером может служить исследование препаратов стронция ранелата, в котором, в соответствии с протоколом, интервал времени между отбором двух последних проб составляет 2 недели. В данной ситуации возможно завышение значений AUC при расчете традиционного параметра $AUC_{0-t}$, для ситуаций, когда достижение нулевой концентрации наступило, например, на неделю раньше отбора последней пробы. Указанная возможность проиллюстрирована на рис. 3.

В данной ситуации более объективным подходом является расчет площади под фармакокинетической кривой от в интервале времени от 0 до измерения последней ненулевой концентрации ($AUC_{last}$), что предусмотрено рекомендациями ряда стран, но отсутствует в рекомендациях, принятых в Российской Федерации.

***Тестирование добровольцев на предмет употребления наркотических, психотропных***

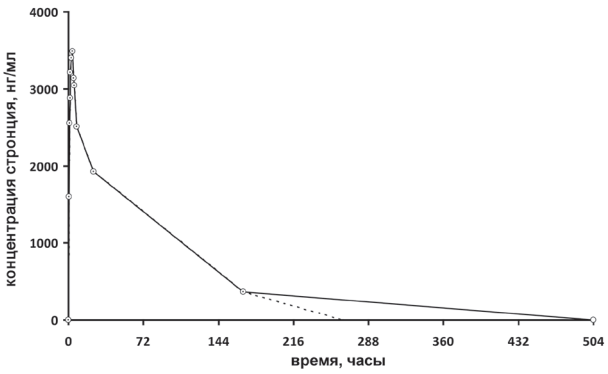


Рис. 3. Кинетическая кривая стронция — вещества с длительным периодом элиминации

***и лекарственных веществ.*** Одним из факторов, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику исследуемого лекарственного средства, является прием добровольцем наркотических, психотропных и/или лекарственных веществ. Общеизвестным фактом является способность одних лекарственных веществ влиять на фармакокинетику других; применительно к рассматриваемой проблеме наибольшее значение имеет ускорение элиминации действующих веществ исследуемых препаратов в результате индукции метаболизирующих их ферментов в результате воздействия таких соединений, как барбитураты, димедрол, фенотиазины, наркотические средства и др. Вместе с тем, на данный момент отсутствует единый объективный подход к выявлению употребления добровольцем наркотических, психотропных и лекарственных веществ.

В таблице приведены перечни групп веществ, на предмет которых осуществляется тестирование мочи добровольцев на этапе скрининга.

Можно констатировать, что между протоколами различных исследований имеются существенные различия по перечню определяемых групп веществ. В ряде протоколов тест на употребление наркотиков предусмотрен, но перечень детектируемых веществ не указан.

Важным моментом, который следует учитывать при планировании клинических исследований фармакокинетики и биоэквивалентности, является наличие широкого спектра соединений, не детектируемых предварительными иммунохимическими тестами. В число таких веществ входит значительное число лекарственных средств, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику исследуемых препаратов (например, карбамазепин, парацетамол, димедрол, салицилаты, фенотиазины и многие другие), а также значительное число современных наркотических средств. Следует отметить, что в приведенных выше перечнях определяемых групп веществ присутствует такая позиция, как «опиоиды»; при этом необходимо учитывать, что широко применяемый тест на опиаты (морфин/героин, кодеин) не позволяет выявить такие значимые вещества рассматриваемой группы, как метадон, налбуфин, буторфанол, трамадол и производные фентанила. Серьезной проблемой использования предварительных иммунохимических тестов при скрининге добровольцев являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Ложноположительные результаты возможны в результате перекрестного реагирования в отношении некоторых компонентов пищи, т.е. могут возникнуть даже у лиц, не принимавших каких-либо препаратов, что приведет к необоснованному исключению добровольцев из исследования. Ложноотрицательные результаты могут иметь место из-за недостаточной чувствительности используемых тест-систем; при этом большое значение имеет выявление даже следовых концентраций веществ целевых групп, например барбитуратов, вызывающих индукцию печеночных ферментов, которая может сохраняться в течение 7–10 дней после приема. Как правило, клинические центры не располагают возможностями для контроля качества закупаемых тест-систем.

**Скрининг на предмет наркотических, психотропных и лекарственных веществ**

| № п.п. | Действующие вещества | Группы веществ |
|---|---|---|
| 1 | Аминосалициловая кислота | Группы веществ не указаны |
| 2 | Валсартан | Амфетамины, барбитураты, бензодиазепины, каннабис, кокаин, опиаты, фенциклидин |
| 3 | Вориконазол | Группы веществ не указаны |
| 4 | Гранисетрон | Группы веществ не указаны |
| 5 | Моксонидин | Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды |
| 6 | Оланзапин | Амфетамины, барбитураты, бензодиазепины, каннабис, кокаин, опиаты, фенциклидин |
| 7 | Оланзапин | Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды |
| 8 | Пипемидовая кислота | Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды |
| 9 | Пирацетам + циннаризин | Морфин/героин, марихуана, амфетамин |
| 10 | Прамипексол | Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды |
| 11 | Розувастатин | Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды |
| 12 | Стронция ранелат | Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды |
| 13 | Такролимус | Группы веществ не указаны |
| 14 | Урсодезоксихолевая кислота | Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды |
| 15 | Эрлотиниб | Кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды |

В силу изложенного целесообразным является выполнение скрининга на предмет употребления добровольцами наркотических, психотропных и лекарственных веществ в специализированных химико-токсикологических лабораториях, располагающих возможностью выявления всего спектра актуальных соединений с использованием объективных подтверждающих методов.

*5. Подготовка заключительного отчета.* Итоговый отчет является конечным и одним из самых важных этапов в проведении клинического исследования. От того, насколько правильно и аккуратно он подготовлен, зависит то, пройдет регистрацию заявленный препарат или нет. Подготовка отчета по клиническому исследованию включает следующие этапы: подготовка документации к обработке; подготовка данных фармакокинетического анализа к обработке; создание электронной базы данных; обработка данных с использованием методов описательной статистики и дисперсионного анализа (ANOVA); анализ данных и подтверждение / опровержение биоэквивалентности.

Основные трудности при написании отчета по исследованиям биоэквивалентности: в дизайне исследования неточно указаны точки забора крови добровольцев для определения концентрации препаратов. В связи с этим на ключевых для данного лекарственного средства временных точках возможны провалы, которые впоследствии могут негативно сказаться при подтверждении биоэквивалентности. Так, к примеру, в одном из проводимых исследований, где была заявлена лекарственная форма быстрого усвоения (капсулы), у тестируемого препарата наблюдались различия во времени достижения максимальной концентрации. По сути дела, получился препарат обычного (не ускоренного) действия. Однако, в связи с тем что биоэквивалентность оценивается по нескольким параметрам, в совокупности данные препараты были признаны эквивалентными. Для подтверждения биоэквивалентности потребовалось четкое обоснование того, что оставшегося количества человек достаточно для решения поставленных задач.

**Заключение.** В связи с увеличением за последние годы исследований биоэквивалентности всех лекарственных средств требуется тщательный контроль за качеством проведения этих исследований на территории Российской Федерации и соблюдением прав и этических норм для добровольцев всех категорий. Неправильное планирование исследований по биоэквивалентности ведет к снижению эффективности лекарственной терапии и здоровья населения, падению доверия к дженерикам и повышению затрат на лекарственную терапию. Клиники, где проводятся исследования биоэквивалентности, должны соответствовать тем требованиям, которые позволят определять эффективность и безопасность исследуемых лекарственных средств с учетом интересов добровольцев исключительно в соответствии с принципами качественной клинической практики.

**Конфликт интересов** заявляется.

## References (Литература)

1. Kukes VG, Ramenskaya GV, Nasonov AS. Study of generic drugs — the main stage of its examination, 2006. Russian (Кукес В. Г., Раменская Г. В., Насонов А. С. Исследование генерических препаратов ЛС — основной этап их экспертизы, 2006).

2. Belousov UB. Ethical review of biomedical research: practical recommendations. Moscow, 2005. Russian (Белоусов Ю. Б. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: практические рекомендации. М., 2005).

3. National standard of the Russian Federation «good clinical practice» (GOST R 52379–2005). (Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379–2005)).

4. Federal law of the Russian Federation from April 12, 2010, № 61-FZ «On circulation of medicines». Russian (Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

5. Belousov UB. Problem of equivalence between the original and generic pharmaceutical from the position of clinical pharmacologist. Vedomosti NTS ESMP 2007; (1): 12–17. Russian (Белоусов Ю. Б. Проблема эквивалентности оригинальных и воспроизведенных ЛС с позиции клинического фармаколога. Ведомости НЦ ЭСМП 2007; (1): 12–17).

6. Petrov VI, Nedogoda SV, Sabanov AV. Reproduced drugs: problems of evaluation and selection. Vedomosti NTS ESMP 2007; (1): 32–36. Russian (Петров В. И., Недогода С. В., Сабанов А. В. Воспроизведенные лекарственные препараты: проблемы оценки и выбора. Ведомости НЦ ЭСМП 2007; (1): 32–36).

7. Bioequivalence studies generics. PHARMACY 2006; 45 (566) Russian (Исследования биоэквивалентности дженериков. АПТЕКА 2006; 45 (566)).

8. Starodubov VI. Study of bioequivalence of pharmaceuticals: methodical instructions. M., 2011. Russian (Стародубов В. И. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания. М., 2011).

9. Kiselev GS. Bioequivalence and the quality of medicines. Pharmacist 1999. (Киселева Г. С. Биоэквивалентность и качество лекарственных средств. Провизор 1999).

10. Sedova NN. Rules of ethical review of initiative scientific research: a methodological Handbook for doctoral students, post-graduates and competitors of scientific degrees. Volgograd 2006. Russian (Седова Н. Н. Правила этической экспертизы инициативных научных исследований: методическое пособие для докторантов, аспирантов и соискателей ученых степеней. Волгоград, 2006).

11. Sokolov VA. Rules bioequivalence studies of medicines. Pharmacokinetics and pharmacodynamics 2004; 1 (1). Russian (Соколов В. А. Правила исследования биоэквивалентности лекарств. Фармакокинетика и фармакодинамика 2004; 1 (1)).

УДК 616.248–085.31:546.46 Оригинальная статья

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

***И.Н. Шишиморов*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий курсом клинической аллергологии ФУВ, доцент, кандидат медицинских наук;* ***А.А. Перминов*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии;* ***И.В. Нефедов*** *— ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии.*

# THE ASSESSMENT OF BRONCHIAL ASTHMA PHARMACOTHERAPY EFFECTIVENESS ON THE BACKGROUND CORRECTION OF MAGNESIUM DEFICIENCY IN CHILDREN

***I.N. Shishimorov*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Head of Course of Clinical Allergology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***A.A. Perminov*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Post-Graduate;* ***I.V. Nefyodov*** *— Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Post-Graduate.*

Дата поступления — 28.02.2014 г. Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

***Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Нефедов И.В.*** **Оценка эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции дефицита магния. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 211–214.**

*Цель:* оценить эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния. *Материал и методы.* Проведено 12-недельное проспективное сравнительное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах, в которое было включено 50 детей с неконтролируемой и частично контролируемой атопической бронхиальной астмой и лабораторно подтвержденным дефицитом магния. В группах 1 и 2 была назначена базисная терапия БА в соответствии с рекомендациями GINA (2011). В группе 1дополнительно проводилась коррекция сопутствующего дефицита магния препаратом Магне В6 форте. Эффективность фармакотерапии оценивалась в течение 12 недель по достигнутому уровню контроля над БА, частоте обострений, количеству бессимптомных дней. Динамика выраженности аллергического воспаления оценивалась с помощью ежемесячного мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). *Результаты.* Через 12 недель терапии содержание магния в эритроцитах в группе 1 (1,79 (1,68–1,89) ммоль/л) увеличилось на 15,7% и стало статистически значимо (p<0,001) отличаться от группы 2 (1,63 (1,57–1,68) ммоль/л). К моменту окончания исследования количество случаев контролируемой астмы в группе 1 было достоверно (p=0,038) большим (20/25), чем в группе 2 (12/25), а содержание FeNO (19 (13-24) ppb) достоверно (p=0,013) меньшим, чем в группе сравнения (25 (21-30) ppb). *Заключение.* Эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей повышается на фоне коррекции дефицита магния.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, дефицит магния, контроль астмы.

***Shishimorov IN, Perminov AA, Nefedov IV.*** **The assessment of bronchial asthma pharmacotherapy effectiveness on the background correction of magnesium deficiency in children. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 211–214.**

*Aim:* to evaluate the efficacy of pharmacotherapy of bronchial asthma in children with concomitant correction of magnesium deficiency. *Material and Methods.* A 12-week, prospective, randomized, open, comparative, parallel-group, which was included in the 50 children with uncontrolled and partially controlled atopic asthma and laboratory-confirmed magnesium deficiency. For the groups 1 and 2 it was assigned basic therapy of asthma in accordance with the recommendations of GINA (2011). In the group 1 it had been additionally performed concomitant correction of magnesium deficiency of Magnesium B6 Forte. There had been evaluated the effectiveness of a drug therapy for 12 weeks on the achieved level of asthma control, the frequency of exacerbations, the number of asymptomatic days. Dynamics of the severity of allergic inflammation was assessed by monthly monitoring of levels of nitric oxide in exhaled air (FeNO). *Results.* After 12 weeks of treatment, the magnesium content in erythrocytes in group 1 (1.79 (1,68–1,89) mmol / L) increased by 15.7% and was statistically significant (p <0,001) differed from group 2 (1.63 (1.57–1.68) mmol /L). By the end of the study the number of controlled asthma episodes in group 1 was significantly (p = 0.038) larger (20/25) than in group 2 (12/25), and the content of FeNO (19 (13-24) ppb) — significantly less (p = 0.013) than in control group (25 (21-30) ppb). *Conclusion.* The efficacy of pharmacotherapy of bronchial asthma in children is increased by the background correction of magnesium deficiency.

**Key words**: asthma, children, magnesium deficiency control.

**Введение.** В течение последних десятилетий бронхиальная астма (БА) из редко наблюдаемой в клинической практике болезни стала одной из широко распространенных, представляющих значительную социальную проблему для общества нозологий [1]. Данные исследований показывают, что даже регулярное длительное применение базисной противовоспалительной терапии обеспечивает достижение контроля только у половины пациентов [2]. Это может быть связано с патогенетической гетерогенностью БА, которая диктует необходимость разработки индивидуальных подходов к терапии БА у пациентов с различными клиническими фенотипами данного заболевания [3].

Результаты исследований указывают на важную роль ионов магния в патогенезе аллергического воспаления [4–7]. Имеются данные о взаимосвязи дефицита магния и бронхиальной гиперреактивности [8]. Сниженное потребление магния в рационе связано с ухудшением легочной функции и характеризуется снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и гиперреактивностью дыхательных путей, особенно в детском возрасте [9]. При этом лица с низким потреблением магния могут подвергаться повышенному риску развития бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни

**Ответственный автор** — Шишиморов Иван Николаевич
Тел (сот): +79178409779.
E-mail: drshishimorov@gmail.com

*Таблица 1*

**Исходная характеристика групп**

| Показатель | | Группа 1 (n=25) | Группа 2 (n=25) |
|---|---|---|---|
| Возраст (M±σ), лет | | 14,04±2,25 | 14,16±2,27 |
| Пол, мальчики/девочки | | 17/8 | 19/6 |
| Рост (M±σ), см | | 161,2±15,16 | 160,68±12,42 |
| Вес (M±σ), кг | | 51,84±12,7 | 53,24±12,62 |
| Дневные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед | | 2 (2-4) | 3 (2-4) |
| Ночные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед | | 1 (1–2) | 1 (1-2) |
| Потребность в БКД (Me, LQ-UQ), число доз/нед | | 4 (3-5) | 4 (4-5) |
| Бессимптомные дни (Me, LQ-UQ), число дней/нед | | 3 (2–4) | 3 (2-3) |
| Исходная базисная терапия, n | 1 ступень: без терапии | 4 | 4 |
| | 2 ступень: АЛТР/ндИГКС | 1/10 | 2/9 |
| | 3 ступень: сдИГКС /ндИГКС+ДДБА | 1/10 | 3/8 |
| | 4 ступень: сд/вдИГКС+ДДБА | 2/1 | 2/1 |
| Исходный контроль БА | Неконтроль, n | 9 | 10 |
| | Частичный контроль, n | 16 | 15 |

легких [10]. Известно, что частота обострений бронхиальной астмы и, как следствие, необходимость в госпитализации у пациентов со сниженным содержанием магния значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем магния.

Роль магния в патогенезе бронхиальной астмы подтверждается также результатами исследований, в которых было показано, что фармакологическая коррекция дефицита магния у детей с астмой приводит к снижению частоты использования бронхолитиков и к уменьшению гиперреактивности бронхов в пробе с метахолином [11, 12]. Внутривенное введение препаратов магния у детей оказывает положительное влияние на показатели внешнего дыхания и приводит к снижению частоты госпитализаций [13].

Таким образом, дефицит магния может отражаться на эффективности проводимой базисной терапии бронхиальной астмы и препятствовать достижению полного и длительного контроля над заболеванием. Своевременное выявление дефицита магния и его фармакологическая коррекция могут привести к повышению эффективности противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей.

*Цель:* оценить эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния на фоне его коррекции.

**Материал и методы.** Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом и выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ и Волгоградского областного центра аллергологии и иммунологии.

После подписания родителями информированного согласия в открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование в параллельных группах включили 50 детей с 6 до 18 лет включительно с верифицированным диагнозом «неконтролируемая и частично контролируемая бронхиальная астма» в соответствии с критериями GINA (2011). Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

1) подтвержденный атопический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE (>100 МЕ/ml), наличие положительных кожных проб с аллергенами и связь клинических симптомов БА с контактом с этими аллергенами);

2) уровень эритроцитарного магния менее 1,65 ммоль/л;

3) Базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации или ботсутствие базисной терапии в течении 4 недель до рандомизации.

Пациенты были стратифицированы по 2 группам в зависимости от уровня контроля и исходной базисной терапии БА (табл. 1). По результатам рандомизации пациентам на 3 месяца был назначен один из следующих терапевтических режимов:

группа 1 — базисная терапия БА в соответствии с GINA + коррекция дефицита магния;

группа 2 — базисная терапия БА в соответствии с GINA.

Детям, получавшим до включения в исследование базисную терапию и не достигшим клинического контроля, базисная терапия была увеличена на одну ступень в соответствии с рекомендациями GINA. В случае отсутствия базисной терапии до момента рандомизации лечение начиналось со второй ступени с назначения низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов. С целью коррекции сопутствующего дефицита магния в группе 1 назначался Магний В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) в дозе 20 мг/кг/сут (максимальная доза 2000 мг/сут) в 1–3 приема. Продолжительность терапии составляла один месяц.

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно на протяжении 12 недель. Результаты

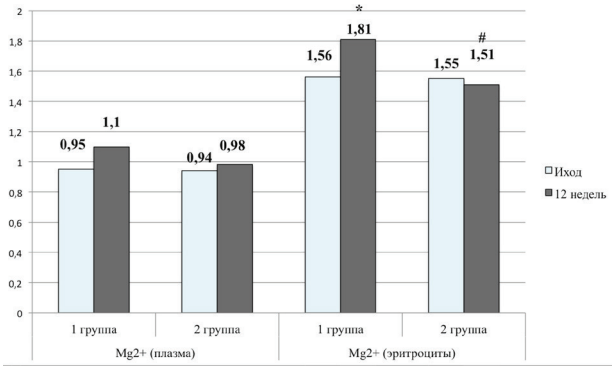


Рис. 1. Динамика концентрации магния в плазме и эритроцитах (ммоль/л). Примечание: * — достоверность по сравнению с исходными показателями (p<0,05); # — достоверность между группами (p<0,05)

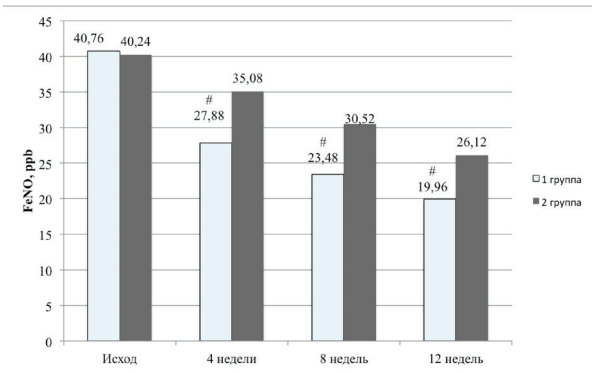


Рис. 2. Динамика оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Примечание: # — достоверность между группами (p<0,05).

анализировали во время плановых визитов каждые 4 недели терапии. При развитии обострения у пациента любой группы лечения его госпитализировали в областной аллергологический центр и назначали стандартную терапию обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 3 месяца по уровню контроля БА, потребности в симптоматической терапии, выраженности основных симптомов бронхиальной астмы, количеству обострений и бессимптомных дней. Уровень контроля оценивался ежемесячно с помощью опросника ACQ-5 и еженедельно в соответствии с рекомендациями GINA. Исходно через 1, 2 и 3 месяца после начала терапии для оценки выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях проводилось определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) с помощью прибора NObreath (Bedfont Scientific Ltd). Определение уровня магния в плазме и эритроцитах проводилось фотоколорометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (по Меньшикову В. В. с соавт., 1987) исходно и через 3 месяца после начала терапии.

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0 и Biostat. Полученные данные представлены в таблицах виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)). Для установления внутригрупповых различий между исходными и результатами в процессе наблюдения использовали критерий Фридмана и Даннета; для межгрупповых сравнений — критерий Манна — Уитни, критерий $\chi^2$, критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения p<0,05.

**Результаты.** Через 12 недель наблюдения терапия Магне В6 форте в группе 1 привела к статистически значимому (p<0,001) увеличению на 15,7% уровня эритроцитарного магния по сравнению с исходными показателями, в отличие от группы 2, где дефицит магния сохранился на исходном уровне. Уровень магния в плазме крови через 12 недель не отличался как между группами, так и внутри групп относительно исходных показателей (рис. 1).

При этом в группе 1 на фоне коррекции дефицита магния через 12 недель терапии произошло достоверное (p<0,05) уменьшение количества приступов в дневные часы в среднем на 57,6% и в ночное время на 58,6%, потребности в препаратах неотложной помощи на 79,8%, а также увеличение числа бессимптомных дней в 2,1 раза. В группе 2 через 12 недель потребность в сальбутамоле уменьшилась всего на 33,3% (p<0,05), а дневных и в ночных симптомов на 47 и 43,3%. Количество бессимптомных дней в группе 2 увеличилось на 40,2%. При межгрупповом сравнении достоверные различия были установлены в отношении потребности в препаратах неотложной помощи и количества бессимптомных дней (табл. 2).

Общее количество бессимптомных дней за весь 12-недельный период наблюдения в группе 1 (1412/2100) было достоверно (p<0,05) большим, чем в группе 2 (1294/2100).

*Таблица 2*

**Различия симптомов через 12 недель терапии**

| Показатель | Группа 1 Me (LQ-UQ) | | Группа 2 Me (LQ-UQ) | |
|---|---|---|---|---|
| | Исходно | 12 недель | Исходно | 12 недель |
| Дневные симптомы, кол-во/нед | 3 (2-5) | 1 (1-1) | 3 (3-4) | 2 (1-3) |
| | P<0,05 | | P<0,05 | |
| Ночные симптомы, кол-во/нед | 1 (1-2) | 0 (0-1) | 1 (1-2) | 1 (0-1) |
| | P<0,05 | | P<0,05 | |
| Потребность в БКД, число доз/нед | 4 (4-6) | 0 (0-2) | 4 (4-6) | 3 (2-4) # |
| | P<0,05 | | P<0,05 | |
| Бессимптомные дни, число дней/нед | 3 (1-3) | 6 (4-6) | 3 (1-3) | 4 (3-5) # |
| | P<0,05 | | P<0,05 | |

Примечание: p — достоверность по сравнению с исходными показателями; # — достоверность между группами.

В течение 12 недель в обеих группах отмечалась статистически значимое уменьшение FeNO. Уровень FeNO, исходно сопоставимый между группами, через 4, 8 и 12 недель в группе 1стал достоверно ($p<0,05$) ниже (на 20,5, 23 и 23,5% соответственно) данного показателя в группе 2 (рис. 2).

Частота обострений астмы, потребовавшая госпитализации больного в стационар, была в группе 1меньше (4/25), чем в группе 2 (8/25), хотя данный показатель между группами достоверно не различался, При этом в группе 1доля пациентов, которые достигли контроля терапии через 12 недель наблюдения, была статистически значимо ($p=0,038$) больше (20/25), чем в группе 2 (12/25).

**Обсуждение.** Таким образом, некорригируемый дефицит магния у детей с БА препятствует достижению полного и длительного контроля над заболеванием и отражается на эффективности базисной терапии БА, а его коррекция нивелирует эти проблемы. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований по эффективности фармакологической коррекции дефицита магния у детей с астмой, которые продемонстрировали снижение частоты использования бронхолитиков и уменьшение гиперреактивности бронхов [11, 12].

**Заключение.** Коррекция сопутствующего дефицита магния у детей с БА позволяет добиться контроля у большего количества пациентов за счет более значимого уменьшения клинических симптомов заболевания и снижения выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях, а также способствует снижению частоты обострений и уменьшению потребности в препаратах неотложной помощи. Своевременное выявление дефицита магния и фармакологическая его коррекция повышают эффективность противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей.

**Конфликт интересов** не заявляется.

## Refereces (Литература)


1. The national program “Bronchial asthma at children: strategy of treatment and prevention”. Moscow: Original-maket, 2008; 184 p. (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика». М: Оригинал-макет, 2008; 184 с.)
2. Thomas M, Gruffydd-Jones K, Stonham C, et al. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians ‘3 questions’. Prim Care Respir J 2009;18 (2): 83–8.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.ginaasthma.com
4. Liang RY, Wu W, Huang J, et al. Magnesium Affects the Cytokine Secretion of CD4 (+) T Lymphocytes in Acute Asthma. J Asthma 2012; 49 (10): 1012–5.
5. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. Arch Biochem Biophys 2007; 458 (1): 48–56.
6. Nowacki W, Malpuech-Brugère C, Rock E, et al. High-magnesium concentration and cytokine production in human whole blood model. Magnes Res 2009; 22 (2): 93–6.
7. Bede O, Nagy D, Surányi A, et al. Effects of magnesium supplementation on the glutathione redox system in atopic asthmatic children. Inflamm Res 2008; 57 (6): 279–86.
8. Dominguez LJ, Barbagallo M, Di Lorenzo G, et al. Bronchial reactivity and intracellular magnesium: a possible mechanism for the bronchodilating effects of magnesium in asthma. Clin Sci (Lond) 1998; 95 (2): 137–42.
9. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. Thorax 2000; 55 (9): 775–779.
10. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. Thorax 1997, 52 (2): 166–170.
11. Bede O, Surányi A, Pintér K, et al. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Magnes Res 2003; 16 (4): 262–70.
12. Schenk P, Vonbank K, Schnack B, et al. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: a randomized, controlled, double-blind study. Clin Pharmacol Ther 2001; 69 (5): 365–71.
13. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. Emerg Med J. 2007; 24 (12): 823–30.

# ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

**Внимание! При подаче статей в редакцию авторы должны в обязательном порядке сообщать подробную информацию (ФИО, место работы, должность, контактный адрес, телефоны, E-mail) о трех внешних рецензентах, которые потенциально могут быть рецензентами представляемой статьи.** Важным условием является согласие указываемых кандидатур внешних рецензентов на долгосрочное сотрудничество с редакцией «Саратовского научно-медицинского журнала» (порядок и условия рецензирования подробно освещены в разделе «Рецензентам» на сайте журнала). Представление списка потенциальных рецензентов авторами не является гарантией того, что их статья будет отправлена на рецензирование рекомендованным ими кандидатурам. **Информацию о рецензентах необходимо размещать в конце раздела «Заключение» текста статьи.**

**1. Общая информация**

В «Саратовском научно-медицинском журнале» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, письмо в редакцию, авторское мнение, лекция, передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи разделу медицины (например, кардиология, хирургия, травматология и др.). Рукописи обычно оцениваются тремя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее не опубликованным (!).** При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат и самоплагиат и т.п.) редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве**.**

Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая библиографический список, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков.** Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений,** авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков.**

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала.** В частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов.

**Рукописи, имеющие нестандартную структуру** (несоответствие требованиям наименования; иное количество разделов, иллюстративного материала), могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала, при этом необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленных в «Саратовском научно-медицинском журнале». Неполучение авторами в течение двух недель с момента отправки статьи какого-либо ответа означает, что письмо не поступило в редколлегию и следует повторить его отправку. Редакция оставляет за собой право разрешить публикацию подобных статей по решению редакционной коллегии.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться также Единых требований к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Полное соблюдение указанных требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

**Авторы несут полную ответственность** за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе за наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных выше нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения, при этом изъятия редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится, изъятие же его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

К публикации в одном номере издания принимается не более одной статьи одного первого автора.

**2. Порядок представления рукописи в журнал**

Рукопись вместе с сопроводительными документами представляется в печатном виде (по почте или лично). Для рассмотрения возможности публикации, рукопись со сканированными копиями всей сопроводительной документации может быть **предварительно представлена** в редакцию **по электронной почте** ssmj@list.ru.

В печатном (оригинальном) виде в редакцию необходимо представить:

1) **один экземпляр** первой страницы рукописи, визированный руководителем учреждения или подразделения и заверенный печатью учреждения;

2) **направление** учреждения в редакцию журнала;

3) **сопроводительное письмо**, подписанное всеми авторами;

4) **авторский договор**, подписанный всеми авторами. Фамилии, имена и отчества всех авторов обязательно указывать в авторском договоре полностью! Подписи авторов обязательно должны быть заверены в отделе кадров организации-работодателя.

Все присылаемые документы должны находиться в конверте из плотного материала (бумаги). Образцы указанных документов представлены на сайте журнала в разделе «Документы».

**Сопроводительное письмо** к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи; резюме (рус.), резюме (англ.); количество ссылок в списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) конфликт интересов: указываются источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, спонсоры, коммерческая заинтересованность в рукописи тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского);

5) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью;

6) если в авторском списке представлены *более шести авторов* для оригинальных статей и кратких сообщений и *более трех авторов* для обзоров, лекций и авторских мнений, следует уточнить вклад в данную работу каждого автора.

**3. Требования к представляемым рукописям**

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию

***3.1. Технические требования к тексту рукописи***

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, представление русского перевода названия статьи, фамилий, имен и отчеств авторов, резюме не является обязательным.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка – отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом «—» (длинное тире); дефис «-».

На 1-й странице указываются УДК, заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.), название статьи, инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть), отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, инициалы и фамилии авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) следует представлять на двух языках — русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе, кроме последнего, должны оканчиваться обязательно точкой с запятой.

***3.2. Подготовка текста рукописи***

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Конфликт интересов», «References (Литература)». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

*3.2.1. Название рукописи*

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

*3.2.2. Резюме*

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: *Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение*. Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме требуется привести не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях.

*3.2.3. Введение*

В конце данного раздела необходимо сформулировать основную *цель* работы (для статей о результатах исследования).

*3.2.4. Материал и методы*

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования требуется привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Если в статье содержится **описание экспериментов на животных и/или пациентах**, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам Этического комитета или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотра в 1983 г.

**Статьи о результатах клинических исследований** должны содержать в данном разделе информацию о соблюдении принципов Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств» (для исследований, проводимых на территории Российской Федерации) и/или принципов Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны изложить детали этой процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в данном разделе.

Пример описания*: Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.*

Авторы, представляющие **обзоры литературы**, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также требуется указать в резюме.

Описывайте **статистические методы** настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности, подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимо использование фраз типа «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «p» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05)». В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «p» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий Хи-квадрат = 12,3, число степеней свободы df=2, p=0,0001). Требуется давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Далее в тексте статьи необходимо указывать объем выборки (n), использованный для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, укажите, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

*3.2.5. Результаты*

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения. Не допускается выражение авторского мнения

и интерпретация полученных результатов. Не допускаются ссылки на работы других авторских коллективов.

*3.2.6. Обсуждение*

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Выделяйте новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не повторяйте в деталях данные или другой материал, уже приведенный в разделах «Введение» или «Результаты». Обсудите в этом разделе возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Сравните Ваши наблюдения с другими исследованиями в данной области. Свяжите сделанные заключения с целями исследования, но избегайте «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Избегайте претендовать на приоритет или ссылаться на работу, которая еще не закончена. Формулируйте новые гипотезы, когда это оправданно, но четко обозначьте, что это только гипотезы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

*3.2.7. Заключение / Выводы*

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов, в зависимости от специфики статьи.

*3.2.8. Конфликт интересов*

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявляется».

Кроме того, здесь приводятся источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть отражены под заголовком статьи в виде организаций-работодателей авторов рукописи. В тексте же раздела «Конфликт интересов» указывается тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В данном разделе отмечается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

*3.2.9. Благодарности*

Данный раздел не является обязательным, но его наличие применимо, если это желательно.

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примера тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, участвовавших в работе, но чьё участие не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как: «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включенных в исследование». Так как читатели могут формировать собственное мнение на основании представленных данных и выводов, эти лица должны давать письменное разрешение на то, чтобы быть упомянутыми в этом разделе (объем не более 100 слов).

*3.2.10. References (Литература)*

Редакция рекомендует ограничивать, по возможности, список литературы *десятью* источниками для оригинальных статей и кратких сообщений и *пятьюдесятью* источниками для обзоров и лекций. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылок на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; не допустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

С 1 января 2014 г. журнал переходит на формат оформления библиографических ссылок, рекомендуемый Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятый National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов приводят в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

**Для названия статьи** в этом случае **приводится его перевод** на английский язык. В большинстве случаев в статье-первоисточнике содержится официальный перевод ее названия – используйте его!

**Название журнала-источника необходимо приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте** или публикуемом непосредственно в издании: англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника выполняется его транслитерация.

***Примеры оформления ссылок:***

Англоязычная статья (обратите внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении названия журнала, а также после названия журнала):

Vayá A, Suescun M, Solá E, et al. Rheological blood behaviour is not related to gender in morbidly obese subjects. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50 (3): 227-229.

Русскоязычная статья с транслитерацией:

Isaeva IV, Shutova SV, Maksinev DV, Medvedeva GV. On the question of sex and age characteristics of blood. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2005; (4): 45-47. Russian (Исаева И.В., Шутова С.В., Максинев Д.В., Медведева Г.В. К вопросу о половых и возрастных особенностях крови. Современные наукоемкие технологии 2005; (4): 45-47).

Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): 5-10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6): 5-10).

Книга:

Ivanov VS. Periodontal disease. M.: Meditsina, 1989; 272 p. Russian (Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1989; 272 с.)

Глава в англоязычной книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990; p. 398-420.

Глава в русскоязычной книге:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines. 4th ed. M.: Silicea-Polygraf, 2011; p. 203-293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2011; с. 203-296).

Интернет-ссылка:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm (28 May 2004)

Автореферат диссертации

Hohlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD abstract. Dushanbe, 2009; 19 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массоростовым коэффициентом: автореф. дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 19 с.)

Для автореферата докторской диссертации указывается: DSc abstract.

Диссертация

Hohlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD diss. Dushanbe, 2009; 204 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массоростовым коэффициентом: дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 204 с.)

Для докторской диссертации указывается: DSc diss.

*3.2.11. Графический материал*

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, следует указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представляются с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки окажутся в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то либо эти люди не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например: «Иванов_рис1. GIF».

*3.2.12. Таблицы*

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла следует указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например: «Иванов_таблицы.RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для

текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Нумеруйте таблицы последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Укажите, какие статистические меры использовались для отражения вариабельности данных, например стандартное отклонение или ошибка средней. Убедитесь, что каждая таблица упомянута в тексте.

*3.2.13. Единицы измерения и сокращения*

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом указании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

**4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала** читайте на сайте www.ssmj.ru в разделе «Авторам».

**Контактная информация:**

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел.: (8452) 66-97-32, 66-97-26.

Факс (8452) 51-15-34.

**E-mail:** ssmj@list.ru

***Киселев Антон Робертович*** — заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

***Фомкина Ольга Александровна*** — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук.