



Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей

РЕЦЕПТ

2019, том 22, № 4

Лауреат
V Национального
конкурса
«Золотая Литера»

Recipe

International Scientific Journal for Pharmacists and Doctors

2019 Volume 22 Number 4

 **ГАМИФРОН[®]**

**Комплексный фитопрепарат
для лечения
урологических заболеваний**




Корень лобелии


Листья розмарина


Трава золототысячника

-  Снижает риск образования камней
-  Снимает спазм
-  Снимает воспаление
-  Увеличивает диурез
-  Поддерживает pH мочи в оптимальных пределах

www.borimed.com

Лекарственное средство. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом. Препарат имеет побочные действия и противопоказания, в т. ч. беременность, период лактации, детский возраст до 12 лет.
На правах рекламы.

ISSN 1993-4882 (Print)
ISSN 2414-2263 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ



**С любовью компания
Recordati**



Производитель: Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.a., Италия

Представительство ООО "Fic Medical" (Французская Республика)
в Республике Беларусь: 220073, Республика Беларусь, г. Минск,
4-й Загородный переулок, д. 58 б, офис 320, тел.: + 375 17 343 98 55

Урорек – Рег.уд МЗ РБ № 9685/11/15/16/18 от 15.08.2016 – бессрочно
Ломексин (крем) – Рег.уд МЗ РБ № 9782/11/12/15/15/17/19 от 03.05.2017 – бессрочно

На правах рекламы. Лекарственные средства. Имеются противопоказания и побочные реакции. Урорек – противопоказан во время беременности.
Ломексин крем – лечение при беременности должно быть под наблюдением врача, при беременности не следует использовать аппликатор.

РЕЦЕПТ

recipe.recipe.by

2019, том 22, № 4

Основан в 1998 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Алексеева О.А.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
в Государственной регистрационной
службе Украины
Регистрационное свидетельство КВ № 18183-6983Р

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,
офис 201
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 74929,
ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:
74929 – единый индекс в электронных каталогах
Российской Федерации: ООО «Информнаука»,
ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»;
Украина: ГП «Пресса»;
Молдова: ГП «Пошта Молдовей»;
Литва: АО «Летувос паштас»;
Германия: Kuschnerov EASTUROBOOKS;
Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»;
Болгария: INDEX

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина»

Электронная версия журнала доступна
на сайте recipe.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать: 30.09.2019.
Тираж 1500 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации
издателя, изготовителя, распространителя
печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2019

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2019

Беларусь

Украина

Главный редактор
Годовальников Геннадий Васильевич,
к.ф.н.

Редакционная коллегия:

Алексеев Н.А., к.ф.н.,
Воронов Г.Г., к.м.н., доц.,
Гавриленко Л.Н., к.м.н., доц.,
Гурина Н.С., д.б.н., проф.,
Доста Н.И., к.м.н., доц.,
Мушкина О.В., к.ф.н., доц.,
Покачайло Л.И., к.ф.н.,
Сосонкина В.Ф.,
Сушинский В.Э., к.м.н., доц.,
Повелица Э.А., к. м. н.,
Шеряков А.А., к.ф.н.

Редакционный совет:

Барановская Т.В., к.м.н., доц.,
Богуш Л.С., к.м.н.,
Бузук Г.Н., д.м.н., проф.,
Валуевич В.В., к.м.н., доц.,
Гореньков В.Ф., д.ф.н., проф.,
Давидовская Е.И., к.м.н., доц.,
Захаренко А.Г., к.м.н., доц.,
Карпов И.А., д.м.н., проф.,
Козловский В.И., д.б. н., доц.,
Лукьянов А.М., д.м.н.,
Макарина-Кибак Л.Э., к.м.н., доц.,
Мрочек А.Г., академик НАН Беларуси, д.м.н., проф.,
Руммо О.О., член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф.,
Хапалюк А.В., д.м.н., проф.,
Хишова О.М., д.ф.н., проф.,
Шепелькевич А.П., д.м.н., проф.

Главный редактор
Давтян Лена Леоновна,
д.ф.н., проф.

Председатель редакционной коллегии

Гудзенко А.П., д.ф.н., проф.

Редакционная коллегия:

Альрахаби Х., д.ф.н., проф. (Йемен),
Белоклицкая Г.Ф., д.м.н., проф.,
Бокхуа З., д.ф.н., д.м.н., проф. (Грузия),
Борис Е.Н., д.м.н., проф.,
Войтенко Г.Н., д.м.н., проф.,
Гладух Е.В., д.ф.н., проф.,
Гладышев В.В., д.ф.н., проф.,
Громовик Б.П., д.ф.н., проф.,
Грошовый Т.А., д.ф.н., проф.,
Дашевский А.Н., д.ф.н., доц. (Германия),
Искра Н.И., д.м.н., проф.,
Кечин И.Л., д.м.н., проф.,
Корытнюк Р.С., д.ф.н., проф.,
Мусоев С.М., д.ф.н., проф. (Таджикистан),
Нартов П.В., д.м.н., проф.,
Немченко А.С., д.ф.н., проф.,
Новиков В.П., д.х.н., проф.,
Петюнин А.Г., к.м.н., доц.,
Пономаренко Н.С., д.ф.н., проф.,
Попович В.П., д.ф.н., доц.,
Романенко И.В., д.м.н., проф.,
Трохимчук В.В., д.ф.н., проф.,
Черных В.П., д.ф.н., д.х.н., академик НАН Украины,
Шаламай А.С., к.х.н.,
Шматенко А.П., д.ф.н., проф.,
Ярных Т.Г., д.ф.н., проф.

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базу данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO.

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Входит в Перечень изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов, Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (приказ председателя Комитета от 10 июля 2012 года №1082).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal for Pharmacists and Doctors

RECIPE

RECEPT

recipe.recipe.by

2019 Volume 22 Number 4

Founded in 1998

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founder:
UE "Professional Editions",
LLC "Iskamed", JSC "Unipharm"

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17.
Phone: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Alekseyeva O.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry of Ukraine
Registration certificate № 18183-6983P

Founder:
UE "Professional Editions"

Representative Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201
phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04
e-mail: reklama_id@ukr.net

Subscription:
Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 74929,
departmental index – 749292.
Index **74929** in the electronic catalogs
Russian Federation: Informnauka LLC,
MK-Periodica CJSC, Pressinform LLC;
Ukraine: Pressa SE;
Moldova: Posta Moldovei SE;
Lithuania: Lietuvos pastas JSC;
Germany: Kuschnerov EASTEUROBOOKS;
Latvia: PKS Subscription Agency LLC;
Bulgaria: INDEX

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC "Professional Edition. Ukraine"

The electronic version of the journal
is available on recipe.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 2 months.
The price is not fixed

Sent for the press 30.09.2019.
Circulation is 1500 copies
Order №

Format 70x100 ¹/₁₆, Litho

Printed in printing house

© "Recipe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2019

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2019

Belarus

Ukraine

Editor-in-Chief

Gennady V. Godovalnikov

PhD (pharm.)

Editorial Council:

Alekseev N., PhD (pharm.),
Gavrilenko L., PhD (med.), M.D.,
Gurina N., Dr.Sci. (biol.), Prof.,
Dosta N., PhD (med.), M.D.,
Mushkina O., PhD (pharm.), M.D.,
Pokachaylo L., PhD (pharm.),
Povelitsa E., PhD (med.),
Sosonkina V.,
Sheryakov A., PhD (pharm.),
Sushinsky V., PhD (med.), M.D.,
Voronov G., PhD (med.), M.D.

Editorial Board:

Baranovskaya T., PhD (med.), M.D.,
Bohush L., PhD (med.),
Buzuk G., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Gorenkov V., Dr.Sci. (pharm.), Prof.,
Davidovskaya E., PhD (med.), M.D.,
Karpov I., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Kozlovski V., Dr.Sci. (biol.), M.D.,
Khapaliuk A., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Khishova O., Dr.Sci. (pharm.), Prof.,
Lukiyanov A., Dr.Sci. (med.),
Makaryna-Kibak L., PhD (med.), M.D.,
Mrochek A., akkad. of NAS of Belarus,
Dr.Sci. (med.), Prof.,
Shepelkevich A., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Rummo O., fellow of NAS of Belarus,
Dr.Sci. (med.), Prof.,
Valuyevich V. PhD (med.), M.D.,
Zakharenko A., PhD (med.), M.D.

Editor-in-Chief

Lena L. Davtyan

Prof., Dr.Sci. (pharm.)

Chairman of the Editorial Council

Gudzenko A., Prof., Dr.Sci. (pharm.)

Editorial Council:

Alrahawi K., Prof., PhD (Yemen),
Biloklytska H., Prof., Full Doctor,
Bokhua Z., Prof., M.D., PhD (Georgia),
Borys O., Prof., Full Doctor,
Chernykh V., Dr.Sci. (pharm., chem.), Akkad. NAS
of Ukraine,
Dashevskiy A., Assoc. Prof., Dr.Sci. (pharm.) (Germany),
Gladishev V., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Gladukh I., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Gromovik B., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Groshoviy T., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Iskra N., Prof., Full Doctor,
Kechin I., Prof., Full Doctor,
Korytniuk R., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Musoev S., Prof., Dr.Sci. (pharm.) (Tajikistan),
Nartov P., Prof., Full Doctor,
Nemchenko A., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Novikov V., Prof., Dr.Sci. (chem.),
Petyunin O., Assoc. Prof., M.D.,
Ponomarenko M., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Popovich V., Assoc. Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Romanenko I., Prof., Full Doctor,
Shalamay A., PhD (chem.),
Shmatenko O., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Trokhymchuk V., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Voitenko G., Prof., Full Doctor,
Yarnikh T., Prof., Dr.Sci. (pharm.)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO.

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Included in the list of publications recommended for publication of the main scientific results of the Committee on the Control of Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (order of the Chairman of the Committee dated July 10, 2012 №1082).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые коллеги!

В настоящее время перед медицинской общественностью ставятся серьезные задачи, определяющие необходимость внедрения новых форм работы на основе оптимизации медицинского образования с акцентом на практикоориентированность, внедрения научных разработок в практическое здравоохранение, развития телемедицинских технологий и информатизации.

В этой связи особое внимание уделяется последипломной подготовке врачей-специалиста. Именно от уровня подготовки врачей, от глубины их знаний, в том числе и по сложным проблемам урологии, зависит демографическая безопасность нашей страны.

На сегодняшний день определены актуальные направления развития современной урологии, к которым можно отнести разработку высокочувствительных методов диагностики и внедрение новых методов лечения онкоурологической патологии, мочекаменной болезни, расстройств мочеиспускания, недержания мочи, аномалий развития, возрастных нарушений андрогенного статуса, мужского бесплодия, сексуальных дисфункций, воспалительных заболеваний уrogenитального тракта. Большое внимание уделяется внедрению эндоскопических и малоинвазивных методов лечения урологических болезней.

Выпуск настоящего номера журнала посвящен урологии и нефрологии, что является хорошей традицией, так как дает возможность познакомить широкую аудиторию с результатами актуальных научных и клинических исследований в рамках наших специальностей. Мы активно сотрудничаем с зарубежными коллегами, организуем международные конференции, которые позволяют нам не только обмениваться опытом и мнениями, но и осваивать самые современные техники помощи пациентам. Актуализация проблем современной урологии и нефрологии, несомненно, даст новый импульс к развитию, что обеспечит высокий уровень оказания специализированной помощи!

Ректор
Белорусской медицинской академии
последипломного образования,
профессор кафедры урологии
и нефрологии, доктор медицинских наук
Дмитрий Михайлович Ниткин



Оригинальные исследования

Дериватографические исследования тиотриазолина, L-аргинина, смеси L-аргинина с тиотриазолином
Хромылева О.В. 544

Чувствительность биопленок *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* к действию нового комбинированного лекарственного средства в форме вагинальных суппозиторияв
Ниженковская И.В., Онищук Л.В. 550

Эффективность глюкокортикостероидов в лечении IgA-нефропатии
Комиссаров К.С. 559

Хронический простатит как причина эректильной дисфункции. Фенотипирование и органотропная терапия
Симченко Н.И. 569

Содержание неорганических элементов и минеральных токсикантов в траве кипрея узколистного
Шевчук С.В., Гурина Н.С. 576

Восстановление анти-/прооксидантного баланса при острой кровопотере
Зыблев С.Л. 584

Обзоры и лекции

Особенности элиминации лекарственных препаратов для интенсивной терапии с помощью экстракорпоральных методов очищения крови при терапии критических состояний
Якубцевич Р.Э., Белявский Н.В. 591

Психологический и фармакологический аспекты лечения посттравматического стрессового расстройства и виртуальная зависимость
Шолойко Н.В., Матвеева Е.В., Лысенко А.С., Лысенко Т.И. 599

Современная аптека

Исследование юридической ответственности фармацевтических работников во время осуществления профессиональной деятельности в Украине
Котвицкая А.А., Сурикова И.А., Тарасенко Д.Ю. 612

Фармсодружество

Анализ экстремальной рецептуры лекарственных средств, включенной в национальные формуляры развитых стран мира
Немченко А.С., Царёва Е.А. 622

Применение**лекарственных средств**

Фармакотерапевтические возможности коррекции рефрактерной стенокардии
Романова И.С., Кожанова И.Н., Сачек М.М. 633

Сравнительная оценка эффективности, переносимости и безопасности препарата Белара в комплексном лечении акне
Либартович Е.В. 642

Использование препарата Хофитол в комплексной терапии хронической почечной недостаточности
Сукало А.В., Козыро И.А., Белькевич А.Г., Тур Н.И., Бoryчева А.А. 647

История медицины и фармации: лица и события

Из истории фармацевтических съездов в России (XIX в. – начало XX в.) 653

Практическая фармация

Мягкие лекарственные формы (продолжение) 659

Original Researches

Derivatographic Studies
of Thiotriazoline, L-arginine
and L-arginine and Thiotriazoline Mixture
Khromylova O. 544

Susceptibility of *Staphylococcus Aureus*
and *Candida Albicans* Biofilms to the
New Combined Drug of Vaginal
Suppositories
Nizhenkovska I., Onyshchuk L. 550

Efficiency of Glucocorticosteroids
IgA-nephropathy Treatment
Komissarov K. 559

Chronic Prostatitis as a Cause
of Erectile Dysfunction. Phenotyping
and Organotropic Therapy
Simchenko N. 569

Content of Inorganic Mineral Elements
and Toxicants in *Epilobium Angustifolium*
Shevchuk S., Gurina N. 576

Restoration of Prooxidant-Antioxidant
Balance in Acute Blood Loss
Zyblev S. 584

Reviews and Lectures

Characteristics of Intensive Care Drugs
Elimination by Extracorporeal Blood
Purification Methods During
Therapy of Critical Conditions
Yakubtsevich R., Belyavskii N. 591

Psychological and Pharmacological
Treatment Aspects of Posttraumatic
Stress Disorder and Virtual Addiction
*Sholjko N., Matveeva E., Lysenko O.,
Lysenko T.* 599

Modern Drugstore

Study of the Legal Liability
of Pharmaceutical Workers During
the Professional Activity in Ukraine
*Kotvitska A., Surikova I.,
Tarasenko D.* 612

Pharmacological Commonwealth

Analysis of the Magistral Formula
of Medicines Included in the National
Formulary of the Developed Countries
of the World
Nemchenko A., Tsareva E. 622

Drugs Applying

Pharmacotherapeutic Possibilities
of Refractory Angina's Correction
*Romanova I., Kozhanova I.,
Sachek M.* 633

Comparative Evaluation
of Efficiency, Tolerability and Safety
of Belara Medication in Complex
Treatment of Acne
Libartovich E. 642

The Use of Chophytol in Complex
Therapy of Chronic Renal Failure
*Sukalo A., Kazyra I.,
Belkevich A., Tur N.,
Borycheva A.* 647

Medicine and Pharmacy History:

Persons and Events
From the History of Pharmaceutical
Congresses in Russia
(XIX–XX centuries) 653

Practical Pharmacy

Soft Dosage Forms
(Extension) 659

Хромылева О.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина
Научно-производственное объединение «Фарматрон», Запорожье, Украина

Khromylova O.

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine
Scientific and Production Association "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine

Дериватографические исследования тиотриазолина, L-аргинина, смеси L-аргинина с тиотриазолином

Derivatographic Studies of Thiotriazoline,
L-arginine and L-arginine and Thiotriazoline Mixture

Резюме

Введение. Создание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств отечественного производства – актуальная задача современной фармации и медицины. Существует достаточное количество экспериментальных и клинических исследований, которые подтверждают целесообразность применения L-аргинина при заболеваниях, развитие которых сопровождается дефицитом NO, а именно: ишемическая болезнь сердца, гипертония, атеросклероз, болезни печени, сахарный диабет, астения и др. Ранними исследованиями доказано, что тиотриазолин способен усиливать кардиопротекторное действие L-аргинина, потенцируя его NO-миметический механизм. Поэтому создание нового комбинированного лекарственного препарата, в состав которого входят L-аргинин и тиотриазолин, является актуальным и целесообразным.

Цель работы. Обосновать возможность создания комбинированной лекарственной формы, в состав которой входит L-аргинин и тиотриазолин, с помощью термогравиметрического анализа.

Материалы и методы. Для проведения термогравиметрических исследований в качестве объектов использовали: субстанции тиотриазолина (производитель: Государственное предприятие «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины), L-аргинина (производитель: «Sigma-Aldrich», США), смесь L-аргинина-тиотриазолина, которую приготовили на кафедре фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета. Термографический анализ проводили на дериватографе «Shimadzu DTG-60» (Япония) с платиново-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях (от 18 до 250 °С). В качестве эталонной субстанции использовали α -Al₂O₃. Скорость нагревания составляла 10 °С в минуту. Масса исследуемых образцов была от 13,43 мг до 28,68 мг.

Выводы. Согласно полученным данным термогравиметрического анализа субстанции тиотриазолина, L-аргинина, смеси L-аргинина-тиотриазолина, необходимо отметить, что в технологическом процессе изготовления лекарственных форм целесообразно осуществлять технологические операции при температуре не выше 118 °С. Выявлено, что смесь L-аргинина и тиотриазолина является смесью действующих веществ, которые не взаимодействуют между собой, что дает нам возможность комбинирования их в одной лекарственной форме.

Ключевые слова: L-аргинин, тиотриазолин, сердечно-сосудистые заболевания, термогравиметрия.

Abstract

Introduction. The creation of new highly effective and safe domestically produced drugs is an urgent task of modern pharmacy and medicine. There are a sufficient number of experimental and clinical studies that confirm the feasibility of using L-arginine in diseases, the development of which is accompanied by a deficit of NO, namely: coronary heart disease, hypertension, atherosclerosis, liver disease, diabetes, asthenia, etc. Thiotriazolin is able to enhance the cardioprotective effect of L-arginine by potentiating its NO-mimetic mechanism. Therefore, the creation of a new combination drug that includes L-arginine and thiotriazolin is relevant and appropriate.

Purpose. To substantiate the possibility of creating a combined dosage form which includes L-arginine and thiotriazolin using thermogravimetric analysis.

Materials and methods. For thermogravimetric studies, the following objects were used: thiotriazolin substances (manufacturer: State Enterprise Chemical Reagents Plant of the Scientific and Technological Complex Institute of Single Crystals of the National Academy of Sciences of Ukraine), L-arginine (manufactured by Sigma-Aldrich, USA), mixtures L-arginine-thiotriazoline, which is prepared at the Department of Pharmaceutical Chemistry, ZSMU. Thermographic analysis was performed on a Shimadzu DTG-60 device (Japan) with a platinum-platinum-rhodium thermocouple when the samples were heated in aluminum crucibles (from 18 to 250 °C). $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ was used as a reference substance. The heating rate was 10 °C per minute. The mass of the studied samples was from 13.43 mg to 28.68 mg.

Conclusions. According to the obtained data of thermogravimetric analysis of the substance thiotriazolin, L-arginine, a mixture of L-arginine-thiotriazolin, it should be noted that in the technological process of manufacturing dosage forms it is advisable to carry out technological operations at a temperature not higher than 118 °C. It is revealed that a mixture of L-arginine and thiotriazolin is a mixture of active substances that do not interact with each other, which gives us the opportunity to combine them in a single dosage form.

Keywords: L-arginine, thiotriazolin, cardiovascular diseases, thermogravimetry.

■ ВВЕДЕНИЕ

Создание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств отечественного производства – актуальная задача современной фармации и медицины [1, 2]. В последние годы возрос интерес к препаратам, содержащим аргинин. Существует достаточное количество экспериментальных и клинических исследований, которые подтверждают целесообразность применения L-аргинина при заболеваниях, развитие которых сопровождается дефицитом NO, а именно: ишемическая болезнь сердца, гипертония, атеросклероз, болезни печени, сахарный диабет, астения и др. L-аргинин оказывает благотворное действие на течение ишемических повреждений в мозговой ткани, так как NO в нервной системе выполняет роль медиатора, модулятора нервных процессов, принимает участие в регуляции иммунной защиты мозга, являясь регулятором мозгового кровообращения при воспалительных, травматических и опухолевых заболеваниях [3–5]. Ранними исследованиями доказано, что тиотриазолин

способен усиливать кардиопротекторное действие L-аргинина, потенцируя его NO-миметический механизм [6]. Поэтому создание нового комбинированного лекарственного препарата, в состав которого входят L-аргинин и тиотриазолин, является актуальным и целесообразным [7–9]. Данные исследования являются продолжением комплексной научной программы «Целенаправленный поиск биологически активных веществ в ряду азагетероциклов и создание оригинальных лекарственных средств и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов», которая реализуется сотрудниками НПО «Фарматрон» и специалистами кафедры фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета (ЗГМУ).

Для нового потенциального комбинированного лекарственного препарата выбрали рациональную лекарственную форму – таблетки. Прежде чем начать разработку новой лекарственной формы, в состав которой входят несколько действующих веществ, необходимо установить их технологическую и химическую совместимость. В связи с этим предварительно нами были проведены квантово-химические расчеты взаимодействия L-аргинина и тиотриазолина, чтобы исключить возможность их взаимодействия между собой [10]. На сегодняшний день кроме квантово-химических расчетов для изучения возможности комбинирования действующих веществ в одной лекарственной форме все чаще применяют термогравиметрический анализ [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать возможность создания комбинированной лекарственной формы, в состав которой входит L-аргинин и тиотриазолин, с помощью термогравиметрического анализа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения термогравиметрических исследований в качестве объектов использовали: субстанции тиотриазолина (производитель: Государственное предприятие «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины), L-аргинина (производитель «Sigma-Aldrich», США), смесь L-аргинина-тиотриазолина, которую приготовили на кафедре фармацевтической химии ЗГМУ. Проводили термографический анализ на дериватографе «Shimadzu DTG-60» (Япония) с платиново-платинородиевой термодпарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях (от 18 до 250 °C). В качестве эталонной субстанции использовали α -Al₂O₃. Скорость нагревания составляла 10 °C в минуту. Масса исследуемых образцов была от 13,43 мг до 28,68 мг. Полученные данные дериватограф графически фиксировал в виде кривых T, DTA, TGA. Кривая T на дериватограмме показывает изменение температуры, а кривая TGA – изменение массы образца в период исследования. Кривая DTA отражает дифференцировки тепловых эффектов, содержит информацию об эндотермических и экзотермических максимумах, может быть использована для качественной оценки дериватограммы [12, 13].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы проводили термогравиметрический анализ субстанции тиотриазолина, L-аргинина, смеси L-аргинина-тиотриазолина. Результаты проведенных исследований представлены на рис. 1–3.

Как видно из приведенных данных (рис. 1), действующее вещество тиотриазолин является термически стойким соединением в диапазоне температур от 26 до 125 °С. На 9-й минуте эксперимента при температуре 125,12 °С масса опытного образца уменьшилась на 0,19% (0,05 мг), а уже на 11-й минуте опыта при температуре 143,06 °С наблюдали незначительный эндотермический эффект, при этом масса тиотриазолина уменьшилась на 2,68% (0,7 мг). На 15-й минуте эксперимента масса тиотриазолина уменьшилась на 5,63% (1,47 мг), затем постепенно уменьшалась до 21,25 мг при температуре 249,37 °С.

Анализ полученной дериватограммы L-аргинина (рис. 2) показал, что данный образец является относительно термически стабильным соединением в диапазоне температур от 19 до 209 °С. На 18-й минуте эксперимента при температуре 209,10 °С наблюдается начало эндотермического эффекта. На 19-й минуте эксперимента при температуре 217,16 °С масса образца изменилась на 0,23% (0,0023 мг).

Полученная дериватограмма смеси L-аргинина и тиотриазолина (рис. 3) показывает подобный характер тепловых эффектов отдельных ингредиентов смеси, это свидетельствует об отсутствии взаимодействия компонентов между собой. Так, на 8-й минуте эксперимента при температуре 118,90 °С изменение массы составило 0,3% (0,0030 мг).

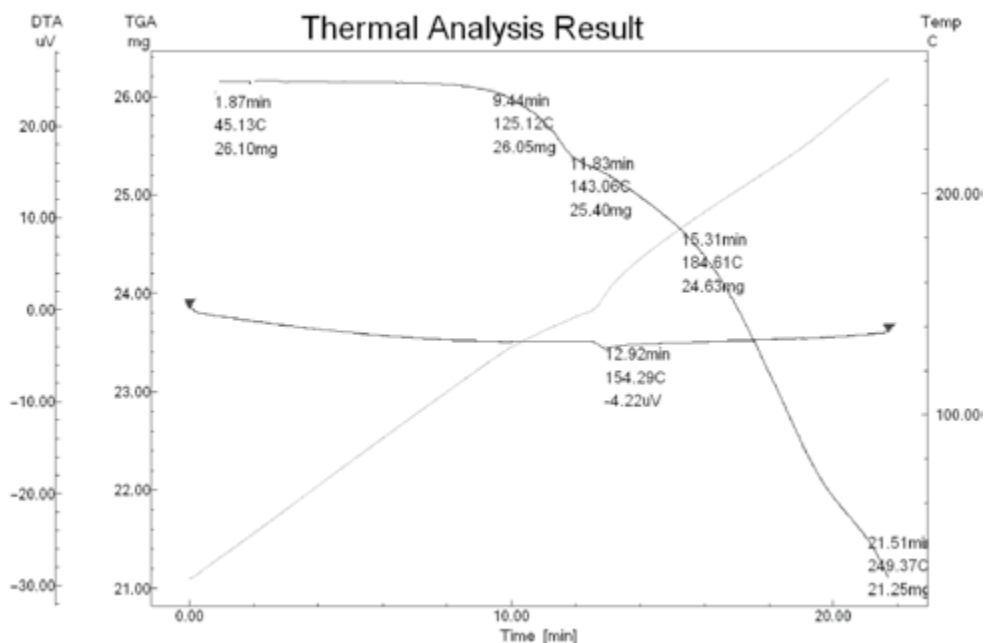


Рис. 1. Дериватограмма тиотриазолина

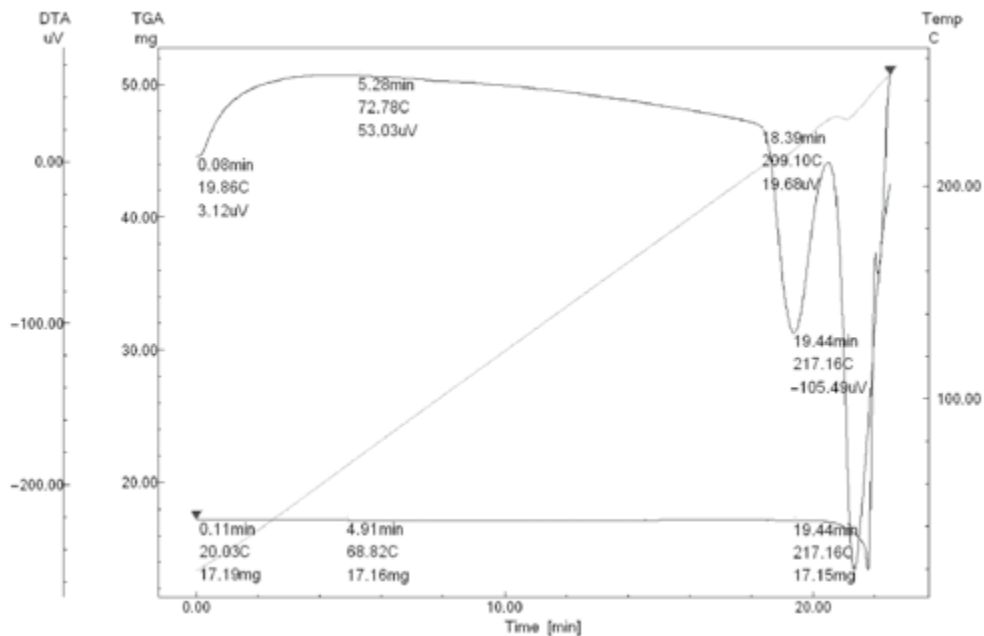


Рис. 2. Дериватограмма L-аргинина

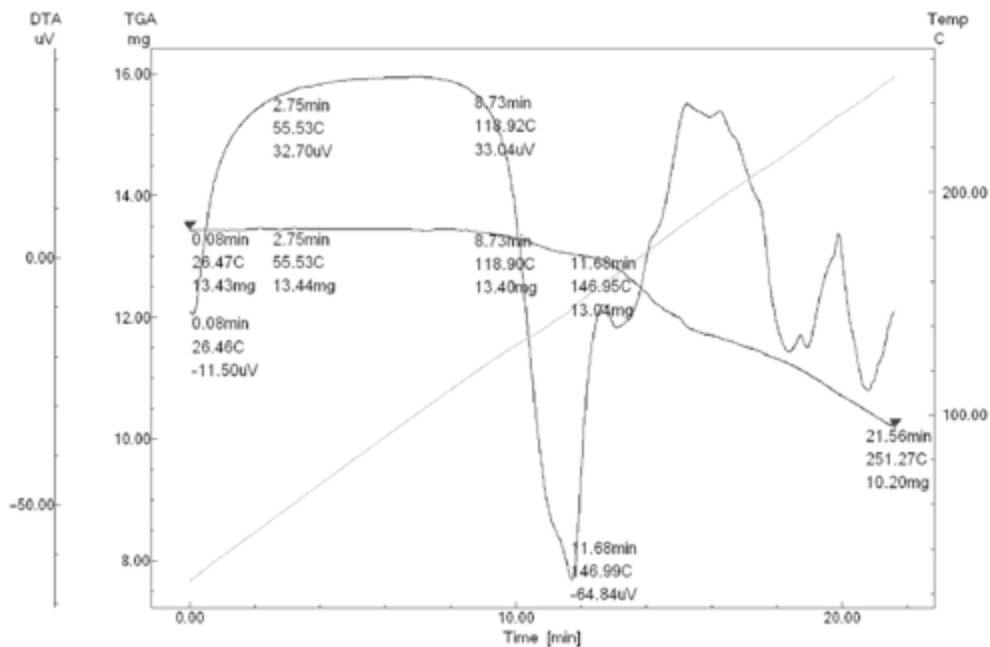


Рис. 3. Дериватограмма смеси L-аргинина и тиотриазолина

На 11-й минуте эксперимента при температуре 146,99 °С изменение массы составило 2,98% (0,0298 мг). Таким образом, в ходе проведенных исследований выявлено, что смесь L-аргинина и тиотриазолина является смесью действующих веществ, которые не взаимодействуют между собой, что дает нам возможность комбинировать их в одной лекарственной форме.

■ ВЫВОДЫ

1. Согласно полученным данным термогравиметрического анализа субстанции тиотриазолина, L-аргинина, смеси L-аргинина-тиотриазолина, необходимо отметить, что в технологическом процессе изготовления лекарственных форм целесообразно осуществлять технологические операции при температуре не выше 118 °С.
2. В ходе проведенных исследований выявлено, что смесь L-аргинина и тиотриазолина является смесью действующих веществ, которые не взаимодействуют между собой, что дает нам возможность комбинирования их в одной лекарственной форме.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Mazur I., Chekman I., Belenichev I. (2007) *Metabolitotropnye preparaty* [Metabolithotropic Drugs]. Zaporozhye. (in Russian)
2. Vizir V.A., Voloshin, N.A., Mazur I.A., Belenichev I.F. (2006) *Metabolicheskie kardioprotektory* [Metabolic cardioprotectors]. Zaporozhye. (in Russian)
3. Boger R.H., Bode-Boger S.M. (2001) The clinical pharmacology of L-Arginine. *Pharmacol. Toxicol.*, vol. 41, pp. 79–99.
4. Hranik V.H. (2003) Metabolizm L-arginina [Metabolism L-arginine]. *Chim-farm. journal*, no 3, pp. 3–20.
5. Bode-Boger S.M. (2006) Effect of L-arginine supplementation on NO production in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 62, no 13, pp. 91–9.
6. Mazur I.A., Voloshin N.A., Chekman I.S. (2005) Tiotriazolin: farmakolohicheskie aspektu i klinicheskoe primenienie [Thiotriazoline: pharmacological aspects and clinical usage]. *Ukraina: Novosti meditsyny i farmatsii*. (in Russian)
7. Mazur I.A., Chekman I.S., Belenichev I.F., Kucherenko L.I. (2011) Razrabotka lekarstvennykh sredstv na osnove fiksirovannukh kombinatsiy s antioksidantami- perspektivnoe napravlenie sovremennoy farmakolohii [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakolohiya ta likars'ka toksycolohiya*, no 5, pp. 199–200.
8. Kucherenko L., Belenichev I., Mazur I., Khromylova O. (2017) Methabolithotropic aspects of cardioprotective action of new combined medicine based on L-Arginine and Thiotriazolin at modeling of myocardial infarction. *Asian J. Pharm Clin Res.*, no 10, pp. 158–61.
9. Mazur I., Kucherenko L., Belenichev I., Khomylova O., Syusyuka V. (patentee) (2016) Patent 110597, Ukraine, IPC; (2015.01) A61K 31/198 (2006.01), A61K 9/00. Kombinovanyi likars'kyi zasib hepatoprotekornoj, kardioprotekornoj, platsentoprotektyvnoi, tokolitychnoi ta NO-mimitychnoi dii [Combination Drug with Hepatoprotective, Cardioprotective, Placentoprotective, Tocolytic and NO-Mimetic Action]. *Biuletyn*, 1.
10. Kucherenko L.I., Mazur I.A., Shyshkina S.V. (2017) Theoretical study about L-arginine complexes formation with thiotriazolin. *Zaporozhskiyi medychniy journal*, no 1 (100), pp. 108–112.
11. Timanyuk V.A., Zhuvotova E.N. (2003) Biofizika [Biophysics]. *Charkov, Zoloty stranitsy*.
12. (2015) *State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality*. 2nd ed. Kharkov: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality, vol. 3, pp. 1126.
13. (2004) The United States Pharmacopoeia. 27 Ed. *The National Formulary 22*, Suppl. I. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2570 p.

Поступила/Received: 21.03.2019

Контакты/Contacts: hromylova.olga@gmail.com

Чувствительность биопленок *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* к действию нового комбинированного лекарственного средства в форме вагинальных суппозиториев

Susceptibility of *Staphylococcus Aureus* and *Candida Albicans* Biofilms to the New Combined Drug of Vaginal Suppositories

Резюме

Бактериальные клетки в составе биопленок характеризуются высоким уровнем патогенности, устойчивостью к защитным механизмам организма человека и резистентностью к антибиотикам и дезинфектантам. Биопленки снижают эффективность антимикробной химиотерапии и способствуют хронизации воспалительного процесса, их обнаруживают в 80–90% случаев хронических заболеваний. В эксперименте изучали антибиопленочное действие нового комбинированного лекарственного средства на *S. aureus*, *C. albicans* и микробные ассоциации. В работе исследовали вагинальные суппозитории (клотримазол, метронидазол, ибупрофен, витепсол). Способность исследуемых веществ влиять на пленкообразование бактерий и грибов исследовали на 1-суточных культурах микроорганизмов, используя полистироловые планшеты для иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре. Клотримазол в концентрации 100–400 мкг/мл подавлял формирование биопленки *C. albicans* на 92,2–93,7%, а метронидазол в концентрации 200 мкг/мл подавлял формирование биопленки *S. aureus* на 75,1%. В исследовании выявлена отчетливая антимикробная активность нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофена, по отношению к биопленкам *S. aureus* в концентрации 20 мкг/мл ингибирующий эффект составил 50,8%, при 40 мкг/мл и 80 мкг/мл – 76,7 и 72,3% соответственно. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что новый комбинированный препарат проявляет отчетливое ингибирующее действие на монокультуры аэробных и анаэробных бактерий, а также бактериально-грибковые ассоциации. Экспериментально доказано наличие антибиопленочной активности препарата в отношении золотистого стафилококка, дрожжеподобных грибов и микробных ассоциаций, состоящих из *S. aureus* и *C. albicans*.

Ключевые слова: биопленки, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, метронидазол, клотримазол, ибупрофен.

Abstract

Bacterial cells in the composition of biofilms are characterized by high levels of pathogenicity, resistance to protective mechanisms of the human body and resistance to antibiotics and disinfectants. Biofilms reduce the effectiveness of antimicrobial chemotherapy and promote the

chronization of the inflammatory process, they are found in 80–90% of cases of chronic diseases. In the experiment, the antibiotic effect of the new combined drug on *S. aureus*, *C. albicans* and microbial associations was studied. Vaginal suppositories (clotrimazole, metronidazole, ibuprofen, vitepsol) were investigated in this study. The ability of the test substances to influence the film formation of bacteria and fungi was investigated on 1-day cultures of microorganisms using polystyrene plates for immunoassay analysis. Measurement of optical density was carried out on a spectrophotometer. Clotrimazole at a concentration of 100–400 µg/ml suppressed the formation of *C. albicans* biofilms by 92.2–93.7%, and metronidazole at a concentration of 200 µg/ml suppressed the formation of biofilms *S. aureus* by 75.1%. The study revealed a distinct antimicrobial activity of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen, with respect to *S. aureus* biofilms at a concentration of 20 µg/ml, the inhibitory effect was 50.8%, at 40 µg/ml and 80 µg/ml – 76.7 and 72.3% respectively. The results of the conducted studies indicate that the new combined drug exhibits a distinct inhibitory effect on monocultures of aerobic and anaerobic bacteria, as well as bacterial-fungal associations. The presence of antibiotic activity of the preparation in relation to *S. aureus*, yeast-like fungi and microbial associations consisting of *S. aureus* and *C. albicans* has been experimentally proved.

Keywords: biofilms, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, metronidazole, clotrimazole, ibuprofen.

■ ВВЕДЕНИЕ

В течение длительного времени микроорганизмы рассматривались как планктонные клетки, с учетом чего проводилось большинство микробиологических исследований, в том числе установление активности антимикробных препаратов, определение спектра и механизма действия, а также разработаны тест-системы по определению чувствительности микроорганизмов к действию лекарственных средств. Согласно современным представлениям, основной формой существования микроорганизмов являются биопленки – структурно организованные микробные группировки, прикрепленные к абиотическому (импланты, катетеры) или биотическому (ткани макроорганизма) субстрату и окруженные биополимерным матриксом. Бактериальные клетки в составе биопленок характеризуются высоким уровнем патогенности, устойчивостью к защитным механизмам организма человека и резистентностью к антибиотикам и дезинфектантам [1–3]. Биопленки снижают эффективность антимикробной химиотерапии и способствуют хронизации воспалительного процесса, их обнаруживают в 80–90% случаев хронических заболеваний [4–6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния потенциального комбинированного лекарственного средства с противомикробной и противовоспалительной активностью в форме вагинальных суппозиториях на чувствительность биопленок *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали модельные образцы комбинированного лекарственного средства в форме вагинальных суппозиториях, в состав которых входили клотримазол, метронидазол, ибупрофен, витепсол.

Эксперименты проведены с использованием клинического штамма *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 222, чувствительного к действию азитромицина, амикацина и клиндамицина, умеренно чувствительного к эритромицину, резистентного к действию оксациллина, гентамицина, рифампицина и ципрофлоксацина, и *Candida albicans* (*C. albicans*) 1486, чувствительной к действию клотримазола, итраконазола и тербинафина, умеренно чувствительной к амфотерицину В, резистентной к действию флуконазола и кетоконазола.

Антибактериальное действие нового комбинированного лекарственного средства по отношению к планктонной форме *S. aureus* определяли методом серийных разведений и оценивали по показателям минимальной ингибирующей концентрации (МИК) [7]. Плотность инокулята составляла для бактерий – 10^5 КОЕ/мл, для дрожжеподобных грибов – 10^5 грибных элементов на 1 мл среды [8]. Эксперименты проведены с использованием бульона Мюллера – Хинтона.

Способность исследуемых веществ влиять на пленкообразование бактерий и грибов исследовали на 1-суточных культурах микроорганизмов, используя полистироловые планшеты для иммуноферментного анализа. Растворы исследуемых веществ вносили одновременно с суспензией бактерий. Плотность инокулята при исследовании пленкообразования составляла 10^7 КОЕ/мл питательной среды. После добавления веществ, планшеты выдерживали при температуре 37 °С в течение 24 ч. После окончания срока инкубации вносили 0,1%-ный раствор генцианвиолета на 15 мин., затем промывали лунки дистиллированной водой и осуществляли экстракцию красителя 96,0%-ным этанолом. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре для микропланшета «Absorbance Microplate Reader ELx800». Контролем служили культуры микроорганизмов, выращенные на тех же условиях, без добавления соединений и препаратов [9].

Антимикробное действие свечей исследовали согласно ГФУ [10]. Для установления антибактериального и антифунгального действия суппозитории растворяли в буферном растворе с натрия хлоридом и пептоном pH 7,0, предварительно подогретом до 37 °С (10 г препарата + 100 мл растворителя), и осуществляли последовательные десятикратные разведения для получения различных концентраций в растворах. Конечная концентрация клотримазола составляла 5000, 500 и 50 мкг/мл, метронидазола – 1250, 125 и 12,5 мкг/мл, ибупрофена – 1000, 100 и 10 мкг/мл.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программ Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для оценки результатов исследований и выявления различий использовали дисперсионный метод (ANOVA), критерий Ньюмена – Кейлса [11].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом этапности формирования биопленки и форм существования микроорганизмов мы исследовали антибиопленковое действие вагинальных суппозитория по отношению к планктонным микроорганизмам и биопленкам.

При исследовании антибиопленковой активности клотримазола и метронидазола учитывали концентрации этих веществ в готовой лекарственной форме – вагинальные суппозитории (клотримазол – 400 мг, метронидазол – 100 мг). Специфическую антимикробную активность клотримазола изучали в концентрациях 100, 200, 400 мкг/мл, метронидазола – 50, 100, 200 мкг/мл.

Поскольку спектр действия антимикробных препаратов по отношению к планктонным микроорганизмам не всегда соответствует такому относительно биопленок [12], а также учитывая отсутствие адгезивности *S. srogoenes* к абиотической поверхности тест-объектов, при определении антибиопленочной активности метронидазола изучали *S. aureus* и *S. albicans*.

Исследования показали, что клотримазол проявляет такую активность в отношении биопленок золотистого стафилококка в концентрациях 100–400 мкг/мл, что биопленка не образуется. Практически не образуется также и биопленка *S. albicans*, угнетение составляет 92,2–93,7% (рис. 1).

Данные рис. 2 свидетельствуют о выразительном антибиопленочном действии метронидазола по отношению к золотистому стафилококку. Действие антимикробного вещества является дозозависимым, максимальная ингибирующая активность наблюдается в концентрации 200 мкг/мл (75,1%). Снижение концентрации метронидазола до 50 мкг/мл хотя и сопровождается снижением активности (43,3%), но антимикробное вещество проявляет отчетливое антибиопленочное действие.

Составляющим вагинальных суппозиториях кроме антимикробных веществ является нестероидный противовоспалительный препарат ибупрофен, который, согласно литературе [13, 14], тоже может проявлять антимикробную активность, в частности антибиопленочную, а также способен усиливать специфическую активность антимикробных препаратов. В связи с этим мы оценивали активность ибупрофена

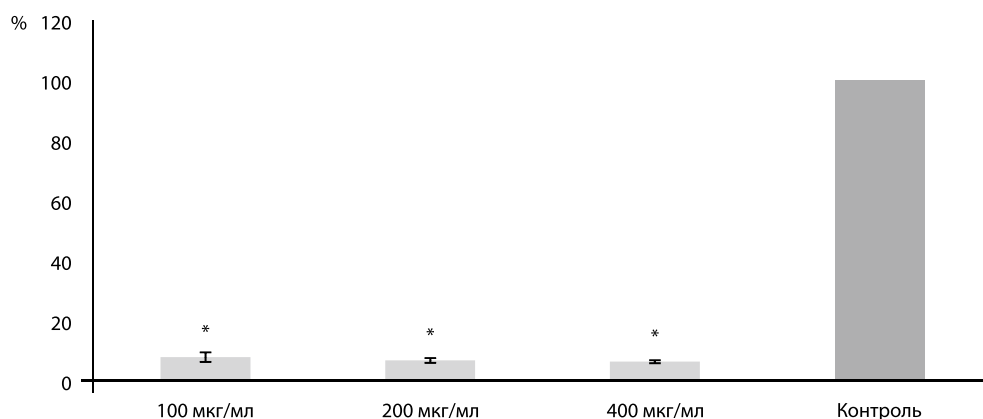


Рис. 1. Формирование биопленки *S. albicans* 1486 при воздействии клотримазола (% образованной биопленки)

Примечание: * различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

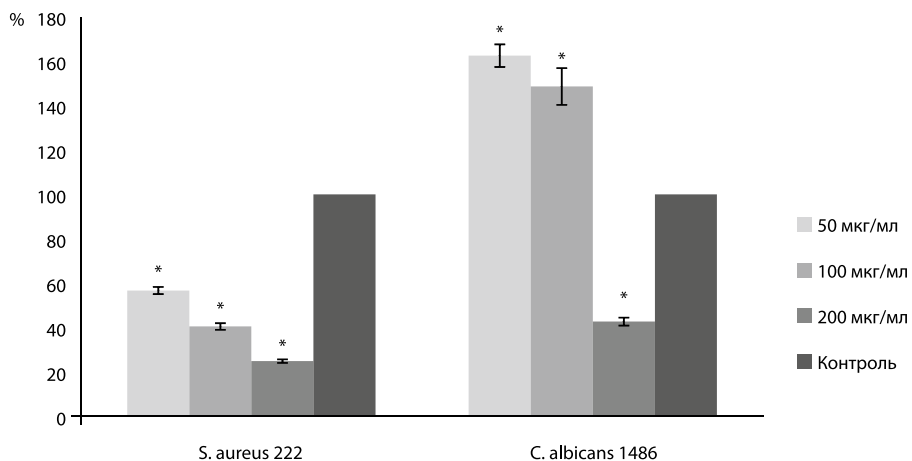


Рис. 2. Формирование биопленки *S. aureus* 222 и *C. albicans* 1486 при действии метронидазола (% образованной биопленки)

Примечание: * различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

относительно биопленок бактерий (*S. aureus*). Антибиопленочное действие ибупрофена изучали в диапазоне концентрации 20–80 мкг/мл.

Полученные данные приведены на рис. 3.

Проведенные исследования показали, что ибупрофену присуще выразительное ингибирующее антибиопленочное действие по отношению к золотистому стафилококку, степень угнетения которого зависит от концентрации указанного фармакологического агента. Так, при концентрации 20 мкг/мл ингибирующий эффект составляет 50,8%, при 40 мкг/мл и 80 мкг/мл – 76,7% и 72,3% соответственно.

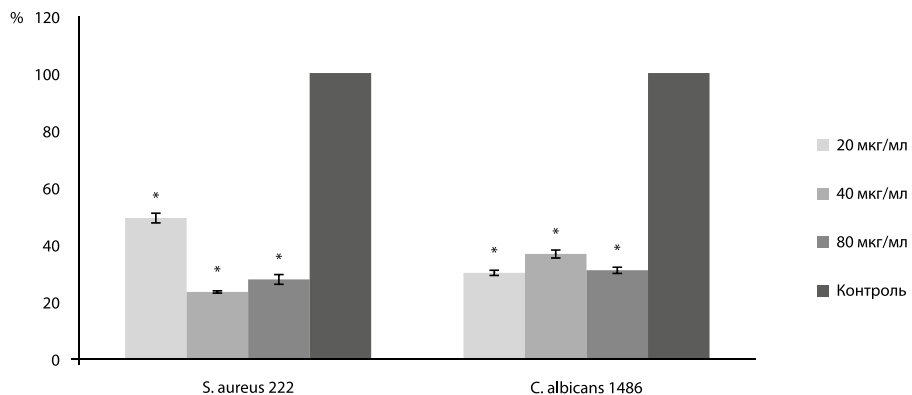


Рис. 3. Формирование биопленки *S. aureus* 222 и *C. albicans* 1486 при воздействии ибупрофена (% образованной биопленки)

Примечание: * различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о выразительной активности действующих веществ вагинальных суппозиторий по отношению к монокультурам планктонных аэробных грамположительных, облигатных анаэробных бактерий и дрожжеподобных грибов. Доказана также их активность в отношении биопленок, сформированных монокультурой бактерий или грибов.

Для выяснения возможного негативного влияния на специфическую антимикробную активность действующих веществ при их комбинированном применении проведено сравнение совместного ингибирующего эффекта составляющих препарата с действием отдельных веществ относительно биопленок, сформированных золотистым стафилококком и грибами рода *Candida*. Полученные результаты приведены на рис. 4.

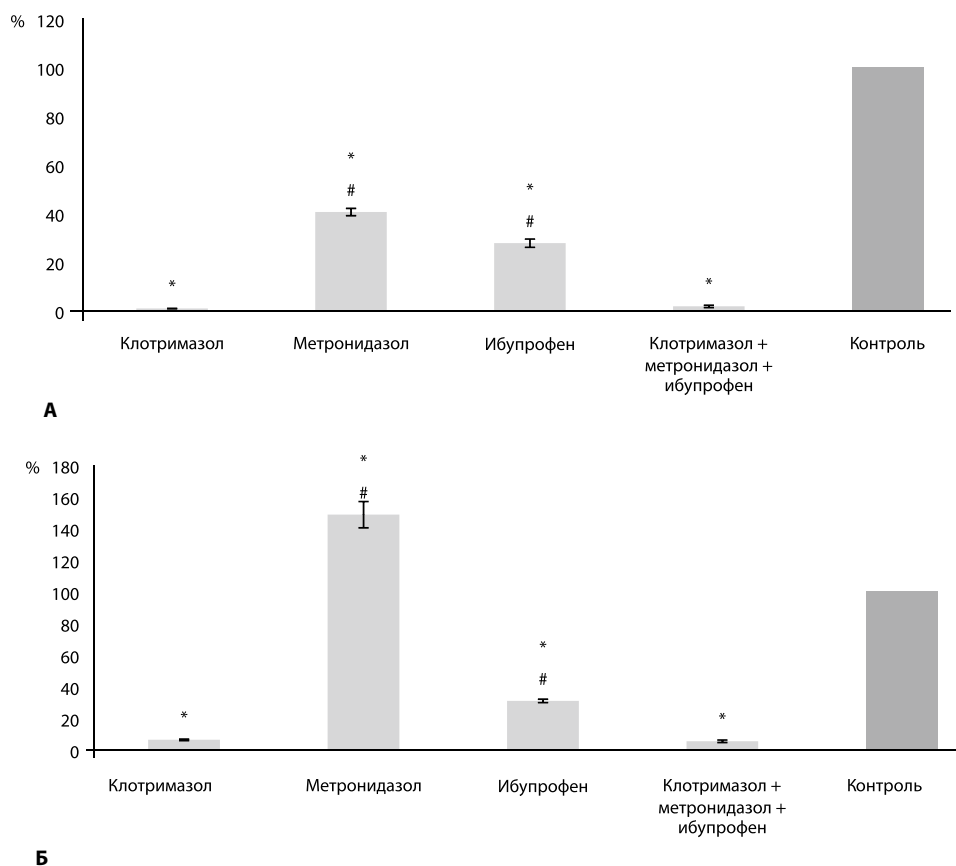


Рис. 4. Пленкообразование *S. aureus* 222 (А) и *C. albicans* 1486 (Б) при действии клотримазола, метронидазола, ибупрофена и их совместного применения (% образованной биопленки)

Примечания:

* различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$);

различия достоверны по сравнению с совместным применением клотримазола, метронидазола и ибупрофена ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют (рис. 4), что при взаимодействии активных компонентов суппозиториях не наблюдается снижение специфического антимикробного действия отдельных компонентов препарата. Установлено, что достоверных различий антимикробной активности клотримазола (400 мкг/мл) по отношению к биопленкам бактерий и грибов не обнаружено в сравнении с антибиопленочным действием веществ при их совместном применении – ингибирующий эффект по отношению к *S. aureus* 222 составляет 99,2% и 98,3%, а к *C. albicans* 1486 – 93,7% и 94,6% соответственно ($p < 0,05$). В дальнейших экспериментах определяли влияние вагинальных суппозиториях на пленкообразование бактерий, грибов и микробных ассоциаций.

Определение антибиопленочного действия суппозиториях проводили согласно [3]. Один суппозиторий растворяли в соотношении 10:100 в фосфатном буферном растворе с натрия хлоридом и пептоном (рН 7,0) и готовили последовательные десятикратные разведения препарата в соответствующей питательной среде. Конечная концентрация активного вещества клотримазола составила 5000, 500 и 50 мкг/мл с учетом разведения вагинальных суппозиториях.

Полученные данные о влиянии вагинальных суппозиториях на образование биопленки золотистого стафилококка приведены на рис. 5.

Результаты проведенных экспериментов показали (рис. 5), что исследуемый препарат дозозависимо угнетает пленкообразование *S. aureus* 222, ингибирующий эффект составляет 12,0–93,5%.

Выразительную активность суппозиториях проявляют и по отношению к биопленкам, сформированным дрожжеподобными грибами (рис. 6).

Данные рис. 6 показывают, что при условии влияния препарата биомасса биопленки значительно уменьшается и составляет 5,2–17,6% (степень ингибирования пленкообразования 82,4–94,8% в зависимости от концентрации).

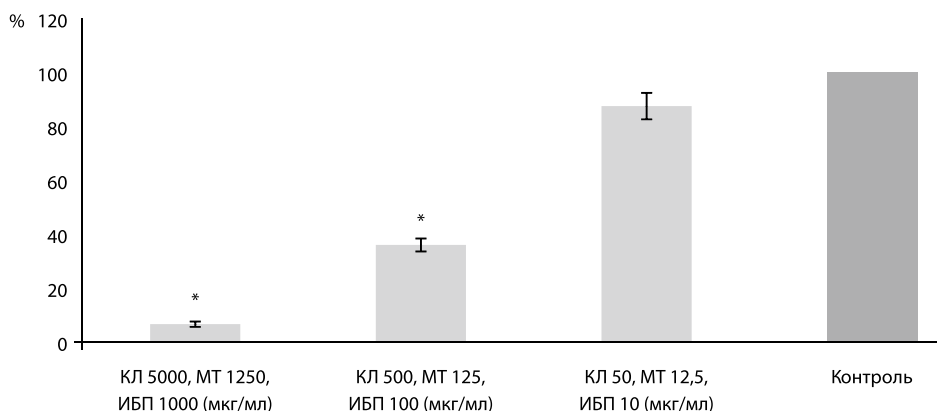


Рис. 5. Формирование биопленки *S. aureus* 222 при воздействии суппозиториях (% образованной биопленки)

Примечания:

КЛ – клотримазол, МТ – метронидазол, ИБП – ибупрофен;

* различия достоверны в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

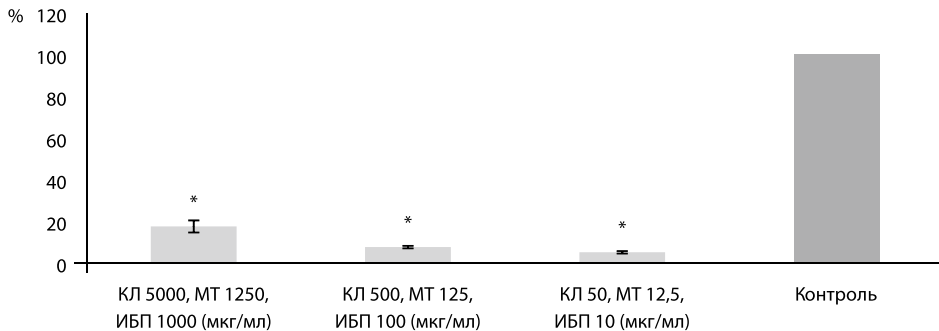


Рис. 6. Формирование биопленки *C. albicans* 1486 при воздействии суппозиториях (% образованной биопленки)

Примечания:

КЛ – клотримазол, МТ – метронидазол, ИБП – ибупрофен;

* различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что действующие вещества нового комбинированного препарата проявляют отчетливое ингибирующее действие по отношению к монокультурам аэробных и анаэробных бактерий, а также бактериально-грибковым ассоциациям. Клотримазол в концентрации 100–400 мкг/мл подавляет формирование биопленки *C. albicans* на 92,2–93,7%, а метронидазол в концентрации 200 мкг/мл подавляет формирование биопленки *S. aureus* на 75,1%.

В исследовании выявлена отчетливая антимикробная активность нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофена, по отношению к биопленкам *S. aureus* в концентрации 20 мкг/мл ингибирующий эффект составил 50,8%, при 40 мкг/мл и 80 мкг/мл – 76,7% и 72,3% соответственно.

Кроме того, экспериментально доказано наличие антибиопленочного действия комбинированного трехкомпонентного препарата в лекарственной форме вагинальных суппозиториях в отношении золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Tets V.V., Tets G.V. (2013) Mikrobnie bioplenkii problemi antibiotikoterapii [Microbial biofilms. Antibiotic therapy problems]. *Prakticheskaya pul'monologiya*, no 4, pp. 60–64.
2. Kuz'mich R.G., Makarova E.S., Tonko O.V. (2017) Bioplenka mikroorganizmov kak faktor formirovaniya rezistentnosti k antibiotikam [The biofilm of microorganisms as a factor in the formation of antibiotic resistance]. *Uchenie zapiski UO VGAVM*, no 2, pp. 76–80.
3. Shebotar' I.V., Mayanskii A.N., Konchakova E.D. (2012) Antibiotikorezistentnost' bioplyonochnih bakterii [Antibiotic resistance of biofilm bacteria]. *Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter.*, no 1, pp. 51–58.
4. Gostev V.V., Sidorenko S.V. (2010) Bakterial'nie bioplenki i infektsii [Bacterial biofilms and infections]. *Zhurnal infektologii*, vol. 2, no 3, pp. 4–15.

5. Eroshenko D.V. (2015) *Vliyanie faktorov vneshnei sredi na pervie etapi obrazovaniya bioplenok bakteriyami Staphylococcus epidermidis: dis. kand. biol. nauk: 03.02.03* [Influence of environmental factors on the first stages of the formation of biofilms of bacteria *Staphylococcus epidermidis*: the dissertation of the candidate of biological sciences: 03.02.03]. Perm', 137 p.
6. Tihomirov A.L., Kazenashev V.V., Sarsaniya S.I., Tuskaev K.S. (2017) Prebioticheskaya korektsiya pri bakterial'nom vaginoze [Prebiotic correction for bacterial vaginosis]. *Meditsinskii sovet*, no 2, pp. 66–68.
7. Semina N.A., Sidorenko S.V., Rezvan S.P. (2004) Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nim preparatam: Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.1890-04 [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: methodological guidelines MG 4.2. 1890-04]. *Klin. mikrobiol. i antimikrob. Himioterap.*, vol. 6, no 4, pp. 306–359.
8. Vrinchanu N.O., Burmaka O.V., Dronova M.L., Dudikova D.M., Suvorova Z. (2016) *Vivchennya spetsifichnoi aktivnosti antifungal'nih likars'kih zasobiv (metodichni rekomendatsii)* [Study of specific activity of antifungal drugs (the guideline)]. S. Kiiv: MOZ Ukraini, DP "Derzhavni ekspertinii tsentr MOZ Ukraini", 75 p. (in Ukrainian)
9. O'Toole G.A. (1999) Genetic approaches to study of biofilms. *Methods in enzymology*, vol. 310, pp. 91–109.
10. (2015) *Derzhavna Farmakopeya Ukraini 2-e vid.* [State Pharmacopoeia of Ukraine, second edition] Harkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrains'kii naukovii farmakopeinii tsentr yakosti likars'kih zasobiv", vol. 1, 1128 p. (in Ukrainian)
11. Halafyan A.A. (2007) *Statistica 6. Statisticheskii analiz danih* [Statistica 6. Statistical data analysis]. M.: Binom-Press, 512 p. (in Russian)
12. Richard J. Gillis., Barbara H. Iglewski (2004) Azithromycin retards *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *J. Clin Microbiol.*, no 12, pp. 5842–5845.
13. Obad J., Šušković J., Kos B. (2015) Antimicrobial activity of ibuprofen: new perspectives on an "Old" non-antibiotic drug. *Eur J. Pharm Sci.*, vol. 71, pp. 93–98.
14. Rešliński A., Dąbrowiecki S., Głowacka K. (2015) The impact of diclofenac and ibuprofen on biofilm formation on the surface of polypropylene mesh. *Hernia*, vol. 19, no 2, pp. 179–185.

Поступила/Received: 08.04.2019
Контакты/Contacts: lucy.on04@gmail.com

УДК 616.61-002.26

Комиссаров К.С.
Минский научно-практический центр хирургии, трансплантации и гематологии,
Минск, Беларусь

Komissarov K.
Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Эффективность глюкокортикостероидов в лечении IgA-нефропатии

Efficiency of Glucocorticosteroids
IgA-nephropathy Treatment

Резюме

Цель исследования: оценить основные показания, частоту назначения и эффективность глюкокортикостероидов (ГК) у пациентов с IgA-нефропатией (ИГАН) по результатам работы нефрологических отделений Минска.

Материалы и методы. Ретроспективно были изучены истории пациентов с гистологически верифицированным диагнозом ИГАН, которые наблюдались в 2015–2017 гг. Критериями включения из анализа были возраст пациента младше 18 лет, наличие менее 8 клубочков в почечном биоптате, вторичные формы гломерулонефрита. Состояние почечной функции оценивали по рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Морфологический диагноз оценивался согласно Оксфордской классификации MEST-C.

Результаты. За анализируемый период времени диагноз ИГАН был выставлен 91 пациенту, что составило 22,8% от общего числа выполненных нефробиопсий. Из них 18 (26,9%) пациентам были назначены ГК. Средний возраст пациентов был $35,4 \pm 12,6$ года, из них 66,7% мужчин. Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 10 (55,6%) пациентов. Основными показаниями для назначения ГК были: изолированный мочевого синдром – 10 (55,5%), нефритический синдром, который наблюдался у 6 (33,5 %) человек, нефротический синдром и острое почечное повреждение, наблюдаемые с одинаковой частотой – 5,5%. Гистологически у большинства пациентов отмечалась мезангиальная пролиферация (M1). Все пациенты получали метилированные аналоги преднизолона, которые назначались согласно трем режимам на период, не превышающий 8 месяцев. При этом 11 (61%) человек, которым были назначены ГК, достигли клинико-лабораторной ремиссии, а у 3 (17%) наблюдалась регрессия болезни. Лечение было неэффективным у 4 пациентов, при этом у 3 был нефритический синдром, а у 1 – изолированный мочевого синдром, у всех было отмечено снижение СКФ ниже 60 мл/минуту, протеинурия более 1 г/сутки. Характерной чертой гистологической картины, согласно MEST-C, было преобладание склеротических изменений над пролиферативными, у 2 пациентов тубулярная атрофия превышала 50%, и у всех был сегментарный склероз, тогда как мезангиальная пролиферация была у 2, а эндотелиальная у одного человека.

Заключение. По данным нашего исследования, ГК назначались четверти пациентам с ИГАН и они были эффективны у пациентов с изолированным мочевым синдромом, сохранной почечной функцией и имеющих M1, S1 и T0 в соответствии с MEST-C. Тяжелых побочных эффектов лечения не зафиксировано.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, лечение, глюкокортикостероиды, эффективность.

Abstract

The aim of the study was to estimate the main indication, frequency of prescribing and efficiency of glucocorticosteroids (GC) in patients with IgA-nephropathy (IgAN) according to results of work of nephrological units in Minsk.

Materials and Methods. Retrospectively there were studied histories of patients with histology verification of IgAN diagnosis, who were following up in 2015–2017 years. The excluding criteria were age less than 18 years, less than 8 glomerulus in kidney biopsy, secondary forms of this glomerulonephritis. Renal function was assessed by estimated glomerular filtration rate (GFR). Pathological diagnosis was estimated according to Oxford classification (MEST-C).

Results. For analyzing period of time diagnosis of IgAN was put 91 patients that it was 22.8% from total number of performed nephrobiopsies. From them 18 (26.9%) patients were prescribed GK. Mean age of the patients was 35.4 ± 12.6 years from them 66.7% male. Arterial hypertension was diagnosed in 10 (55.6%). The main indications for starting GC were isolated urine syndrome 10 (55.5%), then followed nephritic which was 6 (33.5%) people whereas nephrotic and acute kidney injury were in equal percent of cases 5.5%. Most patients had mesangial proliferation (M1) according to pathological evaluation. All of the patients took methylated analogues of prednisolone which were prescribed according to 3 regimes for period was up to 8 months. Wherein 11 (61%) people on GC achieved clinical laboratory remission, but in 3 (17%) had regression of the disease. The treatment was ineffective in 4 (22%) patients, 3 had nephritic syndrome but 1 – isolated urine syndrome. Initially all failed patients had GFR less 60 ml/min and proteinuria was more than 1 g/d. The main characteristic of histopathological picture according to MEST-C was domination of sclerotic changes over proliferative, in 2 patients there was tubular atrophy more than 50% and all had segmental sclerosis while there were mesangial proliferation in 2 and endothelial in 1 people.

Conclusions. According to our study GC was prescribed to one fourth of patients with IgAN and it was effective in isolated urine syndrome, preserved renal function and there were M1, S1 and T0 according to MEST-C. There were no severe adverse effects during course of GC treatment.

Keywords: IgA-nephropathy, treatment, glucocorticosteroids, efficiency.

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не существует единого унифицированного подхода в лечении IgA-нефропатии (ИГАН), или болезни Берже. В последнее время наиболее широкое распространение получило использование при ИГАН лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Тем не менее, назначение различных иммунодепрессантов имеет длительную историю и неоднозначные конечные результаты терапии. Впервые в 1991 г. К.Т. Woo в соавт. продемонстрировал терапевтический эффект комбинации циклофосамида, дипиридамола и варфарина при ИГАН [1]. Ряд рандомизированных исследований показал, что прием пациентами оральных кортикостероидов (главным образом преднизолона) снижает уровень протеинурии и способствует сохранению почечной функции [2, 3]. Однако, согласно данным К-И Chen и соавт. (2003), как кортикостероидная терапия, так и комбинация кортикостероидов с циклофосгамидом являются эффективными только у 62% пациентов с ИГАН, имеющих выраженные гистологические изменения и массивную протеинурию [4]. Следует отметить, что ИГАН часто рецидивирует после трансплантации почек на

фоне иммунотерапии, и до настоящего момента не было предложено ни одного иммуносупрессивного агента, способного эффективно противодействовать данному процессу.

Проведенные исследования не отвечают в полной мере на вопрос, когда пациенты должны принимать иммуносупрессивные/кортикостероидные препараты – в начале болезни, когда впервые выявлены изменения в анализах мочи, или при выраженных почечных изменениях, обнаруживаемых при нефробиопсии. Кроме этого, недостатками использования стероидной и/или цитостатической терапии является их высокая токсичность, вызывающая такие осложнения, как лейкопения, тромбоцитопения, развитие артериальной гипертензии, синдрома Кушинга, диспепсические расстройства и генерализация инфекции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту назначения, основные показания и эффективность использования глюкокортикостероидов (ГК) у пациентов с ИГАН по результатам работы нефрологических отделений Минска.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были изучены истории болезней, биопсийные заключения и амбулаторные карты пациентов с гистологически верифицированным диагнозом ИГАН, которые наблюдались в нефрологических отделениях Минска (1, 4 и 9-я ГКБ) и в Городском нефрологическом центре за период с 2015 по 2017 г.

Диагноз ИГАН устанавливался на основании гистологического исследования при выполнении стандартных гистохимических окрасок, а также ИФ-исследования для выявления иммуноглобулинов классов G, A, M, фибриногена, компонентов комплемента C3 и C1q, каппа- и лямбда-классов легких цепей (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Daco, Denmark). Интенсивность свечения определяли полуколичественно (от 0 до 3+, где 0 – отсутствие свечения, 1+ – минимальное свечение, 2+ – умеренное и 3+ – максимальное). Основным критерием постановки диагноза было наличие изолированного преимущественного гранулярного отложения в мезангии гломерул депозитов IgA с возможным менее интенсивным кодоминирующим свечением IgG и/или IgM, C3-компонентом комплемента. Морфологический диагноз включал оценку показателей мезангиальной гиперклеточности (M), эндотелиальной пролиферации (E), сегментарного склероза (S), тубулярной атрофии с интерстициальным фиброзом (T) и количества клубочков с клеточными и фиброзно-клеточными полулуниями (C) согласно дополненной Оксфордской классификации MEST-C [5].

Критериями исключения из дальнейшего анализа были: возраст пациента младше 18 лет, наличие менее 8 клубочков в почечном биоптате, вторичные формы гломерулонефрита в рамках системной красной волчанки, пурпуры Шенлейна – Геноха, хронических болезней печени, синдрома Альпорта, сахарного диабета и других аутоиммунных заболеваний.

Во время анализа изучались клинические данные, включавшие пол, возраст, семейный анамнез болезней почек, первые симптомы заболевания на момент выполнения чрескожной пункционной нефробиопсии

(НБ), длительность наблюдения за пациентом до выполнения гистологической верификации диагноза. Оценивались цифры систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, а также наличие артериальной гипертензии (АГ), при уровне АД 140/90 мм рт. ст. и выше, или необходимость назначения гипотензивной терапии. Проводился анализ лабораторных тестов: суточная протеинурия (ПУ); гематурия, измеренная как число эритроцитов (Эр) в поле зрения при большом увеличении микроскопа; сывороточный креатинин; уровень общего белка крови и мочевой кислоты. Состояние почечной функции оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

На основании полученных клинических и лабораторных данных у пациентов были выделены следующие нефрологические симптомы и синдромы:

- 1) макрогематурия (МАКРО) – рецидивирующие эпизоды макрогематурии после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей;
- 2) микрогематурия (МИКРО) – персистирующая эритроцитурия более 5 клеток в поле зрения при максимальном увеличении микроскопа;
- 3) изолированный мочевой синдром (ИМС) – бессимптомная протеинурия (содержание белка в суточной моче от 0,3 до 3,5 г) ± микрогематурия;
- 4) нефротический (НС) – ПУ выше 3,5 г/сутки и уровень белка крови ниже 60 г/л;
- 5) нефритический (НЕФР) – АГ, сочетающаяся с гематурией, умеренной ПУ, отеками и снижением почечной функции;
- 6) острое почечное повреждение (ОПП) – внезапное повышение уровня сывороточного креатинина более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем или снижение объема мочи до уровня олигоанурии в течение 48 часов;
- 7) хроническая болезнь почек (ХБП) – снижение СКФ ниже 60 мл/минуту на протяжении более чем 3 месяцев наблюдения.

Нефропротективный эффект проведенной ГК терапии разделялся на регрессию, ремиссию и прогрессию в зависимости от степени снижения ПУ и сохранности почечной функции. Под регрессией понималось снижение уровня теряемого белка с мочой меньше 300 мг/сутки и увеличение СКФ выше исходного уровня, тогда как ремиссией считалось снижение уровня ПУ ниже 1000 мг/сутки и стабильная почечная функция, а для прогрессии было характерно сохранение ПУ выше 1000 мг/сутки и снижение СКФ быстрее чем 0,1 мл/мин/1,73 м² в месяц [6].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA. Тест Колмогорова – Смирнова использовали для определения соответствия изучаемой выборки нормальному распределению изучаемого признака. Данные, имевшие нормальное распределение, представлены в виде средней величины и стандартного отклонения; непараметрические переменные – в виде медианы и 25, 75 перцентилей; категориальные переменные – в виде процентов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За анализируемый период времени в Минске диагноз ИГАН был гистопатологически верифицирован у 91 пациента, что составило 22,8%

от общего числа выполненных почечных биопсий. С учетом критериев включения для последующего анализа были отобраны 18 (26,9%) человек, которым были назначены ГК. Средний возраст пациентов был $35,4 \pm 12,6$ года, из них 66,7% мужчины. Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 10 (55,6%) человек (табл. 1).

Как видно из представленной табл. 1, у пациентов, получавших лечение ГК, имелся уровень ПУ выше 1 г/сутки, сохранная функция почек и цифры АД не превышали максимально рекомендуемых значений. Основным показанием для назначения ГК был ИМС – 10 (55,5%), затем следовал НЕФР, который наблюдался у 6 (33,5%) пациентов, тогда как НС и ОПП наблюдались в одинаковом проценте случаев – 5,5%.

С учетом Оксфордской гистопатологической классификации ИГАН пациенты распределялись по частоте встречаемости признака в следующем порядке (рис. 1).

Наиболее частой патологической картиной в группе получавших ГК была M1, затем более чем у 50% пациентов были отмечены S1 и T0, что, безусловно, соответствует современной тенденции назначения иммуносупрессивной терапии, которая используется при острых пролиферативных изменениях почечной ткани и невыраженном интерстициальном фиброзе и тубулярной атрофии. Основанием для этого

Таблица 1
Клинико-лабораторные показатели пациентов с ИГАН

САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ПУ, мг/сут	К-во Эр в поле зрения	Сыв. креатинин, мкмоль/л	СКФ, мл/мин
130 (120; 140)	80 (80; 90)	1350 (750; 2400)	12 (4; 50)	109 (91; 123)	71 (60; 85)

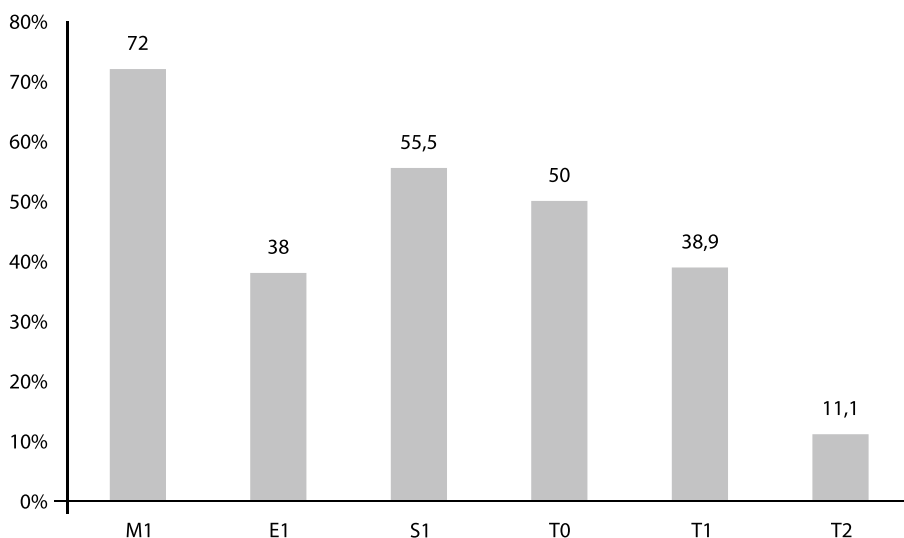


Рис. 1. Частота встречаемости различных гистопатологических признаков у пациентов с ИГАН, получавших ГК

послужило крупное европейское мультицентровое исследование VALIGA, включившее в себя 1147 пациентов, в котором было показано влияние мезангиальной пролиферации (M1) на скорость прогрессирования болезни независимо от исходной СКФ [7]. Исследователи выявили достоверный риск наступления комбинированного исхода (снижение СКФ на 50% от исходного уровня или наступление диализа), однако он касался в большей степени возрастной подгруппы младше 23 лет. Необходимо отметить, что клинические наблюдения эффективности иммуносупрессивного лечения пациентов с ИГАН и M1 чаще касались детского возраста и молодежи. Впервые благоприятный эффект назначения ГК с азатиоприном по сравнению с варфаринном и дезагрегантами в течение 2 лет у детей и подростков с диффузной мезангиальной пролиферацией был показан более 20 лет назад в Японии [8]. Последний метаанализ 4 крупных исследований (VALIGA, северо-американское, китайское и японское) подтвердил наблюдение, что скорость снижения СКФ у детей и пациентов молодого возраста с индексом M1 и минимальной ПУ (<1 г/сутки) соответствует скорости снижения в клинической группе со средневременной ПУ 2 г/сутки и выше, что согласно рекомендациям Международной инициативы по глобальному улучшению исходов лечения пациентов с хронической болезнью почек (KDIGO) является основанием для назначения иммуносупрессивной терапии [9, 10].

В свою очередь имеется ряд работ, которые показали влияние и эндотелиальной (E1) пролиферации на скорость прогрессирования болезни. По данным австралийского исследования, независимым признаком быстро прогрессирующего течения было наличие E1 у взрослых пациентов [11]. Китайскими исследователями на примере выполненных повторных нефробиопсий было показано исчезновение этого индекса после проведенной комбинированной иммуносупрессивной терапии. Аналогичные результаты были получены и европейскими учеными, которые использовали современный иммунодепрессант микофенолата мофетил у пациентов с ИГАН и E1 [12].

В различных центрах были использованы различные протоколы назначения ГК. Наше наблюдение показало, что в Минске в 100% случаев используются метилированные формы преднизолона, тогда как многие международные протоколы предполагают назначение преднизолона. Наш анализ позволил выделить следующие варианты назначения иммуносупрессии: внутрь в дозе 0,4 мг/кг в течение 2 месяцев с последующим снижением дозы в течение 4 месяцев; использование пульс-терапии в 1, 3 и 5-й месяцы терапии и назначения стероидов в дозе 0,4 мг/кг по альтернирующему режиму в течение 6 месяцев и использование максимальной дозы ГК 0,8 мг/кг, но не более 64 мг/сутки в течение месяца с последующим снижением дозы в течение 6–8 месяцев. Используемые режимы назначались сроком не более 8 месяцев, что соответствует международным рекомендациям.

Наибольшая эффективность назначения ГК за анализируемый период была у 11 (61%) человек, которые достигли клинико-лабораторной ремиссии, и у 3 (17%) наблюдалась регрессия болезни (рис. 2). Характерной чертой этих пациентов была умеренная ПУ 830 (450; 1540) мг/сутки, сохраненная функция почек 72 (50; 85) мл/мин,

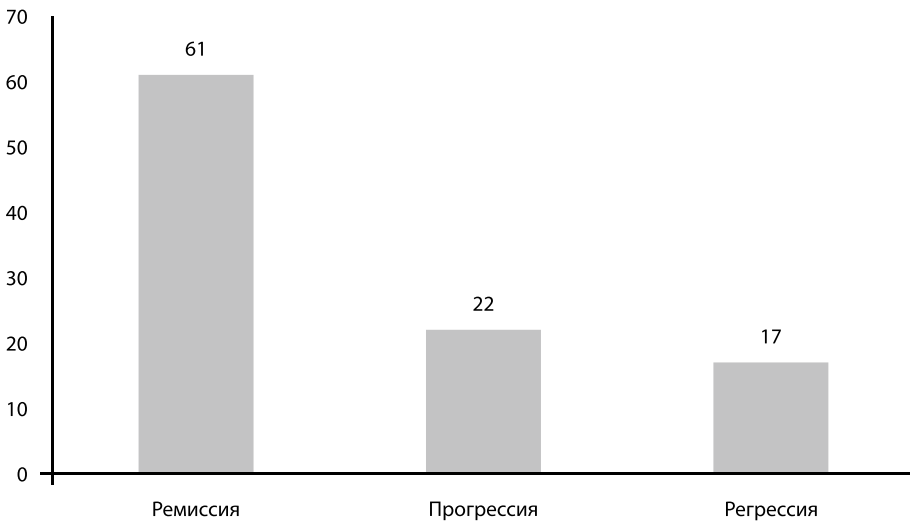


Рис. 2. Эффективность использования глюкокортикостероидов у пациентов с ИГАН

САД 135 (120; 140) мм рт. ст. и ДАД 85 (75; 90) мм рт. ст., при этом в 71% случаев у пациентов имелся ИМС.

Одной из задач вышеупомянутого исследования VALIGA была оценка эффективности назначения ГК с учетом имеющихся гистопатологических изменений. Для этого пациенты были разделены на 2 группы по 184 пациента, которые не отличались друг от друга по возрасту и полу, а также были сопоставимы по индексам Оксфордской классификации M1, S1, T1. В результате анализа были получены следующие результаты: назначение ГК пациентам с ПУ более 1 г/сутки, независимо от уровня исходной СКФ, обладало статистически достоверным нефропротективным эффектом по сравнению с изолированным назначением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Однако следует отметить, что главным ограничением этого исследования была ретроспективность анализа данных. Следующим важным европейским исследованием является STOP-IgAN, которое в отличие от предыдущего было проспективным и рандомизированным [13]. Оно в свою очередь показало отсутствие достоверного торможения скорости снижения СКФ у пациентов с ПУ в пределах 0,75–3,5 г/сутки и СКФ >30 мл/мин, которые получали комбинацию иАПФ и ГК, по сравнению с группой, получавшей только лекарственные средства, блокирующие РААС. С другой стороны, в группе активной терапии чаще отмечалось снижение ПУ ниже 1 г/сутки, как суррогатного признака наступления ремиссии, так и частота развития побочных эффектов, таких как активация оппортунистической инфекции и прогрессирование онкологических болезней, была выше, чем в контрольной группе. Необходимо отметить, что и это исследование было неидеальным, поскольку учитывало только клинические данные пациентов и не брало в расчет патологическую картину почечной ткани в начале лечения.

Возвращаясь к нашему исследованию, безусловно, клинический интерес представляют пациенты, у которых отсутствовал ответ на иммуносупрессивную терапию. Исходными синдромами до назначения ГК у них были нефритический (3 пациента) и изолированный мочевого синдром (1 человек), что проявлялось более высоким уровнем ПУ, несмотря на блокаду РААС 1504 (1060; 1540) мг, и сниженной почечной функцией 60 (30; 83) мл/минуту. За период наблюдения у 2 из 4 пациентов болезнь прогрессировала до начала почечно-заместительной терапии. Гистопатологическая картина у этой группы отличалась от пациентов, которые имели положительный эффект на фоне лечения ГК. В первую очередь это касается склеротических изменений в клубочке и интерстициальных признаков, характерные для острой воспалительной реакции в виде мезангиальной и эндотелиальной пролиферации, были отмечены лишь у 1 человека (табл. 2).

В настоящее время большой интерес у исследователей вызвал один из необратимых признаков Оксфордской классификации сегментарный склероз (S1), в частности его сочетания с подоцитопатиями, такими как гипертрофия подоцитов, наличие сегментарного склероза у канальцевого полюса клубочка (tip lesion), которые часто проявляются ПУ высокого уровня и быстрой скоростью снижения почечной функции без назначения ГК [14]. Принимая во внимание эти неблагоприятные клинические исходы, авторы Оксфордской классификации рассматривают возможность добавления вышеописанных патологических признаков как субиндексов к S1 [15]. Как видно из табл. 2, сегментарный склероз клубочка (S1) у наших пациентов был в равной степени распространен в обеих группах. Дополнительный анализ на наличие признаков подоцитопатии не показал существенных различий между группами, что потребует дальнейшего изучения и наблюдения.

Несколько лет назад классическая Оксфордская классификация была пересмотрена с добавлением еще одного из часто встречаемых гистопатологических признаков ИГАН – полулуний (С), которые, по данным последних исследований, могут встречаться у 30% пациентов [16]. Наблюдение за этой группой показало, что наступление комбинированного исхода, а именно снижение СКФ на 50% от исходного уровня или начало диализа, было более высоким у пациентов, не получавших иммуносупрессии. Тем не менее проведение иммуносупрессивной терапии у пациентов с наличием более 25% клеточных или фиброзно-клеточных полулуний до конца не предотвращает риск наступления терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), что требует

Таблица 2

Сравнительная характеристика гистопатологических признаков Оксфордской классификации (MEST) у пациентов с положительным и отрицательным ответом на лечение ГК

Критерии MEST-C	M1	E1	S1	Подоцитопатия	T0	T1	T2	C
ГК положительный эффект (n=14)	12	6	9	5	9	5	0	5
ГК отрицательный эффект (n=4)	1	1	4	2	0	2	2	0

проведения крупного мультицентрового контролируемого исследования для определения эффективного лекарственного средства у этой когорты пациентов. Распространенность этого гистопатологического признака у наших пациентов составила 38%, при этом он наблюдался в группах достигших ремиссии или полного регресса, тогда как полностью отсутствовал в группе с отрицательным эффектом на лечение ГК (табл. 2).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ использования различных вариантов лечения ИГАН в Минске за трехлетний период показал, что четверть пациентов получала глюкокортикостероидную терапию, при этом эффективность ее была отмечена в 83% случаев. На основании полученных и имеющихся данных литературы можно сделать заключение, что использование блокады РААС в настоящее время является первой линией терапии, которая позволяет достичь клинко-лабораторной ремиссии лишь у одной трети пациентов, не имеющих быстро прогрессирующего течения и ПУ выше 3 г/сутки. Лечение ГК можно рассмотреть в случае отсутствия эффекта от назначения иАПФ у пациентов с ПУ более 1 г/сутки, быстрым снижением СКФ, принимая во внимание гистопатологические изменения согласно Оксфордской классификации почечной ткани (индексы M1, E1 и/или S1 с наличием подоцитопатии и C1). При назначении иммуносупрессивного лечения необходимо помнить, что несмотря на свой эффект по снижению протеинурии, оно обладает тяжелыми системными побочными эффектами, что в некоторых случаях может привести к тяжелой инвалидизации пациентов. Таким образом, подход к терапии пациентов с ИГАН нуждается в индивидуализации с учетом особенностей не только мочевого синдрома, но и гистологических изменений.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Woo K.T., G.S. Lee G.S., Lau Y.K. (1991) Effects of triaple therapy in IgA nephritis: a follow-up study 5 years later. *Clin Nephrol*, vol. 36, no 2, pp. 60–66.
2. Lv J., Zhang H., Chen Y. (2009) Combination therapy of prednisolone and ACE inhibitor versus ACE inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, vol. 53, no 1, pp. 26–32.
3. Pozzi, C., Andrulli S., Del VL. (2004) Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, vol. 15, no 1, pp. 157–163.
4. Chen, K-J., Cheng Ch-H, Wu M-I. (2003) Effect of corticosteroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy patients with heavy proteinuria and/or moderate-severe pathological changes. *J Chin Med Assoc*, vol. 66, no 5, pp. 263–270.
5. Trimarchi H., Barratt J., Catttran D.C. (2017) Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*, vol. 91, no 5, pp. 1014–1021.
6. Cortinovis M., Ruggenti P., Remuzzi G. (2016) Progression, Remission and regression of chronic renal disease. *Nephron*, vol. 134, no 1, pp. 20–24.

7. Coppo R., Troyanov S., Bellur S. (2014) VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group: Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*, vol. 86, no 4, pp. 828–836.
8. Yoshikawa N., Ito H., Sakai T. (1999) A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol*, vol. 10, no 1, pp. 101–109.
9. Barbour S.J., Espino-Hernandez G., Reich H.N. (2016) Oxford Derivation, North American Validation and VALIGA Consortia: The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int*, vol. 89, no 1, pp. 167–175.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Immunoglobulin A nephropathy. (2012) *Kidney Int Suppl*, vol. 2, no 2, pp. 139–274.
11. Chakera A., MacEwen C., Bellur S.S. (2016) Prognostic value of endocapillary hypercellularity in IgA nephropathy patients with no immunosuppression. *J Nephrol*, vol. 29, no 3, pp. 367–375.
12. Beckwith H., Medjeral-Thomas N., Galliford J. (2017) Mycophenolate mofetil therapy in immunoglobulin A nephropathy: histological changes after treatment. *Nephrol Dial Transplant*, vol. 32, suppl. 1, pp. 123–128.
13. Rauen T., Eitner F., Fitzner C. (2015) STOP-IgAN Investigators: Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med*, vol. 373, no 23, pp. 2225–2236.
14. Bellur S.S., Lepeyre F., Vorobyeva O. (2017) International IgA Nephropathy Working Group: Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney Int*, vol. 91, no 1, pp. 235–243.
15. Trimarchi H., Barratt J., Cattran D.C. (2017) IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants: Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*, vol. 91, no 5, pp. 1014–1021.
16. Haas M., Verhave J.C., Liu Z.H. (2017) A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, vol. 28, no 2, pp. 691–701.

Поступила/Received: 27.08.2019
Контакты/Contacts: kirill_ka@tut.by

УДК 616.65-002-036.12:616.69-008.14-08

Симченко Н.И.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Simchenko N.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Хронический простатит как причина эректильной дисфункции. Фенотипирование и органотропная терапия

Chronic Prostatitis as a Cause of Erectile Dysfunction.
Phenotyping and Organotropic Therapy

Резюме

Хронический простатит (ХП) и синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – самые распространенные урологические диагнозы у мужчин моложе 50 лет. Кроме болевого синдрома не менее значимыми для пациентов являются сексуальные нарушения, которые значительно снижают качество их жизни. Коррекция эректильной дисфункции (ЭД) при хроническом простатите требует продолжительного времени и, соответственно, должна быть не только эффективной, но и безопасной. Решить эту проблему помогают препараты биологического происхождения и фенотипирование пациентов для подбора терапии. Основной задачей в лечении хронического простатита является восстановление функции предстательной железы. В лечении данной группы пациентов целесообразно использовать препараты, обладающие тропностью к предстательной железе, имеющие комплексное действие и являющиеся максимально безопасными.

Безопасность и эффективность природных препаратов во многом зависят от их качества. Учитывая, что для ХП характерна многофакторность, целесообразно проводить фенотипирование пациентов по классификации UPOINT для подбора терапии. Выявлена высокая корреляция между ХП/СХТБ и ЭД (соотношение шансов 3:1). Определено статистически значимое снижение суммарного балла МИЭФ-5. Мы, как и ряд исследователей, считаем, что в связи с многофакторностью ХП/СХТБ пациентов вначале необходимо фенотипировать по классификации UPOINT, а потом подобрать мультимодальную терапию в зависимости от преобладания того или иного домена.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, эректильная дисфункция, фенотипирование.

Abstract

Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome is the most common urological diagnosis in men younger than 50 years. In addition to pain, no less significant for patients are sexual disorders, which significantly reduce their quality of life. Correction of erectile dysfunction in chronic prostatitis requires a long time and, accordingly, must be not only effective, but also safe. Preparations of a biological origin and phenotyping of patients for the selection of therapy help

to solve this problem. The safety and efficacy of natural products largely depends on their quality. Given that CP is multifactorial, it is advisable to carry out phenotyping of patients according to the UPOINT classification to select therapy. A high correlation was found between CP/SCTB and ED (odds ratio 3:1). A statistically significant decrease in the total score of ICEF-5 was determined. We, like a number of researchers, believe that due to the multifactorial nature of CP/SCTB, patients must first be phenotyped according to the UPOINT classification, and then multimodal therapy should be selected depending on the predominance of a particular domain.

Keywords: chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, erectile dysfunction, phenotyping.

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит (ХП) и синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – самые распространенные урологические диагнозы у мужчин моложе 50 лет и занимают третье место по распространенности среди урологических диагнозов у мужчин старше 50 лет [2, 3, 5].

Кроме болей, преобладающих в клинической картине, не менее значимыми для пациентов являются сексуальные нарушения, которые еще больше ухудшают качество их жизни [6].

До 72% [7, 8] пациентов с СХТБ/ХП имеют сексуальную дисфункцию, включающую в себя частичное или полное нарушение эрекции (ЭД), снижение полового влечения, боль при эякуляции, во время или после коитуса, преждевременную эякуляцию (ПЭ) и снижение сексуального удовлетворения [10].

Исследования последних лет выявили ЭД в 0,6–48,3% случаев у данной категории пациентов и ПЭ в 26,2–77,3% наблюдений [2, 11].

Нередко сексуальная дисфункция неорганической этиологии расценивается как психогенная сексуальная дисфункция, возникающая вследствие психологических (стрессорных) механизмов, тогда как депрессия зачастую является эндогенным заболеванием и сексуальные нарушения, возникающие в ее рамках, относятся к психопатологическим расстройствам [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние фенотипирования пациентов с хроническим простатитом и эректильной дисфункцией и возможность использования органотропной терапии этой категорией больных в соответствии с полученными результатами лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение группы пациентов (20 человек) в возрасте от 30 до 50 лет, страдающих хроническим простатитом в течение 5–10 лет. В группу включались пациенты с абактериальным

Таблица 1
ЭД в баллах по шкале МИЭФ

	Группа (n=20)	P
МИЭФ, баллы / IIEF, balls	18	0,3

Таблица 2
Симптомы сексуальной дисфункции

Симптом сексуальной дисфункции / Symptom of sexual dysfunction	Группа (n=20)	P
Эректильная дисфункция / Erectile dysfunction	20 (100%)	0,3
Нарушение оргазма / Violation of the orgasmic function	1 (0,5%)	0,3
Боль при эякуляции / Pain during ejaculation	2 (1%)	0,5
Снижение либидо / Decreased libido	13 (65%)	0,5
Преждевременная эякуляция / Premature Ejaculation	5 (25%)	0,5
Неудовлетворенность половым актом / Dissatisfaction with sexual intercourse	19 (95%)	0,5

простатитом или с простатитом вне обострения (согласно анализу секрета простаты и данных УЗИ). Все пациенты предъявляли жалобы, связанные с нарушением сексуальной функции (табл. 1).

Отсутствие оргазма при эякуляции (в 20% коитусов) выявлено у 0,5% (1 чел.), $p \leq 0,3$. Преждевременная эякуляция выявлена у 25% (5 человек). При этом преждевременная эякуляция являлась вторичной на фоне ХП, $p \leq 0,3$. Неудовлетворенность половым актом в целом отмечена у 95% всех пациентов (19 человек) (табл. 2).

Жалобы на боли при эякуляции предъявляли 2% (1 человек), $p \leq 0,5$. Выраженность боли при эякуляции составляла 2–3 балла из 10 по аналоговой шкале боли и по продолжительности – от 1 до 5 минут во время полового акта и 5–10 минут после полового акта.

При оценке по Шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory) у всех пациентов отмечено легкое расстройство (14–15 баллов по шкале Бека). Опросник выдавался на руки пациенту и заполнялся им самостоятельно. Основной задачей в лечении хронического простатита является восстановление функции предстательной железы. В лечении данной группы пациентов целесообразно использовать препараты, обладающие тропностью к предстательной железе, имеющие комплексное действие и являющиеся максимально безопасными.

Безопасность и эффективность природных препаратов во многом зависят от их качества. В связи с популярностью растительных препаратов в последней резолюции Всемирная ассамблея здравоохранения по традиционной медицине обратилась к Всемирной организации здравоохранения с просьбой предоставить техническую поддержку для развития методов контроля и обеспечения качества, эффективности и безопасности продукции, после чего было разработано руководство GMP [12].

Обстоятельный литературный обзор на русском языке, посвященный фитопрепаратам, используемым при ЭД, был представлен в 2017 г. [14].

Проблемы питания и экологии приводят к нарушению образования коферментов, энзимов и прогормонов. На репродуктивную сферу также влияют гормоноподобные ксенобиотики [1]. Фитобиохимический взгляд на проблему изменений в предстательной железе с

сопутствующей ЭД дал направление к формированию новой парадигмы лечения – фармаконутритивной терапии [4,12].

В основе терапии наших пациентов мы использовали следующую схему лечения:

1. Свечи с экстрактом простаты животных (простатилен, витапрост и т. п.) ректально по 1 свече в день в течение 20 дней. Препарат содержит вытяжку из предстательной железы крупного рогатого скота. Ректальный способ введения имеет явное преимущество, поскольку в нем принимают участие те же механизмы, что и при всасывании из других отделов ЖКТ, но при ректальном применении препарат попадает в системный кровоток, минуя печень (отсутствует эффект «первого прохождения»), что повышает его биодоступность.
2. Растительный сбалансированный комплекс, применяемый в качестве биологически активной добавки к пище для мужчин, источник флавоноидов, сапонинов, дубильных веществ по 2 капсулы вечером в течение 1 месяца. В состав препарата входит корень кариссы, оказывающий тонизирующее действие на организм, стимулирующий сексуальность; Вироза секуринеге – блокирует зоны мозга, ответственные за чувство страха, восстанавливает эрекцию, снижает последствия психологической сексуальной травмы; Гетероморфа – используется для пролонгирования полового акта и предупреждает преждевременное семяизвержение; Вельвичия триумфетта – улучшает кровоток в половом члене, обеспечивая эрекцию; Озороа – регулирует венозный кровоток; Мундулея – способствует восстановлению после полового акта; Элефанториза – улучшает качество эякулята, повышает его объем и восстанавливает фертильность.

Таблица 3
Фенотипирование пациентов с ХП и ЭД по классификации UPOINT и подбор вариантов терапии

Домен UPOINT	Терапия
U – urinary учащенное мочеиспускание, затрудненное мочеиспускание, позывы	Свечи с экстрактом простаты животных
P – psychosocial депрессия, беспокойство, ослабление механизмов адаптации	Лечение психотерапевтом, растительный комплекс, источник флавоноидов, сапонинов, дубильных веществ для улучшения потенции и снятия стресса
O – organ specific пальпация простаты усиливает проявления болезни	Свечи с экстрактом простаты животных
I – infection эпизоды инфекции мочевых путей	Свечи с экстрактом простаты животных
N – neurologic/systemic нейропатическая тазовая боль и связанный с нею синдром раздраженного кишечника, миалгии	Растительный комплекс, источник флавоноидов, сапонинов, дубильных веществ для улучшения потенции и снятия стресса
T – tenderness of muscles болезненность и спазм промежности или мышц тазового дна	Физиотерапия, массаж

Таблица 4
Значения международного индекса эректильной функции у пациентов с хроническим простатитом до и после лечения

Степень тяжести эректильной дисфункции	Число пациентов, абс. (%)	Индекс (M±m), баллы		
		до лечения n=20	после лечения n=20	p
Легкая	9 (45)	17,1±2,2	24,7±1,1	<0,05
Средняя	8 (40)	13,2±1,5	20,4±2,1	<0,05
Значительная	3 (15)	7,1±1,6	15,6±1,5	<0,05

Таким образом, сочетание этих двух препаратов делает возможным выполнение основных задач по лечению данной группы пациентов: восстановление функции предстательной железы и коррекция ЭД.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что для ХП характерна многофакторность, для подбора терапии целесообразно проводить фенотипирование пациентов по классификации UPOINT (U (Urinary) – у 16%; P (Psychosocial) – у 75%; O (Organ specific) – у 75–80%, I (Infection) – у 5%, N (Neurologic/Systemic) – у 45%, T (Tenderness) – у 75%). По анкете CPSI (индекс симптомов хронического простатита), в среднем, домен боли был 4,1 балла, домен дизурии – 2,3 балла, домен эректильной функции – 9,1 балла, домен удовлетворенности половым актом 9,5 балла, домен качества жизни – 9,6 балла и общий балл – 34,6. Подбор вариантов лечения в зависимости от результатов фенотипирования представлен в табл. 3.

После проведенного курса лечения мы оценили значение международного индекса эректильной функции.

После лечения у пациентов отмечено снижение выраженности общей симптоматики на 10 баллов, со снижением оценки психологического и сексологического компонентов шкалы (табл. 4). Изменения в сексуальной сфере подтверждены при использовании опросника МИЭФ-5. Выявлена высокая корреляция между ХП/СХТБ и ЭД (соотношение шансов 3:1). Определяется статистически значимое снижение суммарного балла МИЭФ-5:

- 21–25 баллов – эректильная дисфункция отсутствует;
- 16–20 баллов – эректильная дисфункция легкой степени;
- 11–15 баллов – эректильная дисфункция умеренной степени;
- 0–10 баллов – выраженная эректильная дисфункция.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический простатит способствует нарушению сексуальной функции у пациентов репродуктивного возраста и снижает качество их жизни. Коррекция сексуальных нарушений требует длительного времени и многовекторного подхода. Многие пациенты стесняются обращаться с этими проблемами к психотерапевтам и сексологам, и далеко не всегда эта помощь доступна. Таким образом, решение этих проблем

нередко остается за врачами-урологами. Включение в комплексное лечение данной группы пациентов эффективных и безопасных препаратов биологического происхождения, патогенетический подход к терапии улучшают результаты лечения и качество жизни пациентов. Мы, как и ряд исследователей, считаем, что в связи с многофакторностью ХП/СХТБ вначале необходимо фенотипировать пациентов по классификации UPOINT, а потом подобрать мультимодальную терапию в зависимости от преобладания того или иного домена.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническим простатитом вне обострения, хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли в сочетании с эректильной дисфункцией целесообразно проводить патогенетическую терапию препаратами биологического происхождения, имеющими высокий уровень эффективности и безопасности.
2. Препараты биологического происхождения (свечи с экстрактом простаты животных, растительный комплекс, источник флавоноидов, сапонинов, дубильных веществ для улучшения потенции и снятия стресса) могут быть назначены как самостоятельно, так и в составе комплексной терапии.
3. Целесообразно до начала терапии фенотипировать пациентов с ХП/СХТБ/ЭД по классификации UPOINT для подбора мультимодальной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bat'ko A.B., Tagirov T.N., Idrisov S.H.N. (2016) Vozmozhnosti primeneniya rastitel'nih preparatov v steroidogeneze u muzhchin s gipogonadizmom [Possibilities of using herbal preparations in steroidogenesis in men with hypogonadism]. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*, vol. 17(2), pp. 112–8.
2. Pushkar' D.Yu., Kamalov A.A., Al'-Shukri S.H. (2012) Analiz rezul'tatov epidemiologicheskogo issledovaniya rasprostranennosti erektil'noi disfunktsii v Rossiiskoi Federatsii [Analysis of the results of an epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation]. *Urologiya*, vol. 6, pp. 5–9.
3. Rasner P.I., Pushkar' D.Yu. (2014) Erekt'il'naya disfunktsiya – raznie resheniya odnoi problemi ili razmishleniya na zadannuyu temu [Erectile dysfunction - different solutions to one problem or reflection on a given topic]. *Meditsinskii sovet*, vol. 19, pp. 64–71. doi: 10.21518/2079-701X-2014-19-64-71
4. Hadzhieva B.R. (2017) Klinicheskaya otsenka vliyaniya osnovnih fitopreparatov na erektil'nuyu funktsiyu s pozitsii dokazatel'noi meditsini [Clinical assessment of the influence of basic herbal remedies on erectile function from the perspective of evidence-based medicine]. *Consilium Medicum*, vol. 19(7), pp. 86–8.
5. Zhang R., Sutcliffe S., Giovannucci E., Willett W.C., Platz E.A., Rosner B.A., Dimitrakoff J.D., Wu K. (2015) Lifestyle and Risk of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in a Cohort of United States Male Health Professionals. *J. Urol.*, vol. 194(5), pp. 1295–300. doi: 10.1016/j.juro.2015.05.100
6. Zhang R., Chomistek A.K., Dimitrakoff J.D., Giovannucci E.L., Willett W.C., Rosner B.A., Wu K. (2015) Physical activity and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Med Sci Sports Exerc.*, vol. 47(4), pp. 757–64. doi: 10.1249/MSS.0000000000000472

7. Zhao Y.Y., Xu D.L., Zhao F.J., Han B.M., Shao Y., Zhao W., Xia S.J. (2014) Redundant prepuce increases the odds of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Asian J. Androl.*, vol. 16(5), pp. 774–7. doi: 10.4103/1008-682X.131706
8. Bresler M.L., Motrich R.D., Sanchez L.R., Rivero V.E. (2017) Chronic Pelvic Pain Development and Prostate Inflammation in Strains of Mice With Different Susceptibility to Experimental Autoimmune Prostatitis. *Prostate.*, vol. 77(1), pp. 94–104. doi: 10.1002/pros.23252
9. Lee J.H., Lee S.W. (2016) Testosterone and Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Propensity Score Matched Analysis. *J. Sex Med.*, vol. 13(7), pp. 1047–55. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.04.070
10. Shoskes D.A., Altemus J., Polackwich A.S., Tucky B., Wang H., Eng C. (2016) The Urinary Microbiome Differs Significantly Between Patients With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls as Well as Between Patients With Different Clinical Phenotypes. *Urology.*, vol. 92, pp. 26–32. doi: 10.1016/j.urology.2016.02.043
11. Chen C.Q., Yi Q.T., Chen C.H., Gong M. (2016) Effect of Interventions for Premature Ejaculation in the Treatment of Chronic Prostatitis with Secondary Premature Ejaculation. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*, vol. 38(4), pp. 393–8. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.04.005
12. (2006) *World Health Organization monographs. Updated supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicine.* Geneva: WHO, 357 p.

Поступила/Received: 09.08.2019

Контакты/Contacts: natali_sim@mail.ru

Содержание неорганических элементов и минеральных токсикантов в траве кипрея узколистного

Content of Inorganic Mineral Elements and Toxicants in *Epilobium Angustifolium*

Резюме

Изучены элементный состав и содержание минеральных токсикантов в различных образцах травы кипрея узколистного. Установлено наличие в сырье эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов: наибольшее количество составляют калий (37,4%), кальций (9,7%), магний (4,14%) и фосфор (3,89%).

Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой было изучено содержание Zn, Cu и Cr в образцах травы кипрея узколистного, заготовленных в различных областях Республики Беларусь. Установлено высокое содержание цинка – $28,95 \pm 0,025$ мг/кг. Содержание ртути в образцах травы кипрея узколистного определялось методом беспламенной атомно-абсорбционной спектроскопии. Измерение удельной активности ^{137}Cs производили методом регистрации гамма-излучений сцинтилляционным блоком детектирования. Было установлено, что трава кипрея узколистного, заготовленная в различных областях Республики Беларусь, соответствует всем требованиям нормативной документации по показателям содержания токсических элементов (свинец, кадмий, мышьяк, ртуть) и радионуклидов.

Ключевые слова: кипрей узколистный, элементный состав, радионуклиды, токсические элементы.

Abstract

The elemental composition and mineral content of toxicants in the different samples of the herb *Epilobium angustifolium* were studied. The presence of essential and conditionally essential micro- and macronutrients in raw materials was established: the largest amount is potassium (37.4%), calcium (9.7%), magnesium (4.14%) and phosphorus (3.89%).

By the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma the content of Zn, Cu and Cr in the samples of *Epilobium angustifolium*, harvested in different regions of the Republic of Belarus, was studied. It was established that zinc is the most common element – 28.95 ± 0.025 mg/kg.

The mercury content in the grass samples of *Epilobium angustifolium* was determined by flameless atomic absorption spectrometry. The specific activity of ^{137}Cs was measured by gamma radiation detection method by scintillation detection unit. It was found that the herb of *Epilobium*

angustifolium, harvested in various regions of the Republic of Belarus, meets all the requirements of regulatory documents on the content of toxic elements (lead, cadmium, arsenic, mercury) and radionuclides.

Keywords: epilobium angustifolium, elemental composition, radionuclides, toxic elements.

■ ВВЕДЕНИЕ

Накопление биологически активных соединений в растениях зависит от многих природно-климатических факторов, среди которых важную роль играют микроэлементы, являющиеся активаторами или ингибиторами процессов роста, развития и регуляции продуктивности растений. Микроэлементы способствуют продуцированию в растениях биологически активных веществ: витаминов, флавоноидов, танинов и других фармакологически активных соединений [1, 2].

Поступление необходимого количества микроэлементов является одним из важнейших и обязательных условий нормального функционирования организма человека [3]. Выделяют эссенциальные элементы: железо (Fe), медь (Cu), калий (K), магний (Mg), йод (I), цинк (Zn), кобальт (Co), хром (Cr), молибден (Mo), селен (Se), марганец (Mn); и условно-эссенциальные микронутриенты: бор (B), бром (Br), фтор (F), литий (Li), никель (Ni), кремний (Si), ванадий (V) [4]. Основными функциями микроэлементов является участие в образовании тканей и поддержании постоянства осмотического давления, ионного и кислотно-основного равновесия. Микроэлементы входят в состав ферментов, гормонов, витаминов и биологически активных веществ в качестве комплексообразователей, активаторов или катализаторов [3, 5].

Постоянное воздействие техногенного загрязнения на лекарственные растения обуславливает накопление различного рода токсикантов в частях растений, используемых в качестве лекарственного растительного сырья. Эти вредные соединения, особенно ряд тяжелых металлов (ТМ), переходят из сырья в лекарственные формы, а затем поступают в организм человека [2].

Наиболее общеприменимыми формами использования лекарственных растений являются водные извлечения: настои, отвары, чаи. Как правило, в них переходит лишь небольшая доля металлов (хотя в некоторых случаях от 50% до 90%) [6]. Но это не является предпосылкой для снижения контроля качества растительного сырья, что необходимо учитывать при его стандартизации, особенно в условиях постчернобыльской Беларуси.

Перспективным объектом исследования в качестве источника микроэлементов является кипрей узколистный (*Epilobium angustifolium* L.), или иван-чай. Несмотря на то что трава иван-чая активно используется в народной медицине, а также в составе биологически активных добавок, отсутствуют данные по стандартизации данного вида растительного сырья.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение элементного состава, содержания тяжелых металлов, ртути, мышьяка и радионуклидов в различных образцах травы кипрея узколистного.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилась трава кипрея узколистного, заготовленная в 2016–2017 гг. в Минской, Могилевской, Брестской, Гомельской, Витебской областях. Сушка сырья проводилась воздушно-теневым способом.

Для изучения элементного состава производилось озоление образцов в муфельной печи при температуре 600 °С в течение 1 часа. Далее использовали метод сканирующей электронной микроскопии с электронно-зондовым химическим анализом (сканирующий электронный микроскоп JSM-5610LV с системой химического анализа JED-2201, JEOL, Япония).

Пробоподготовка образцов травы кипрея узколистного для исследования содержания тяжелых металлов и измерения удельной активности ^{137}Cs проводилась в соответствии с инструкцией 4.1.10-14-5-2006 «Методика автоклавной пробоподготовки продовольственного сырья, пищевых продуктов, биологических материалов, косметической продукции, почвы, отходов производства и потребления для определения содержания в них токсичных и минеральных элементов», утвержденной постановлением Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь № 18 от 17.02.2006 г.

Определение содержания тяжелых металлов производилось методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (атомно-эмиссионный спектрометр Horiba JU 2000) [7].

Содержание ртути в образцах травы кипрея узколистного определялось методом беспламенной атомно-абсорбционной спектроскопии (анализатор ртути Юлия-2М) [8].

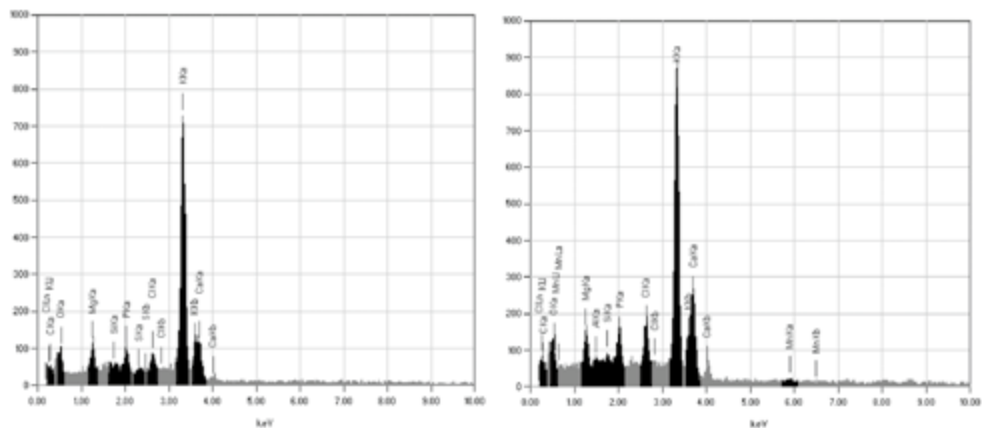
Измерение удельной активности ^{137}Cs производили методом регистрации гамма-излучений сцинтилляционным блоком детектирования с последующим преобразованием полученных данных с помощью блока обработки информации (радиометр спектрометрического типа РКГ-АТ 1320) [9].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование элементного состава проводили на образцах травы кипрея узколистного, заготовленных в Минской области в 2016 г. и 2017 г. (см. рисунок).

Результаты определения элементного состава методом сканирующей электронной микроскопии травы кипрея узколистного представлены в табл. 1. Как следует из данных таблицы, исследуемое сырье богато биологически активными микроэлементами, 5 из которых являются эссенциальными для организма человека. В ходе исследования удалось установить наличие 9 элементов, содержание которых представлено в виде ряда в зависимости от уменьшения их количественного содержания (табл. 2). Можно отметить, что преобладающими минеральными элементами в образцах 2016 г. и 2017 г. травы кипрея узколистного являются К, Са, Mg и P, что согласуется с их важной ролью в процессе биосинтеза продуктов первичного и вторичного метаболизма. Также были обнаружены и другие элементы: хлор, кремний, сера и др.

Отдельно было изучено содержание Zn, Cu и Cr методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Дефицит



Результат электронно-зондового анализа образцов травы кипрея узколистного (2016 г. и 2017 г.)

данных элементов может вызвать нарушение кальцификации костей, способствовать развитию многих заболеваний, таких как сахарный диабет и гипохромная анемия и др. [10].

Количественное содержание (мг/кг) цинка, меди и хрома представлено в табл. 3. Были изучены образцы, заготовленные в различных областях Республики Беларусь в 2017 г.: образец № 1 – Брестская область, образец № 2 – Витебская область, образец № 3 – Гомельская область, образец № 4 – Минская область, образец № 5 – Могилевская область. Обнаружено наибольшее содержание цинка (среднее значение содержания цинка по Республике Беларусь составило $28,95 \pm 0,025$ мг/кг). Также максимальное содержание Zn наблюдалось в траве, заготовленной в Брестской области, а Cu и Cr – в траве кипрея узколистного, заготовленной в Могилевской области.

Таблица 1
Содержание минеральных элементов в траве кипрея узколистного, %

Название образца	1 (2016 г.)	2 (2017 г.)
Элемент	Массовое содержание элемента, %	
K*	32,97	41,82
Ca*	12,05	7,35
Mg*	3,75	4,52
P*	3,73	4,05
Mn*	0,9	–
Si**	0,3	0,06
S	–	0,24
Cl	4,6	2,57
Al	0,6	–

Примечания:

* эссенциальные элементы,

** условно-эссенциальные элементы.

Таблица 2

Количественное содержание микроэлементов в траве кипрея узколистного

Количество обнаруженных элементов	Ряд химических элементов в порядке убывания их содержания в траве кипрея узколистного
9	K > Ca > Mg > P > Cl > Mn > Al > Si > S

Таблица 3

Содержание меди, цинка, хрома в образцах травы кипрея узколистного, заготовленных в 2017 г.

№ образца	Медь, мг/кг	Цинк, мг/кг	Хром, мг/кг
Образец № 1 – Брестская область	7,09	32,24	0,88
Образец № 2 – Витебская область	7,73	28,86	0,76
Образец № 3 – Гомельская область	7,17	26,57	0,71
Образец № 4 – Минская область	7,75	28,12	0,79
Образец № 5 – Могилевская область	7,98	28,97	1,30

Полученные данные позволяют предположить, что значительное содержание эссенциальных элементов в комплексе с биологически активными веществами (флавоноиды, дубильные вещества) дает возможность применения травы кипрея узколистного в качестве средства профилактики и лечения заболеваний различной этиологии.

Среди большого количества химических веществ, поглощаемых дикорастущими растениями, особого внимания заслуживают токсические элементы: мышьяк, ртуть, кадмий и свинец, так как они способны к биоаккумуляции. Содержание мышьяка в растениях, произрастающих на незагрязненных почвах, варьирует в пределах 0,00–1,50 мг/кг сухой массы. Международное агентство по изучению рака (МАИР) отнесло мышьяк и соединения мышьяка в пище и воде к канцерогенным веществам. Ртуть может стимулировать развитие неврологических заболеваний у детей, а в более высоких дозах вызывать неврологические изменения у взрослых. При хроническом отравлении развивается меркуриализм – заболевание, которое проявляется в быстрой утомляемости, повышенной возбудимости с последующим ослаблением памяти. В растительном сырье содержание ртути обычно не превышает 0,01–0,03 мг/кг.

Кадмий по химическим свойствам родственен цинку, может замещать цинк в ряде биохимических процессов в организме, нарушая их. Концентрация кадмия в растениях не должна превышать 0,5 мг/кг.

Вредное воздействие свинца на здоровье взрослых проявляется в повышении кровяного давления, нарушении деятельности нервной системы, печени, почек, снижении репродуктивной функции. В большинстве растительных и животных продуктов содержание свинца не должно превышать 0,5–1,0 мг/кг [11].

Гигиенические требования безопасности растительного сырья на территории Республики Беларусь регламентированы Решением Комиссии таможенного союза № 880 от 9 декабря 2011 г. «О принятии Технического регламента Таможенного союза "О безопасности пищевой продукции" (ТР ТС 021/2011)».

Образцы травы кипрея узколистного для исследования токсических элементов были заготовлены в различных областях Республики Беларусь в 2017 г. Содержание токсических элементов в образцах травы кипрея узколистного представлено в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в образцах травы кипрея узколистного не обнаружены такие токсические элементы, как свинец, мышьяк, ртуть, кадмий, что указывает на безопасность изучаемого растительного сырья.

Основную роль в формировании доз облучения населения Республики Беларусь играет техногенное загрязнение радионуклидами Cs137 и Sr90 в результате аварии на ЧАЭС. Опасность этих радионуклидов состоит в их высокой подвижности в природных средах, особенностях накопления и распределения в организме человека. В связи с этим необходим контроль за удельной активностью радионуклидов в объектах окружающей среды и изучение закономерностей перехода в системе «почва – растение» [12].

Республиканские допустимые уровни содержания радионуклидов цезия-137 в растительном сырье регламентированы Гигиеническим нормативом 2.6.1.8-10-2004 «Республиканский допустимый уровень содержания цезия-137 в лекарственно-техническом сырье (РДУ/ЛТС – 2004)», утвержденным постановлением Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь № 152 от 24.12.2004 г.

Результаты исследований представлены в табл. 5.

Исследуемые образцы травы кипрея узколистного соответствуют требованиям Гигиенического норматива 2.6.1.8-10-2004 по показателю «удельная активность цезия-137», что свидетельствует о безопасности применения данного вида лекарственного растительного сырья.

Таблица 4
Содержание свинца, кадмия, мышьяка и ртути в образцах травы кипрея узколистного, заготовленных в 2017 г.

Результаты испытаний, № образцов			Требования ТНПА
Токсичные элементы, мг/кг			
Свинец	Образец № 1 – Брестская область	Не обнаружено	Не более 5,0
	Образец № 2 – Витебская область		
	Образец № 3 – Гомельская область		
	Образец № 4 – Минская область		
	Образец № 5 – Могилевская область		
Мышьяк	Образец № 1 – Брестская область	Не обнаружено	Не более 0,5
	Образец № 2 – Витебская область		
	Образец № 3 – Гомельская область		
	Образец № 4 – Минская область		
	Образец № 5 – Могилевская область		
Ртуть	Образец № 1 – Брестская область	Не обнаружено	Не более 0,1
	Образец № 2 – Витебская область		
	Образец № 3 – Гомельская область		
	Образец № 4 – Минская область		
	Образец № 5 – Могилевская область		
Кадмий	Образец № 1 – Брестская область	Не обнаружено	Не более 1,0
	Образец № 2 – Витебская область		
	Образец № 3 – Гомельская область		
	Образец № 4 – Минская область		
	Образец № 5 – Могилевская область		

Таблица 5

Удельная активность цезия-137 в образцах травы кипрея узколистного, заготовленных в 2017 г.

№ образца	Фактическое значение удельной активности цезия-137, Бк/кг	Норматив цезия-137, Бк/кг По ГН 2.6.1.8-10-2004
Образец № 1 – Брестская область	<10	370,0
Образец № 2 – Витебская область	<10	
Образец № 3 – Гомельская область	<10	
Образец № 4 – Минская область	<10	
Образец № 5 – Могилевская область	<10	

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование образцов травы кипрея узколистного различными методами показало наличие в сырье эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов.

Обнаружено наибольшее количество калия (37,4%), кальция (9,7%), магния (4,14%) и фосфора (3,89%), что в совокупности с другими биологически активными веществами обуславливает широкий спектр терапевтического действия.

Установлено, что среднее значение содержания цинка в траве кипрея узколистного по Республике Беларусь составило $28,95 \pm 0,025$ мг/кг, максимальное значение наблюдалось в траве, заготовленной в Брестской области (32,24 мг/кг). Также максимальное содержание Cu и Cr наблюдалось в траве кипрея узколистного, заготовленной в Могилевской области (7,98 мг/кг и 1,30 мг/кг соответственно).

Наличие в объекте исследования эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов позволяет рекомендовать траву кипрея узколистного как перспективное лекарственное сырье для разработки новых лекарственных средств, в том числе и поликомпонентных, для применения человеком в качестве мер профилактики и комплексной терапии различных заболеваний.

Анализ содержания токсических металлов и радионуклидов цезия-137 в траве кипрея узколистного, заготовленного в различных областях Республики Беларуси, показал, что исследуемое сырье соответствует всем требованиям нормативной документации и безопасно для употребления человеком.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ermohin Yu. (2016) Agroekologicheskaya otsenka vliyaniya mikroelementov na urozhaynost i kachestvo lekarstvennogo syrya tyisyachelistnika obyiknovennogo [Agroecological assessment of the influence of trace elements on the yield and quality of medicinal raw yarrow]. *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, no 1, pp. 33–40.
2. Kelimhanova S. (2010) Mikroelementnyiy sostav lekarstvennogo rastitelnogo syrya – kak pokazatel ego kachestva [Microelement composition of medicinal plant material as an indicator of its quality]. *Vestnik Kazhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta*, no 5, pp. 219–221.
3. Ibragimova M. (2011) Vzaimosvyaz disbalansa makro- i mikroelementov i zdorove naseleniya (obzor literatury) [The relationship of the imbalance of macro- and micronutrients and public health (literature review)]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, vol. 92, no 4, pp. 606–609.

4. Skalnyiy A., Rudakov I., Notova S., Burtseva T., Skalnyiy V., Baranova O., Gubaydulina S. (2005) *Bioelementologiya: osnovnyie ponyatiya i terminyi* [Bioelementology: basic concepts and terms]. IPK GOU OGU – Orenburg, 50 p.
5. Chojnacka K., Michalak I., Zielinska A. (2010) Interrelationship between elements in human hair: the effect of gender. *Ecotoxicol. Environ Saf.*, vol. 73, no 8, pp. 2022–2028.
6. Myadelets M., Siromlya T., Ohlopkova O., Kachkin K. (2015) Soderzhanie himicheskikh elementov i biologicheskii aktivnyih veschestv v listyakh podorozhnika bolshogo (*Plantago major* L.) v usloviyah antropogenno narushennyih mestoobitaniy [The content of chemical elements and biological active substances in the lists of large plantain (*Plantago major* L.) in conditions of anthropogenic disturbed habitats]. *Sib. med. zhurn. (Irkutsk)*, no 1.
7. (2011) *Kachestvo vodyi. Opredelenie nekotoryih elementov metodom atomno-emissionnoy spektrometrii s induktivno svyazannoy plazmoy (ICP-OES): STB ISO 11885-2011. Vved. 01.07.2011* [Water quality. Determination of some elements of inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-OES): STB ISO 11885-2011. Induced 07/01/2011]. Minsk: Gosstandart Respubliki Belarus, 29 p.
8. (2014) *Voda. Metody opredeleniya soderzhaniya obschey rtuti besplamennoy atomno-absorbtsionnoy spektrometriy: GOST 31950-2012. Vved. 01.01.2014* [Water. Methods for determination of total mercury content by flameless atomic absorption spectrometry: GOST 31950-2012. Induced 01/01/2014]. Moskva: Mezhhgosudarstvennyiy sovet po standartizatsii, metrologii i sertifikatsii, 11 p.
9. (2007) *Metodika vyipolneniya izmereniy ob'emnoy i udelnoy aktivnosti gamma-izluchayuschiy radionuklidov 137Cs, 40K v vode, produktah pitaniya, selskohozyaystvennom syire i kormah, promyshlennom syire, produktsii lesnogo hozyaystva, drugih ob'ektah okruzhayushey sredy, udelnoy effektivnoy aktivnosti estestvennyih radionuklidov v stroitelnyih materialah, a takzhe udelnoy aktivnosti 137Cs, 40K, 226Ra, 232Th v pochve na gamma-radiometrah spektrometricheskogo tipa RKG-AT1320: MVI.MN 1823-2007. Vved. 28.06.2007* [The methodology for measuring the volume and specific activity of gamma-emitting radionuclides 137Cs, 40K in water, food, agricultural raw materials and feed, industrial raw materials, forest products, other environmental objects, the specific effective activity of natural radionuclides in building materials, as well as specific activity 137Cs, 40K, 226Ra, 232Th in soil on gamma radiometers of the RKG-AT1320 spectrometric type: MVI.MN 1823-2007. Induced 06/28/2007]. Minsk: Gosudarstvennyiy komitet po standartizatsii Respubliki Belarus, 24 p.
10. Rodionova L. (2005) Fiziologicheskaya rol makro- i mikroelementov [The physiological role of macro- and microelements]. *Byulleten VSNTs SO RAMN*, no 6, pp. 195–199.
11. Suldina T. (2016) Soderzhanie tyazhelyih metallov v produktah pitaniya i ih vliyanie na organism [The content of heavy metals in food and their effect on organism]. *Ratsionalnoe pitanie, pischevyie dobavki i biostimulyatory*, no 1, pp. 136–140.
12. Avetisov A.R. (2017) Formirovanie godovoy effektivnoy dozyi oblucheniya naseleniya Myadelskogo i Postavskogo rayonov za schet zagryazneniya territorii tehnogennymi radionuklidami tseziya-137 i strontsiya-90 [The formation of the annual effective dose to the population of the Myadel and Postavy districts due to contamination of the territories with technogenic radionuclides of cesium-137 and strontium-90]. *Meditinskiy zhurnal*, no 2, pp. 62–64.

Зыблев С.Л.

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, Гомель, Беларусь

Zyblev S.

Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Восстановление анти-/прооксидантного баланса при острой кровопотере

Restoration of Prooxidant-Antioxidant Balance in Acute Blood Loss

Резюме

Цель. Оценить эффективность использования антиоксидантного комплекса у пациентов с острой кровопотерей.

Материалы и методы. Обследовано 76 пациентов с острой кровопотерей, которые разделены на две группы. Первую группу составили пациенты, в комплекс интенсивной терапии которых включен антиоксидантный комплекс. Во 2-й группе проводилась традиционная терапия острой кровопотери. Изучали уровень антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови, количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, биохимические показатели крови, кислотно-основное состояние, газы и электролиты крови пациентов.

Результаты и обсуждение. Выявлено выраженное истощение антиоксидантных свойств сыворотки крови пациентов, исследуемых при поступлении в стационар, и значительное преобладание в ней веществ, обладающих прооксидантной активностью. В течение 48 часов сыворотка крови пациентов, не получающих антиоксидантный комплекс, имела прооксидантную активность, что свидетельствует о развитии окислительного стресса. Сыворотка крови пациентов, получающих антиоксидантный комплекс, через 24 часа обладала антиоксидантной активностью, а на вторые сутки уровень АОА не отличался от показателя здоровых людей. При поступлении у всех пациентов выявлена гипергликемия и гиперазотемия. В течение первых суток в 1-й группе биохимические показатели крови достигли нормальных значений. Выявлена высокая эффективность применения антиоксидантного комплекса для коррекции метаболических постгеморрагических нарушений, ликвидации превалирования перекисных процессов и купирования окислительного стресса, развившегося в результате острой тяжелой кровопотери. В 1-й группе наблюдалось снижение продолжительности пребывания пациентов в стационаре и снижение летальности по сравнению со 2-й группой.

Заключение. При тяжелой кровопотере развивается окислительный стресс с истощением системы антиоксидантной защиты организма. Стандартная схема лечения не способна восстановить антиоксидантный потенциал организма. Использование антиоксидантов при острой кровопотере эффективно купирует окислительный стресс, что улучшает результат лечения пациентов данной категории.

Ключевые слова: острая кровопотеря, окислительный стресс, антиоксиданты.

Abstract

Purpose. To evaluate the effectiveness of using the antioxidant complex in patients with acute blood loss.

Materials and methods. We examined 76 patients with acute blood loss and divided them into two groups. The first group – antioxidant complex was included into the intensive therapy complex. The second group – conventional therapy of acute blood loss was carried out. We studied in patients the level of antioxidant activity (AOA) of blood serum, the number of red blood cells, hemoglobin concentration, blood biochemical parameters, acid-base balance, gases and blood electrolytes.

Results and discussion. We revealed a pronounced depletion of the antioxidant properties of the blood serum of patients examined upon admission to the hospital and a significant predominance of substances with prooxidant activity in it. Within 48 hours, the blood serum of patients not receiving the antioxidant complex had prooxidant activity, which indicates the development of oxidative stress. The blood serum of patients receiving antioxidant complex after 24 hours had antioxidant activity, and on the second day the level of AOA did not differ from that of healthy persons. Upon admission, all patients were revealed hyperglycemia and hyperazotemia. During the first 24 hours in the first group biochemical blood parameters reached normal values. The high effectiveness of the use of the antioxidant complex for the correction of metabolic posthemorrhagic disorders, the elimination of the prevalence of peroxide processes and the reverse of oxidative stress resulting from acute severe blood loss was revealed. In the first group, there was a decrease in the length of hospital stay of patients and a decrease in mortality compared to the second group.

Conclusions. In severe blood loss, oxidative stress develops along with the depletion of the body's antioxidant defense system. The standardized treatment regimen is not able to restore the antioxidant potential of the body. The use of antioxidants in acute blood loss is an effective way to reverse oxidative stress, which improves the treatment outcome for this category of patients.

Keywords: acute blood loss, oxidative stress, antioxidants.

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема гастродуоденальных кровотечений остается на сегодняшний день одной из наиболее актуальных. Неблагоприятный исход лечения язвенных кровотечений наблюдается в группе пациентов пожилого возраста, у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и при массивной кровопотере. Терапия острого массивного кровотечения сложна, разнонаправлена и многогранна, должна основываться на четком понимании патогенетических механизмов, происходящих при данной патологии. В то же время остаются невыясненными вопросы патогенеза полиорганной недостаточности, вызванной кровопотерей тяжелой степени.

Развившаяся гиповолемия приводит к компенсаторному периферическому ангиоспазму с нарушением микроциркуляторного кровотока. Данные процессы обуславливают гипоперфузию тканей с развитием тканевой ишемии, сопровождающейся накоплением недоокисленных кислородом продуктов обмена. Митохондриальный метаболизм переходит на анаэробный путь окисления с развитием метаболического ацидоза [1]. В этих условиях нарушается утилизация кислорода, что приводит к накоплению активных форм кислорода (АФК) с дальнейшей активацией каскада окислительных реакций [2]. Если в норме АФК и продукты перекисного окисления вырабатываются во всех клетках как звено аэробного метаболизма и находятся под контролем антиоксидантной системы организма, то в данной ситуации возникает дисбаланс системы перекисное окисление – антиоксидантная система [3]. Нарушение баланса обуславливает запуск цепных реакций с развитием

окислительного стресса, являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран. Таким образом, активация свободнорадикального окисления связана с целым комплексом процессов внутриклеточного повреждения. Первостепенным является временной фактор, а эффективность лечения напрямую зависит от его учета, так как активация последующей стадии не всегда может быть предупреждена и купирована ингибиторами предыдущей.

Из сказанного следует, что для коррекции клеточной гипоксии в результате острой кровопотери активация процессов окислительного фосфорилирования достигается повышением активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного и эндогенного сукцината в митохондрии клеток [4]. Сукцинат является активным антигипоксантом направленного митохондриального действия, снижает в крови концентрацию такого маркера гипоксии, как лактат, накапливающегося в клетке уже на ранних стадиях гипоксии [5]. Одним из подобных лекарственных средств является цитофлавин, представляющий сбалансированный комплекс двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов – рибофлавина-мононуклеотида (витамин В₂) и никотинамида (витамин РР).

Таким образом, вопрос о применении антиоксидантных лекарственных средств в комплексной терапии пациентов с острой кровопотерей остается открытым, несмотря на научно-практическую значимость.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность использования антиоксидантного комплекса цитофлавин у пациентов с острой кровопотерей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические наблюдения и результаты комплексного обследования 76 пациентов с острыми гастродуоденальными кровотечениями, находившихся на лечении в УЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Средний возраст пациентов составил 53,2±6 года. Мужчин было – 49 (64%), женщин – 27 (36%). Все пациенты разделены на две группы. Первую группу (25 пациентов) составили пациенты, в комплекс интенсивной терапии которых включено лекарственное средство цитофлавин, состоящее из янтарной кислоты – 1,00 г, никотинамида – 0,10 г, рибоксина – 0,20 г, рибофлавина фосфата натрия (рибофлавин) – 0,02 г. Лекарственное средство вводили в дозе 10 мл внутривенно 2 раза в сутки. Во 2-й группе (51 пациент) проводилась традиционная терапия. Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (1975).

Всем пациентам выполняли эзофагофиброгастродуоденоскопию («Olympus»). Биохимический анализ крови проводили унифицированным методом на напольном автоматическом биохимическом анализаторе BS 300. Количество эритроцитов и концентрацию гемоглобина измеряли на гематологическом анализаторе Nixon. Исследование кислотно-основного состояния, газов и электролитов венозной крови проводили на анализаторе Stat Profile® Critical Care Xpress, США.

Метод определения антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови основан на реакции автоокисления адреналина в щелочной среде. Измерение накопления продуктов окисления адреналина (адренохрома) проводили по методике Т.В. Сироты в модификации А.И. Грицука [6]. Способность биологических материалов ингибировать реакцию оценивали как антиоксидантную активность, а активация данной реакции в присутствии материалов – как прооксидантную (ПОА). Степень ингибирования или активации реакции в присутствии сыворотки крови вычисляли по формуле: $(1 - \Delta E_{\text{оп.}} / \Delta E_{\text{контр.}}) \times 100\%$, где $\Delta E_{\text{оп.}}$ и $\Delta E_{\text{контр.}}$ – скорости реакции автоокисления адреналина в присутствии и отсутствии сыворотки крови соответственно.

Данные обработаны с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft, GS-35F-5899H). Количественные параметры представлены: в случае соответствия закона распределения нормальному – в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m); когда распределение отличалось от нормального – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (LQ) – нижний квартиль и 75-й (UQ) – верхний квартиль). Был использован непараметрический метод статистического исследования: критерий Mann – Whitney U-test (для анализа различий двух независимых групп по количественному признаку), критерий Fisher exact p, two-tailed (для анализа различий двух независимых групп по качественному признаку) и критерий Wilcoxon (для анализа различий двух зависимых групп по количественному признаку).

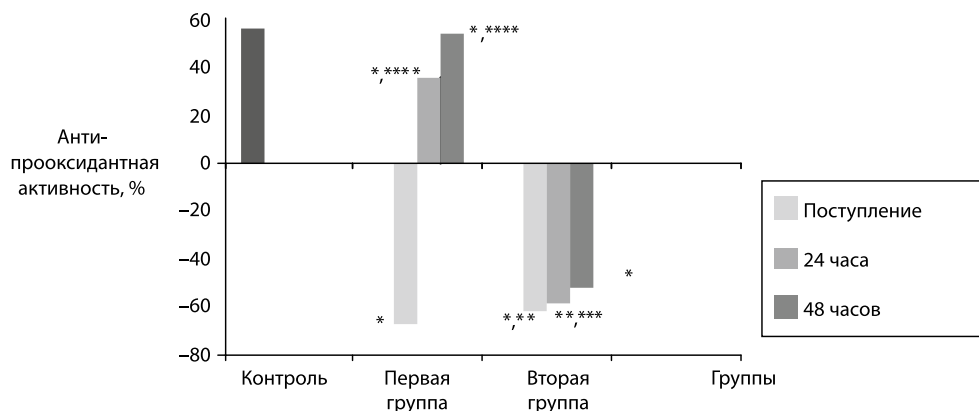
■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты поступали в стационар в течение двух суток от начала кровотечения. Шоковый индекс при поступлении был более 0,99 (в 1-й группе равнялся 1,15 [1,0; 1,4], во 2-й – 1,1 [1,0; 1,45]). В 1-й группе кровопотеря составляла 1880 [1200; 2200] мл, во 2-й – 1840 [1500; 2400] мл.

При оценке анти-/прооксидантной активности сыворотки крови пациентов 1-й и 2-й групп получены следующие данные, представленные на рисунке.

Полученные данные указывают на то, что сыворотка крови здорового человека обладает определенным уровнем АОА, равной 562 ед. акт/мл, что составило 56,2% ингибирования реакции автоокисления адреналина в присутствии такой сыворотки. При поступлении в 1-й и 2-й группах выявлена ПОА сыворотки крови, причем значимых отличий в показателях этих групп не наблюдалось (Mann – Whitney U-test, $p=0,231$). Ускорение реакции автоокисления адреналина в присутствии сыворотки крови пациентов 1-й группы составило 67,6%, а в присутствии сыворотки 2-й группы – 62%. На протяжении 48 часов сыворотка крови пациентов 2-й группы имела выраженную ПОА, значимо не отличающуюся от показателя этой группы при поступлении (Wilcoxon test, $p=0,119$). Рост ПОА крови у пациентов этой группы свидетельствует о развитии окислительного стресса с истощением системы антиоксидантной защиты. Сыворотка крови пациентов 1-й группы уже через сутки обладала АОА с тенденцией к росту.

Показатели уровня эритроцитов и гемоглобина отражали тяжесть кровопотери. Анемический синдром тяжелой степени наблюдался в



Динамика баланса анти-/прооксидантной активности сыворотки крови пациентов

Примечания:

* значимо с контрольной группой при $p < 0,05$;

** значимо с поступлением при $p < 0,05$;

*** значимо с 24-часовым периодом при $p < 0,05$;

**** значимо со второй группой того же периода при $p < 0,05$.

обеих группах, а показатели не имели значимых отличий между группами (Mann – Whitney U-test, $p=0,205$) (табл. 1).

В течение первых суток у пациентов, получающих антиоксидантный комплекс, наблюдалась нормализация биохимических показателей крови (табл. 2).

При поступлении в обеих группах пациентов выявлено наличие метаболического лактат-ацидоза (табл. 3), на что указывает высокий уровень лактата, низкий pH, стандартный уровень бикарбонатов крови (HCO_3^-) и увеличение дефицита оснований (SBE).

Использование антиоксидантного комплекса значимо снизило уровень лактата на вторые сутки относительно показателя 2-й группы пациентов (Mann – Whitney U-test, $p=0,037$), что указывает на более выраженную коррекцию тканевого метаболизма в условиях постгеморрагической гипоксии.

Полученные данные подтверждают существующие в литературе представления о том, что кровь здорового человека обладает выраженной АОА. В результате тяжелой кровопотери, развития острой гиповолемии и последующей компенсаторной централизации кровообращения происходит нарушение тканевой перфузии, приводящей к микроциркуляторным расстройствам и развитию ишемии. В сложившейся ситуации происходит, с одной стороны, стимуляция анаэробного гликолиза и развитие метаболического лактат-ацидоза, а с другой – резкая активация перекисных процессов, ведущих к истощению системы антиоксидантной защиты крови с последующим некомпенсированным накоплением продуктов перекисного стресса, обладающих выраженной прооксидантной активностью. В связи с этим при поступлении в исследуемых группах сыворотка крови имела выраженную прооксидантную активность.

Таблица 1

Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови пациентов исследуемых групп (Ме [25%–75%])

Показатель	При поступлении	Через 24 часа	Через 48 часов
Er, $\times 10^{12}$ (1-я группа)	3,43 [3,05; 3,8]	3,2 [2,95; 3,45]	3,04 [2,65; 3,44]*
Er, $\times 10^{12}$ (2-я группа)	3,3 [2,7; 3,8]	2,93 [2,86; 3,2]	2,94 [2,75; 3,12]*
Hb, г/л (1-я группа)	102,8 [88,5; 117]	93 [83,5; 101,5]*	93,3 [85; 101,5]*
Hb, г/л (2-я группа)	99 [88,5; 109,5]	90,6 [78; 100]	90 [80; 105]*

Примечание: * статистически значимо по сравнению с поступлением при $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови пациентов исследуемых групп (Ме [25%–75%])

Показатель	При поступлении	Через 24 часа	Через 48 часов
Мочевина, ммоль/л (1-я группа)	13 [6,1; 15,8]	7,9 [4,45; 11,3]*	5,1 [4,3; 6,3]**
Мочевина, ммоль/л (2-я группа)	14,6 [6,9; 16,5]	21,3 [8; 44,3]***	19,3 [6; 42,6]***
Креатинин, ммоль/л (1-я группа)	113 [101; 118]	71 [53; 89]*	57 [47; 77]**
Креатинин, ммоль/л (2-я группа)	143 [123; 183]	103 [90; 115]***	70 [60; 80]***
Белок, г/л (1-я группа)	56 [54; 58]	58 [51; 59]	63 [62; 66]
Белок, г/л (2-я группа)	56 [53; 59]	52 [43; 57]	53,7 [45; 64]
Глюкоза, ммоль/л (1-я группа)	10,2 [8,2; 10,2]	6,5 [5,0; 8,0]*	5,25 [4,6; 5,8]**
Глюкоза, ммоль/л (2-я группа)	10,8 [8,6; 11,4]	9,3 [6,0; 12,5]*	8,85 [7,9; 10,8]**
Билирубин, ммоль/л (1-я группа)	28 [12,2; 50]	26 [14; 43]	22 [14; 36]*
Билирубин, ммоль/л (2-я группа)	24 [10,2; 47]	20,8 [20; 26,5]	28 [12,2; 39]

Примечания:

* статистически значимо по сравнению с поступлением при $p < 0,05$;** статистически значимо по сравнению с показателем через 24 часа при $p < 0,05$;*** статистически значимо по сравнению с 1-й группой того же периода при $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели кислотно-основного состояния (Ме [25%–75%])

Показатель	При поступлении	Через 24 часа	Через 48 часов
pH (1-я группа)	7,34 [7,0; 7,36]	7,39 [7,34; 7,43]	7,4 [7,36; 7,45]*
pH (2-я группа)	7,31 [7,09; 7,33]	7,14 [7,08; 7,32]***	7,1 [6,98; 7,22]***
Лас, ммоль/л (1-я группа)	2,25 [2,2; 2,8]	1,37 [1,3; 1,4]*	1,2 [1,0; 1,4]*
Лас, ммоль/л (2-я группа)	2,15 [2,1; 2,75]	1,95 [1,9; 2,5]***	1,9 [1,75; 2,4]***
HCO_3^- , ммоль/л (1-я группа)	21,85 [20,4; 23,5]	23,5 [20,4; 25,6]*	24,25 [23,5; 25]*
HCO_3^- , ммоль/л (2-я группа)	21,35 [20,2; 22,8]	20,2 [19,5; 22,8]***	21,2 [19,5; 23,8]***
SBE, ммоль/л (1-я группа)	-3,55 [-4,1; -2,2]	-0,93 [-3,9; 1,3]*	-0,35 [-1,4; 0,7]**
SBE, ммоль/л (2-я группа)	-3,45 [-4,0; -2,4]	-3,0 [-3,7; -2,8]***	-2,8 [-3,3; -2,1]***
pCO_2 , мм рт. ст. (1-я группа)	33 [31,5; 34,5]	37 [33,2; 39,1]*	36,8 [32,5; 40,7]*
pCO_2 , мм рт. ст. (2-я группа)	31 [29,5; 32]	40 [39; 41]*	39 [37; 44]***
pO_2 , мм рт. ст. (1-я группа)	67 [62; 73]	69 [60; 83]	84,7 [74,3; 95]**
pO_2 , мм рт. ст. (2-я группа)	65 [61; 74]	64,4 [60,4; 68,3]***	74,4 [70,4; 88,3]***
SO_2 , % (1-я группа)	84,4 [82,6; 86,1]	85 [81; 98]	96 [94,5; 97,2]*
SO_2 , % (2-я группа)	82 [80,2; 84]	84 [82,2; 86]***	87 [84,5; 91,2]***

Примечания:

* статистически значимо по сравнению с поступлением при $p < 0,05$;** статистически значимо по сравнению с показателем через 24 часа при $p < 0,05$;*** статистически значимо по сравнению с 1-й группой того же периода при $p < 0,05$.

Приобретение сывороткой крови выраженной АОА у пациентов, получающих антиоксидантный комплекс уже через 24 часа с последующим значимым ростом на протяжении 48 часов, свидетельствует о наличии у данного лекарственного средства антиоксидантных свойств.

Применение метаболитических антиоксидантов, содержащих сукцинат, при острой кровопотере приводит к снижению интенсивности реакций перекисного окисления с купированием процессов, активированных АФК. Причины данного положительного эффекта связаны с ранним включением сукцината в комплексную терапию постгеморрагической гипоксии. Важным является временной фактор, так как своевременное ингибирование начальной стадии свободнорадикальных нарушений может прервать комплекс процессов внутриклеточного повреждения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При острой тяжелой кровопотере происходит истощение системы антиоксидантной защиты организма с активацией прооксидантной активности крови. Консервативная терапия, включающая стандартную схему лечения острой кровопотери, не способна восполнить антиоксидантную систему защиты организма и купировать процессы перекисного окисления. Раннее использование антиоксидантов при острой кровопотере эффективно восстанавливает нарушенный баланс анти-/прооксидантной системы организма.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Simonenkov A.P., Fyodorov V.D. (2000) O edinstve tkanevoi gipoksii i shoka [On the unity of tissue hypoxia and shock]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, vol. 6, pp. 73–76.
2. Murphy M. P. (2009) How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.*, vol. 1, pp. 1–13.
3. Pasechnik I.N. (2004) Okislitel'nii stress i kriticheskie sostoyaniya u hirurgicheskikh bol'nih [Oxidative stress and critical conditions in surgical patients]. *Vestnik intensivnoi terapii*, vol. 3, pp. 27–31.
4. Afanas'ev V.V. (2005) *Klinicheskaya farmakologiya reamberina (ocherk). Posobie dlya vrachei* [Clinical pharmacology of Reamberin (essay). A manual for doctors]. SPb., 44 p. (in Russian)
5. Ivnitiskii Y.Y., Golovko A.I., Sofronov G.A. (1998). *Yantarnaya kislota v sisteme sredstv metabolicheskoi korreksii funktsional'nogo sostoyaniya i rezistentnosti organizma. Uchebnoe posobie* [Succinic acid in the system of means of metabolic correction of the functional state and the resistance of the organism. A training manual]. SPb: Voен.-med. akademii, 82 p. (in Russian)
6. Gritsuk A.I., Cupoma T.B., Dravitsa L.V., Kredok E.A. (2006) Otsenka sostoyaniya antioksidantnoi aktivnosti slyoznoi zhidkosti [Assessment of antioxidant activity of lacrimal fluid]. *Biomeditsinskaya himiya*, vol. 52, no 6, pp. 601–608.

УДК 616-08-039.74:615.034.018.5

Якубцевич Р.Э.¹, Белявский Н.В.²¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь² Гродненская областная клиническая больница, Гродно, БеларусьYakubtsevich R.¹, Belyavskii N.²¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus² Grodno Regional Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Особенности элиминации лекарственных препаратов для интенсивной терапии с помощью экстракорпоральных методов очищения крови при терапии критических состояний

Characteristics of Intensive Care Drugs Elimination by Extracorporeal Blood Purification Methods During Therapy of Critical Conditions

Резюме

Методы экстракорпорального очищения крови (ЭОК) являются важными составляющими комплексных мероприятий, проводимых пациентам в отделениях реанимации и интенсивной терапии, которые эффективно применяются для патогенетического и этиотропного лечения множества критических состояний. В обзоре обобщены и изложены существующие данные об элиминации лекарственных препаратов методами ЭОК. Проанализировано более сорока различных источников за последние 20 лет. Изучались литературные данные, касающиеся таких методов ЭОК, как продленный вено-венозный гемодиализ, гемофильтрация, плазмаферез, гемосорбция на различных сорбентах, а также применение аппарата «искусственная печень». Описаны особенности изменения общей эффективности и концентрации в плазме препаратов таких групп, как противоэпилептические, антибиотики, противогрибковые средства, цитостатики, иммунодепрессанты и др. Наиболее подробно представлены данные об изменении фармакокинетики антибактериальных препаратов, в том числе антибиотиков резерва, как одной из наиболее важных групп препаратов в интенсивной терапии критических состояний. Установлено, что методы ЭОК могут существенно повлиять на эффективность лакосамида, леветирацетама, парацетамола, ванкомицина, колистина, телаванцина, тейкопланина, меропенема, линезолида, амфотерицина В, метронидазола, далтепарина, гентамицина и др. Использование изложенных литературных данных позволит исключить возможные ошибки в применении описанных лекарственных средств у пациентов с необходимостью проведения заместительной почечной терапии, сорбционных и ферезных методов очищения крови. Влияние методов ЭОК на фармакокинетику антибиотиков резерва может сыграть существенную роль в эффективности антимикробной терапии у пациентов с сепсисом и сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: экстракорпоральное очищение крови, плазмаферез, гемосорбция, антибиотики, заместительная почечная терапия.

Abstract

Extracorporeal blood purification is one of the most important procedures in complex therapy of critical conditions in the intensive care unit. The aim of our study is to collect and represent exciting data on the elimination of therapeutic drugs by extracorporeal blood purification methods. More than forty different sources over the past twenty years has been analyzed. The literature data about hemodialysis, hemofiltration, plasmapheresis, hemosorption, and the use of extracorporeal liver support devices has been studied. The characteristics of changes in the overall efficacy and plasma concentration levels of drugs from various groups such as antiepileptic, antibiotics, antifungal agents, cytotoxic drugs, immunosuppressants, and others has been described. The most detailed data are presented on the changes in the pharmacokinetics of antibacterial drugs, including reserve antibiotics, as one of the most important groups of drugs in the intensive care of critical conditions. We have found that EOC methods can significantly affect the efficacy of lacosamide, levetiracetam, paracetamol, vancomycin, colistin, telavancin, teicoplanin, meropenem, linezolid, amphoteroicin B, metronidazole, dalteparin, gentamicin, etc. Using of the founded literature data will allow to avoid possible mistakes in prescribing affected drugs to patients with the need for renal replacement therapy, hemadsorption or plasmapheresis. The effect of EOC methods on the pharmacokinetics of reserve antibiotics can play a significant role in the effectiveness of antimicrobial therapy in patients with sepsis and the concomitant multiple organ failure.

Keywords: extracorporeal blood purification, plasmapheresis, hemosorption, antibiotics, renal-replacement therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Методы экстракорпорального очищения крови (ЭОК) являются важными составляющими комплексных мероприятий, проводимых пациентам в отделениях реанимации и интенсивной терапии, которые эффективно применяются для патогенетического и этиотропного лечения множества критических состояний, с целью коррекции расстройств водно-электролитного обмена, при острых отравлениях и интоксикациях, нарушениях кислотно-основного состояния при остром почечном повреждении или хронической болезни почек [1]. В последние годы множество новых исследований рассматривают эффективность ЭОК при сепсисе и септическом шоке [2]. Однако вместе с элиминацией токсинов и конечных метаболитов белкового обмена из кровотока также удаляется и ряд лекарственных средств. Это существенная проблема, требующая детального изучения, поскольку в ряде случаев выводимые препараты могут быть единственным методом этиотропного лечения, а избежать назначения экстракорпоральных методов детоксикации невозможно в связи с формированием полиорганной недостаточности [3]. В данном обзоре представлены результаты анализа доступной литературы с целью изучения степени выведения лекарственных препаратов при проведении различных методик ЭОК при терапии критических состояний.

Гемодиализ и гемофильтрация

Методы гемофильтрации и гемодиализа способны эффективно удалять из крови достаточно большой спектр веществ. Эта способность зависит от характеристик используемой полупроницаемой мембраны.

В работе М. Абе и соавт. [4] изучалось влияние процедуры гемодиализа с различными мембранами на уровни инсулина в плазме крови. Исследование показало существенное снижение инсулина в плазме уже спустя час от начала гемодиализа с любыми типами мембран, при этом использование полисульфоновых мембран вело к более выраженному клиренсу инсулина, чем мембраны из триацетата целлюлозы. Применение high-cut-off мембран с увеличенным диаметром пор позволяет эффективно удалять вещества молекулярной массой до 65 кДа, что дает возможность использовать данный метод у пациентов с множественной миеломой, однако доказано, что такой способ терапии приводит к уменьшению периода полувыведения циклофосамида на 50% в сравнении с пациентами, не получившими high-cut-off гемодиализ [5]. Кроме того, использование high-cut-off гемофильтров приводит к наибольшей потере белков и альбумина [6]. Описано существенное снижение концентрации в плазме и уменьшение периода полувыведения противоэпилептического препарата лакосамида у пациента с сепсисом и острым почечным повреждением в результате проведения сеансов продленной вено-венозной гемофильтрации [7]. То же касается и другого противосудорожного препарата леветирацетама. Гемодиализ снижает концентрацию его в плазме на 85% [8]. При использовании инъекционной формы парацетамола для послеоперационного обезболивания у пациентов, требующих продленных методов очищения крови, также следует учитывать его экстракорпоральный клиренс – доказано практически полное выведение парацетамола во время продленного гемодиализа и гемофильтрации [9].

Отдельного внимания заслуживает фармакокинетика антибактериальных препаратов. В литературе описано эффективное удаление методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) таких препаратов, как аминогликозиды, метронидазол, карбапенемы, цефалоспорины и большая часть пенициллинов [10, 11]. Ванкомицин теряет приблизительно 20% своей дозы за 12 ч проведения продленного вено-венозного гемодиализа [12]. В эксперименте *in vitro* тейкоплагин продемонстрировал выраженную способность адсорбироваться на полисульфоновых и полиметилметакрилатных гемофильтрах, используемых в процедуре гемодиализа [13]. При этом другой резервный антибиотик – линезолид – не подвергается существенной элиминации во время проведения продленного гемодиализа и гемодиализа у пациентов с сепсисом и септическим шоком, сохраняя свою минимальную ингибирующую концентрацию [14, 15]. Для поддержания минимальной ингибирующей концентрации колистина у пациентов, находящихся на продленной ЗПТ, необходимо каждый час вводить 10% от стандартной дневной дозы [16], что также говорит о существенной элиминации данного препарата. Из других антибиотиков значимое снижение плазменной концентрации показали эртапенем, триметоприм, цефепим, темоциллин [17–20]. Коррекции дозы требуют тедизолид и телаванцин [21, 22]. При этом методы ЗПТ практически не влияют на сульфаметоксазол, цефтолозан и тазобактам [18, 27]. Рассматривая группу противогрибковых препаратов, следует указать, что резафунгин не показал значимой адсорбции на различных мембранах гемофильтров [23], в то время как около 35% анидулафунгина адсорбировалось на полисульфоновом

гемофилт্রে [24]. Эффективность липосомального амфотерицина В у пациентов с проводимой продленной ЗПТ не отличается от таковой у здоровых пациентов [25]. Вориконазол не удаляется процедурой продленного гемодиализа, однако диализ эффективно выводит его токсичный растворитель [26].

Плазмаферез

Плазмаферез – это процесс отделения плазмы от эритроцитов и последующего возвращения в организм с замещением физиологически жидкостями, такими как альбумин или свежезамороженная плазма, для поддержания онкотического давления и объема крови [28]. Метод чаще всего используется в лечении пациентов с различной аутоиммунной патологией [29]. Исследование применения плазмафереза вместе с иммуносупрессивной терапией у пациента с антител-опосредованным отторжением сердечного трансплантата показало, что концентрация в плазме микофеноловой кислоты снизилась на 30–50%, в то время как другой иммунодепрессант такролимус снизил свою концентрацию лишь на 2–3% [30]. В других экспериментах было показано, что плазмаферез на 65% снижает концентрацию базиликсимаба, который также используется для иммуносупрессии после трансплантации [31]. Исследование элиминации липосомальной формы цитостатика доксорубина установило, что проведение плазмафереза через 36 ч после введения препарата в терапевтической дозе не повлияло на его эффективность, однако существенно снижало токсичность [32, 33]. Изучение антикоагулянтной активности эноксапарина у пациентки с антителоопосредованной интерстициальной болезнью легких выявило значимую потерю эффективности препарата после проведения плазмафереза. Также было указано на незначительную потерю концентрации в плазме леветирацетама [34]. В обзоре R.B. Ibrahim и соавт. [35] приводятся данные сразу о нескольких группах препаратов. По мнению авторов, эффективно выводятся плазмаферезом такие лекарственные средства, как цисплатин, винкристин, пропранолол, верапамил, дилтиазем, далтепарин, лепаирудин, ампициллин, хлорамфеникол, гентамицин, пропоксифен и теофиллин. Следует обратить внимание на приводимую в обзоре фармакокинетику ванкомицина: по одним данным, после плазмафереза этот антибиотик теряет 20–50% от начальной концентрации, в то же время, по другим данным, значимого снижения не наблюдается. Тейкопланин после процедуры плазмафереза теряет приблизительно 20% от терапевтической дозы. Исследования случаев передозировки амфотерицина В говорят об эффективности использования плазмафереза в лечении данного критического состояния [36, 37].

Гемосорбция

Гемосорбция может применяться как самостоятельный метод либо в совокупности с гемодиализом или продленной вено-венозной гемофильтрацией. В данный момент наиболее перспективным является применение сорбционных методов в лечении сепсиса [3], поэтому большая часть исследований направлена на изучение адсорбции

антибактериальных препаратов. Исследование *in vitro* картриджа Lixelle S-35 (сорбент, предназначенный для селективной элиминации бета-2-микроглобулина, Kaneka Corporation, Japan) показало, что перфузия крови через колонку в течение 2 ч со скоростью 250 мл/мин существенно снизило концентрацию ванкомицина и тейкопланина, при этом последний демонстрировал большее сродство к сорбенту [38]. Изучение адсорбции колистина выявило практически полное удаление препарата методом сочетанной плазмафильтрации-адсорбции (coupled-plasma filtration adsorption, CPFA) и снижение его концентрации на 30% после гемоперфузии [39]. Другие исследования получили противоречивые результаты: с одной стороны, наблюдалось эффективное поглощение ванкомицина и пиперациллина CPFA-картриджем, однако это не оказало значимого влияния на их уровни в плазме. Тазобактам, в свою очередь, не проявил такой выраженной адсорбции [40]. В работе по изучению сорбента Betasorb (разработан для сорбции бета-2-микроглобулина, RenalTech Int., USA) продемонстрировано успешное удаление такого широкого спектра веществ, как гликопептидные антибиотики, дигоксин, теофиллин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и вальпроевая кислота; в меньшей степени – такролимус и циклоспорин А. Эти сведения можно воспринять как доказательство эффективности сорбента в лечении лекарственных интоксикаций, однако стоит также учитывать полученные данные и при дозировании вышеописанных препаратов [41]. Исследование сорбента, содержащего иммобилизованный полимиксин В (Toxamuxin), показало значимую сорбцию линезолида, не выявив существенного влияния сорбента на другие тестируемые препараты (ципрофлоксацин, пиперациллин, цефметазон) [42].

Экстракорпоральная поддержка печени

Объемную работу по изучению сорбентов, применяемых в аппаратах экстракорпоральной поддержки печени, провели S. Harm и соавт. [43]. Исследованию подверглись четыре различных сорбента: Prometh01, Prometh02, DiaMARS AC 250 и Amberchrom CG161c. Изучались следующие лекарственные препараты: ванкомицин, меропенем, пиперациллин, тазобактам, циластатин, имипенем, цiproфлоксацин, метронидазол, офлоксацин, полимиксин В. Сравнивались концентрации в плазме относительно исходных после 15 и 60 минут инкубации с каждым сорбентом. Способность к значимому снижению концентрации всех антибиотиков выявлена у DiaMARS AC 250. Наименьшее поглощение препаратов продемонстрировал сорбент Prometh02. Остальные сорбенты показали промежуточные результаты, зависящие от конкретного антибиотика. Еще одно исследование системы экстракорпоральной поддержки печени MARS проводилось с использованием моксифлоксацина и меропенема, концентрация которых снизилась более чем на 50% от исходной после 60 минут циркуляции через сорбент [44]. В работах по изучению адсорбции тейкопланина в системе MARS также отмечена необходимость коррекции дозирования в связи со снижением его концентрации в плазме на 75% от исходной после циркуляции через сорбент [45].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однозначно интерпретировать полученные сведения нельзя, многие опыты проводились *in vitro* и требуют последующего подтверждения результатов в масштабных исследованиях *in vivo*, однако уже сейчас можно предположить, что использование изложенных литературных данных позволит исключить возможные ошибки в применении описанных лекарственных средств у пациентов с необходимостью проведения заместительной почечной терапии, сорбционных и ферезных методов очищения крови. Наибольшее внимание, по нашему мнению, следует обратить на изменения фармакокинетики антибиотиков резерва, так как это может сыграть существенную роль в эффективности антимикробной терапии у пациентов с сепсисом и сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Miller R. (2015) *Anesthesia Ronalda Millera* [Miller's Anesthesia]. St.Petersburg: Chelovek. (in Russian)
2. Rimmelé T., Kellum J.A. (2011) Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care*, vol. 15, no 1, p. 205. doi:10.1186/cc9411
3. Ankawi G., Neri M., Zhang J., Breglia A., Ricci Z., Ronco C. (2018) Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care*, vol. 22, no 1, p. 262. doi:10.1186/s13054-018-2181-z
4. Abe M., Kikuchi F., Kaizu K., Matsumoto K. (2008) The influence of hemodialysis membranes on the plasma insulin level of diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Clin. Nephrol.*, vol. 69, no 5, pp. 354–360.
5. Eden G., Kühn-Velten W.N., Hafer C., Kielstein J.T. (2018) Enhanced elimination of cyclophosphamide by high cut-off haemodialysis: single-dose pharmacokinetics in a patient with cast nephropathy. *BMJ Case Rep.*, vol. 2018, Jan 4. doi:10.1136/bcr-2017-221735
6. Morgera S., Slowinski T., Melzer C., Sobottke V., Vargas-Hein O., Volk T., Zuckermann-Becker H., Wegner B., Müller J.M., Baumann G., Kox W.J., Bellomo R., Neumayer H.H. (2004) Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis.*, vol. 43, no 3, pp. 444–453.
7. Wieruszewski P.M., Lopez-Ruiz A., Albright R.C., Fugate J.E., Barreto E.F. (2018) Lacosamide Pharmacokinetics in a Critically Ill Patient during Continuous Renal Replacement Therapy. *J Pharm Pract.*, vol. 2018, Oct 18. doi:10.1177/0897190018803765
8. Wieruszewski P., Kashani K.B., Rabinstein A.A., Frazee E. (2018) Levetiracetam Pharmacokinetics in a Critically Ill Anephric Patient on Intermittent Hemodialysis. *Neurocrit Care*, vol. 28, no 2, pp. 243–246. doi:10.1007/s12028-017-0441-4
9. Scoville B.A., Vulaj V., Mueller B.A., Annich G.M., Wagner D.S. (2018) Acetaminophen clearance during *ex vivo* continuous renal replacement therapies. *J Artif Organs.*, vol. 21, no 2, pp. 215–219. doi: 10.1007/s10047-017-1001-6
10. Baker A., Green R. (2016) Zamestitelnaya pochechnaya terapiya [Renal-replacement therapy]. *Osnovy intensivnoy terapii* [Intensive care basics]. WFSA, p. 375.
11. Trotman R.L., Williamson J.C., Shoemaker D.M., Salzer W.L. (2005) Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.*, vol. 41, no 8, pp. 1159–1166.
12. Chaijamorn W., Jitsurong A., Wiwattanawongsa K., Wanakamane U., Dandecha P. (2011) Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.*, vol. 38, no 2, pp. 152–156. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.04.010

13. Shiraishi Y., Okajima M., Sai Y., Miyamoto K., Inaba H. (2012) Elimination of teicoplanin by adsorption to the filter membrane during haemodiafiltration: screening experiments for linezolid, teicoplanin and vancomycin followed by in vitro haemodiafiltration models for teicoplanin. *Anaesth Intensive Care*, vol. 40, no 3, pp. 442–449.
14. Yamashina T., Tsuruyama M., Odawara M., Tsuruta M., Miyata H., Kozono A., Tsuji Y., Miyoshi T., Kawamata Y., Hiraki Y. (2017) Pharmacokinetics of linezolid during continuous hemodiafiltration: A case report. *J Infect Chemother*, vol. 23, no 10, pp. 709–712. doi: 10.1016/j.jiac.2017.03.013
15. Hiraki Y., Tsuji Y., Misumi N., Hiraike M., Matsumoto K., Morita K., Kamimura H., Karube Y. (2013) Pharmacokinetics and elimination efficiency of linezolid during dialysis. *Ren Fail.*, vol. 35, no 3, pp. 418–420. doi: 10.3109/0886022X.2012.761085
16. Nation R.L., Garonzik S.M., Thamlikitkul V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Forrest A., Paterson D.L., Li J., Silveira F.P. (2017) Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis.*, vol. 64, no 5, pp. 565–571. doi: 10.1093/cid/ciw839
17. Stevenson J.M., Patel J.H., Churchwell M.D., Vilay A.M., Depestel D.D., Sörgel F., Kinzig M., Jakob V., Mueller B.A. (2008) Ertapenem clearance during modeled continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs*, vol. 31, no 12, pp. 1027–1034.
18. Kesner J.M., Yardman-Frank J.M., Mercier R.C., Wong C.S., Walker S.E., Argyres D.P., Vilay A.M. (2014) Trimethoprim and sulfamethoxazole transmembrane clearance during modeled continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.*, vol. 38, no 3–4, pp. 195–202. doi: 10.1159/000368884
19. Isla A., Gascón A.R., Maynar J., Arzuaga A., Toral D., Pedraz J.L. (2005) Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther.*, vol. 27, no 5, pp. 599–608.
20. Miranda Bastos A.C., Vandecasteele S.J., Spinewine A., Tulkens P.M., Van Bambeke F. (2018) Temocillin dosing in haemodialysis patients based on population pharmacokinetics of total and unbound concentrations and Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother.*, vol. 73, no 6, pp. 1630–1638. doi: 10.1093/jac/dky078
21. Lewis S.J., Switaj L.A., Mueller B.A. (2015) Tedizolid adsorption and transmembrane clearance during in vitro continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.*, vol. 40, no 1, pp. 66–71. doi: 10.1159/000430904
22. Patel J.H., Churchwell M.D., Seroogy J.D., Barriere S.L., Grijo M., Mueller B. (2009) Telavancin and hydroxy propyl-beta-cyclodextrin clearance during continuous renal replacement therapy: an in vitro study. *Int J Artif Organs.*, vol. 32, no 10, pp. 745–751.
23. Jang S.M., Hough G., Mueller B.A. (2018) Ex vivo Rezafungin adsorption and clearance during continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.*, vol. 46, no 3, pp. 214–219. doi: 10.1159/000489212
24. Kolbinger P., Gruber M., Roth G., Graf B.M., Ittner K.P. (2018) Filter adsorption of Anidulafungin to a polysulfone-based hemofilter during CVVHD In Vitro. *Artif Organs*, vol. 42, no 2, pp. 200–207. doi: 10.1111/aor.12982
25. Álvarez-Lerma F., Rodríguez M., Soriano M.C., Catalán M., Llorente A.M., Vidart N., Garitacelaya M., Maravi E., Fernández Rey E., Alvarado F., López-Sánchez M., Álvarez-Sánchez B., Granado D., Quintana E; Study Group of Liposomal Amphotericin B in the ICU. (2013) Effectiveness of liposomal amphotericin B in patients admitted to the ICU on renal replacement therapy. *Rev Esp Quimioter*, vol. 26, no 4, pp. 360–368.
26. Kiser T.H., Fish D.N., Aquilante C.L., Rower J.E., Wempe M.F., MacLaren R., Teitelbaum I. (2015) Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care*, Feb 3. doi: 10.1186/s13054-015-0753-8
27. Chaijarnorn W., Shaw A.R., Lewis S.J., Mueller B.A. (2017) Ex vivo Ceftolozane/Tazobactam clearance during continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.*, vol. 44, no 1, pp. 16–23. doi: 10.1159/000455897
28. Kale-Pradhan P.B., Woo M.H. (1997) A review of the effects of plasmapheresis on drug clearance. *Pharmacotherapy*, vol. 17, no 4, pp. 684–695.

29. El-Ghariani K., Unsworth D.J. (2006) Therapeutic apheresis-plasmapheresis. *Clin Med.*, vol. 6, no 4, pp. 343–347.
30. Kawachi S., Wada K., Oita A. (2018) Changes in blood concentration of mycophenolic acid and FK506 in a heart-transplant patient treated with plasmapheresis. *Int J Clin Pharmacol Ther.*, Sep 17. doi: 10.5414/CP203278
31. Okechukwu C.N., Meier-Kriesche H.U., Armstrong D., Campbell D., Gerbeau C., Kaplan B. (2001) Removal of basiliximab by plasmapheresis. *Am J Kidney Dis.*, vol. 37, no 1, E11.
32. Pütz G., Schmah O., Eckes J., Hug M.J., Winkler K. (2010) Controlled application and removal of liposomal therapeutics: effective elimination of pegylated liposomal doxorubicin by double-filtration plasmapheresis in vitro. *J Clin Apher.*, vol. 25, no 2, pp. 54–62. doi: 10.1002/jca.20229
33. Ngoune R., Contini C., Hoffmann M.M., von Elverfeldt D., Winkler K., Putz G. (2018) Optimizing antitumor efficacy and adverse effects of pegylated liposomal Doxorubicin by scheduled plasmapheresis: impact of timing and dosing. *Curr Drug Deliv.*, vol. 15, no 9, pp. 1261–1270. doi: 10.2174/1567201815666180518125839
34. Peters B.J., Hofer M., Daniels C.E., Winters J.L. (2018) Effect of plasma exchange on antifactor Xa activity of enoxaparin and serum levetiracetam levels. *Am J Health Syst Pharm.*, vol. 75, no 23, pp. 1883–1888. doi: 10.2146/ajhp170885
35. Ibrahim R.B., Liu C., Cronin S.M., Murphy B.C., Cha R., Swerdlow P., Edwards D.J. (2007) Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. *Pharmacotherapy*, vol. 27, no 11, pp. 1529–1549.
36. Wang G.S., Banerji S., Roussil T.K., Heard K.J. (2013) Survival after amphotericin B overdose treated with plasmapheresis. *Ann Pharmacother*, vol. 47, no 2, e9. doi: 10.1345/aph.1R527
37. Monroig-Bosque P.D.C., Balk J., Segura F., Salazar E., Leveque C.M., Ipe T.S. (2018) The utility of therapeutic plasma exchange for amphotericin B overdose. *Transfus Apher Sci.*, Sep. 18. doi: 10.1016/j.transci.2018.09.015
38. Sartori M., Day S., De Rosa S., Ricatti M.G., Nalesso F., Zancato M., Ronco C. (2015) Pharmacokinetic analysis of antibiotic adsorption (vancomycin and teicoplanin) by the Lixelle extracorporeal unit. *Int J Artif Organs.*, vol. 38, no 1, pp. 8–12. doi: 10.5301/ijao.5000383
39. Mariano F., Leporati M., Carignano P., Stella M., Vincenti M., Biancone L. (2015) Efficient removal of colistin A and B in critically ill patients undergoing CVVHDF and sorbent technologies. *J Nephrol.*, vol. 28, no 5, pp. 623–631. doi: 10.1007/s40620-014-0143-3
40. Page M., Cohen S., Ber C.E., Allaouchiche B., Kellum J.A., Rimmelé T. (2014) In vivo antibiotic removal during coupled plasma filtration adsorption: a retrospective study. *ASAIO J.*, vol. 60, no 1, pp. 70–75. doi: 10.1097/MAT.0000000000000009
41. Reiter K., Bordoni V., Dall’Olio G., Ricatti M.G., Soli M., Ruperti S., Soffiati G., Galloni E., D’Intini V., Bellomo R., Ronco C. (2002) In vitro removal of therapeutic drugs with a novel adsorbent system. *Blood Purif.*, vol. 20, no 4, pp. 380–388.
42. Shimokawa K., Takakuwa R., Taya K., Wada Y., Yamazaki N., Murata M., Hirata K., Masuno T., Yokota H., Ishii F. (2012) Adsorption of various antimicrobial agents to endotoxin removal polymyxin-B immobilized fiber (Toraymyxin®). *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 90, pp. 58–61. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.09.046
43. Harm S., Gruber A., Gabor F., Hartmann J. (2016) Adsorption of selected antibiotics to resins in extracorporeal blood purification. *Blood Purif.*, vol. 41, no 1–3, pp. 55–63. doi: 10.1159/000440973
44. Roth G.A., Sipes W., Höferl M., Böhmendorfer M., Schmidt E.M., Hetz H., Schebesta K., Klaus D., Motal M., Jäger W., Krenn C.G. (2013) The effect of the molecular adsorbent recirculating system on moxifloxacin and meropenem plasma levels. *Acta Anaesthesiol Scand.*, vol. 57, no 4, pp. 461–467. doi: 10.1111/aas.12041
45. Weiler S., Falkensammer G., Seger C., Joannidis M., Bellmann R. (2011) Teicoplanin pharmacokinetics during albumin dialysis. *Artif Organs.*, vol. 35, no 10, pp. 969–971. doi: 10.1111/j.1525-1594.2010.01198.x

УДК 159.96+615.03+616-006+159.94

Шолойко Н.В.¹, Матвеева Е.В.¹, Лысенко А.С.², Лысенко Т.И.¹

¹ Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины, Киев, Украина

² Институт психологии имени Г.С. Костюка Национальной академии педагогических наук Украины, Киев, Украина

Sholajko N.¹, Matveeva E.¹, Lysenko O.², Lysenko T.¹

¹The State Expert Center Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²G. Kostiuk Institute of Psychology of the National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Психологический и фармакологический аспекты лечения посттравматического стрессового расстройства и виртуальная зависимость

Psychological and Pharmacological Treatment Aspects of Posttraumatic Stress Disorder and Virtual Addiction

Резюме

Современное общество подвергается влиянию многих стрессовых явлений. Войны, болезни, теракты, конфликты и другие негативные проявления подвергают опасности психофизическое здоровье человека. Поэтому посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) способно оказывать существенное влияние на социальную активность человека. Однако использование разных промышленных лекарственных средств (ЛС), лекарств растительного происхождения и психотерапия могут поспособствовать улучшению качества жизни пациентов. Современные медиатехнологии тесно связаны с повседневной жизнью человека. Поэтому использование виртуального пространства может играть роль отвлекающей терапии (игры, социальные сети, покупки и другая деятельность). Подобная активность вследствие желания уйти от травмирующего события получила название «эскейпинг». Быстрый доступ к разной информации, услугам, товарам, общению, развлечениям позволяет человеку отвлечься от тяжелых эмоций. Человек способен проводить много свободного времени в виртуальном пространстве с целью отвлечься от болезненных воспоминаний или событий. К сожалению, это может поспособствовать развитию виртуальной зависимости. Проблемы с использованием виртуального пространства могут усугубить негативные события в реальной жизни. Например, к таким факторам можно отнести финансовые трудности вследствие использования азартных игр. Также вероятно дальнейшее развитие трудностей в учебе, работе и в общении с родственниками и друзьями. Стоит отметить, что виртуальная зависимость может способствовать суицидальному поведению. Поэтому человек с ПТСР на фоне виртуальной зависимости подвергается дополнительным рискам. Эта статья посвящена некоторым психологическим и фармакологическим аспектам возникновения и лечения ПТСР, а также проявлению виртуальной зависимости на фоне этой проблемы. Важно проводить дальнейшие исследования для лучшего понимания механизмов развития этих нарушений и путей решения.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, лечение, психология, лекарственные средства, виртуальная зависимость.

Abstract

Modern society is influenced by many stressful phenomena. Wars, diseases, acts of terrorism, conflicts and other negative manifestations endanger the psycho-physical health of a person. Therefore, posttraumatic stress disorder (PTSD) can have a significant impact on human social activity. However, the use of different industrial medicines (drugs), herbal medicines and psychotherapy can contribute to improving of patients' quality of life. Modern media technologies are closely related to the daily life of a person. Therefore, the use of virtual space can play the role of distraction therapy (games, social networks, shopping and other activities). Such an activity due to the desire to get away from the traumatic event was called "Escaping". Quick access to various information, services, goods, communication, entertainment allows a person to escape from heavy emotions. A person is able to spend a lot of free time in virtual space in order to distract from painful memories or events. Unfortunately, this can contribute to the development of virtual addiction. Problems using the virtual space can exacerbate the negative events in real life. For example, such factors include financial difficulties due to the use of gambling games. It is also likely that further development of difficulties in school, work and in communication with relatives and friends. It is worth noting that virtual addiction can contribute to suicidal behavior. Therefore, a person with PTSD on the background of virtual addiction is subject to additional risks. This article is devoted to certain psychological and pharmacological aspects of the onset and treatment of PTSD, as well as the manifestation of virtual addiction against the background of these problems. It is important to conduct further research to better understand the mechanisms of development of these disorders and solutions.

Keywords: posttraumatic stress disorder, treatment, psychology, drugs, virtual addiction.

■ ВВЕДЕНИЕ

Своевременное оказание помощи пострадавшим в результате травм физического и психологического характера является одной из актуальных проблем современной медицины, поскольку психоэмоциональное состояние может сопровождаться тяжелыми сопутствующими патофизиологическими нарушениями, когда достижение ремиссии или выздоровление является сложной задачей. В данной публикации представлен обзор современных публикаций, в которых сосредоточены некоторые психологические и фармакологические аспекты возникновения и лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), а также проявления этого нарушения на фоне виртуальной зависимости.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Невротические и соматоформные расстройства, связанные со стрессом, согласно Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), имеют код F40-F48. ПТСР может сопровождаться неприятными ощущениями для человека, влиять на его социальную активность, существенно ухудшать качество жизни. Существует ряд факторов, способствующих развитию невротических состояний, которые продолжают оставаться предметом для изучения,

например, воздействие чрезмерных температур, неприемлемые гигиенические условия, сильная боль, плохая социальная поддержка после оказания медицинской помощи / проведения оперативного вмешательства, генетический полиморфизм и т. д. Согласно МКБ-10, ПТСР (F43.1) – это отсроченный или затянувшийся ответ на стрессовое событие (краткое или продолжительное) исключительно угрожающего или катастрофического характера, которое может вызвать глубокий стресс почти у каждого [1–3].

ПТСР может возникнуть не только у участников боевых действий, лиц, пострадавших вследствие техногенных, природных, экологических катастроф, свидетелей или жертв насилия, но также и у лиц с тяжелыми заболеваниями, включая онкологические, возникающие как у детей, так и у взрослых. В зависимости от возраста, социальной категории, особенностей характера личности онкобольного, проявления психологических нарушений могут отличаться. К сожалению, люди, у которых развивается ПТСР, могут пострадать от ухудшения качества жизни. Близкие и родственники, которые являются свидетелями психологических расстройств пациентов с ПТСР, как правило, страдают от дополнительной эмоциональной нагрузки, которая, в свою очередь, при условии, что не будет найдено оптимальное решение ситуации, является потенциалом для возникновения депрессий. Симптомы ПТСР могут развиваться также и у близких людей, которые заботятся о ребенке/подростке с тяжелой патологией. К основным симптомам ПТСР относятся навязчивые воспоминания, негативные изменения настроения. Комплексный или сложный ПТСР включает в себя симптомы осложнений регулирования эмоций, изменения внимания и сознания [4].

Известно, что у пациентов с ПТСР страх постоянно повторяется в форме воспоминаний [5]. Сообщается, что около 13% лиц с ПТСР имеют установленное генерализованное тревожное расстройство (МКБ-10: F41.1). ПТСР – серьезный фактор риска реализации самоубийства. Согласно проведенному когортному исследованию датчан (cohort study of Danes) установлено, что показатель смертности от самоубийства для лиц с ПТСР в 13 раз выше по сравнению с лицами без ПТСР [6]. Поэтому в контексте возможностей медицинской психологии и фармакологии остро стоит вопрос оказания помощи людям с установленными симптомами ПТСР.

Критерии, которые используются для диагностики, и причины возникновения ПТСР

Травматическое или стрессовое событие является основным этиологическим фактором и диагностическим критерием ПТСР. Известно, что от 60 до 90% людей испытывают в течение жизни потенциально травматическое событие.

ПТСР имеет следующие критерии:

- критерий А – травмы, насилие;
- критерий В – навязчивые воспоминания, мечты;
- критерий С – упорное избегание раздражителей;
- критерий D – негативные изменения настроения после травматического события;
- другие критерии.

Память играет важную роль в проявлениях ПТСР [7].

ПТСР – отсроченная и/или затяжная реакция на стрессовое событие или ситуацию (кратковременную или продолжительную) исключительно угрожающего или катастрофического характера, она включает эпизоды повторного переживания травмы в виде навязчивых воспоминаний (реминисценций), снов или кошмаров, возникающих на фоне хронического чувства «оцепенелости» и эмоциональной притупленности; также может наблюдаться уклонение от деятельности и ситуаций, напоминающих о травме, отчуждение от других людей, иногда возникают драматические, острые вспышки страха, паники или агрессии, провоцируемые стимулами, вызывающими неожиданное воспоминание о травме или о первоначальной реакции на нее. У людей, страдающих ПТСР, наблюдаются тревога и депрессия, нередко появляются суицидальные идеи/намерения. Отягощающим фактором может быть избыточное употребление алкоголя или наркотиков. Состояние может иметь хроническое течение на протяжении многих лет и переход в стойкое изменение личности после переживания катастрофы [8].

В психологии можно выделить 3 группы методов изучения психических состояний:

- 1) теоретическое исследование, которое заключается в определении философских вопросов проблемы;
- 2) изучение медицинских, физиологических и биологических характеристик, а также параметров психических состояний;
- 3) психологические методы: наблюдение и самонаблюдение, беседа, анкетирование, тестирование и др.

Выбор метода должен зависеть от конкретного психического состояния. Также при оценке психических состояний следует использовать взаимодополняющие и контролирующиеся друг друга методы. Например, можно объединить физиологические и психологические методы. Считается, что наблюдение является одним из самых универсальных методов оценки различных психических явлений, в чем и заключается его преимущество. Этот метод позволяет проводить исследования состояния человека как в лабораторных, так и природных условиях. Недостатком этого метода является риск искажения результатов наблюдения в результате субъективных тенденций оценки со стороны наблюдателя.

Субъективно-оценочные методы диагностики состояний базируются на подходах, в которых исследуемое лицо самостоятельно сообщает о своем состоянии. Преимуществом этого метода является простая, стандартизированная и точная обработка полученных с его помощью результатов, к тому же методики самоотчета разрешается применять не только индивидуально, но и в группах. К недостаткам данного метода можно отнести вероятность неискреннего ответа исследуемого лица, сообщение неточной информации вследствие недостаточных навыков к самонаблюдению и самоанализу. Однако вышеуказанный метод многими исследователями относится к основному способу диагностики психических состояний.

Применяют также психофизиологические методы, с помощью которых регистрируют психофизиологические изменения в результате определенных психических раздражителей, которые поддаются объективному сравнению. Вместе с тем использование в этом случае физиологических методов не дает возможности качественной интерпретации

психических состояний, потому что, например, возмущение и воодушевление имеют близкие физиологические характеристики [9].

Диагностика психоэмоционального напряжения может определяться с помощью выявления субъективных признаков, например, со стороны ощущений (подавленность, незащищенность, отсутствие желаний, страх ошибок и т. п.), мыслей (о несправедливости действий в отношении себя, недостаточной оценки окружающими, о незаслуженности собственного положения в обществе и т. п.), действий (критика по отношению к окружающим и самому себе, стремление быть заметным или незаметным и т. д.), и объективных (например, ожирение или снижение массы тела) [10].

Когда речь идет о детях, то установлено, что родители могут создавать благоприятный психологический фон, который помогает достичь эмоционального благополучия ребенка. Проведено исследование, в котором приняли участие 30 детей младшего школьного возраста. Установлено, что для школьников более характерно проявление медицинских страхов (боль, болезни, кровь и т. д.) (93,3%), страха чудовищ (73,3%), страха одиночества (60%) и страха темноты (46,6%). Выявлена корреляция между симбиотическим отношением к ребенку и эмоциональным благополучием школьника младшего возраста [11].

В связи с указанным выше стоит обратить внимание на эмоциональное состояние членов семьи, в которой есть пациент с ПТСР, причиной которого являются полученные физические нарушения или психологические травмы. Важно отметить, что благоприятная обстановка в семье может быть хорошим подспорьем в улучшении качества жизни пациента.

Взгляд на некоторые предикторы жизнестойкости

Возникновение невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств, в том числе ПТСР, может существенно повлиять на социальную активность человека, ухудшить его эмоциональное состояние. Трудности, которые возникают при этом, способны, подобно снежному кому, обрушиваться на человека, тем самым осложняя ситуацию. Поиск верного решения относительно лечения – это важный шаг на пути к улучшению жизни пациента.

В течение жизни человек может подвергаться воздействию стрессовых ситуаций, которые способствуют развитию симптомов расстройств адаптации, тревоги, паники, страха, депрессии. Возникают ситуации, когда человек не выполняет жизненных задач, поэтому находится в состоянии невроза или пограничного психического расстройства. Невротические расстройства характеризуются укрытием от принятия решений, тревогой не справиться с вызовами жизни, предварительной подготовкой оправданий в случае неудачи. Невротик склонен проявлять собственную слабость во многих жизненных обстоятельствах. Изучение решимости личности в преодолении трудностей является актуальным вопросом [12].

Сообщается, что возражение и толерантность к неопределенности являются эффективными поддерживающими факторами в ситуации напряжения и поиска решения. Но также существует «регрессия» – тенденция личности к уклонению от ответственности, которая снижает ее готовность столкнуться с проблемами и стрессовыми ситуациями. Могут затруднять готовность справиться с трудностями такие факторы,

как инфантильное отношение к сложным ситуациям, перенос ответственности за свою жизнь на других лиц и т. п. Для невротической личности трудности воспринимаются непреодолимыми, потому что человеку не удастся решиться начать разбираться с проблемами. Для таких пациентов усиливает жизнестойкость возможность получать помощь благодаря дружеским отношениям. Для невротической личности важно разделить проблему с другим человеком, что может способствовать снижению чувства страха, собственной слабости и усилению смелости. Для невротика характерны сверхчувствительность к экзистенциальным угрозам, при этом такое состояние способно сопровождаться готовностью к страху [12].

Стоит отметить, что у человека могут развиваться тревожные расстройства, которые также играют роль в ухудшении эмоционального состояния. Эти состояния могут быть причиной серьезного дискомфорта.

Тревожные расстройства являются распространенной категорией психологических расстройств, которые имеют как самостоятельные формы, так и различные варианты тревожных синдромов. В другом исследовании приняли участие 136 пациентов с тревожными расстройствами: 1-я группа в количестве 35 человек – пациенты с паническим расстройством; 2-я группа в количестве 34 человек – пациенты с генерализованным тревожным расстройством; 3-я группа в количестве 67 человек – пациенты со смешанным тревожно-депрессивным расстройством. Клиническая картина у всех пациентов с эпизодической пароксизмальной тревогой, у которых чаще всего оказывались панические атаки, характеризовалась: дискретным эпизодом интенсивного страха или дискомфорта; внезапным началом; ощущением головокружения, дереализацией (ощущением, что предметы нереальны), деперсонализацией (ощущением, что человек «находится не здесь»); страхом потери контроля; страхом смерти и др. Также наблюдались тахикардия, потливость, тремор, сухость во рту, не вызванная приемом лекарств или обезвоживанием, чувство удушья, боль или дискомфорт в груди, тошнота и др. [13].

Возникновение феномена «флешбэк»

Термин «флешбэк» в дословном переводе обозначает «обратная вспышка», однако обсуждение вопроса о психопатологической структуре феномена «флешбэк» затруднено вследствие многозначности и полисемантической данного понятия. Флешбэк – это феномен, квалифицируемый в качестве диссоциативного эпизода, рассматривается в одном ряду с реминисценциями, иллюзиями, галлюцинациями, содержательно связанными с повторным переживанием психотравмирующих обстоятельств – «как если бы событие происходило вновь». Имеются различные характеристики феномена «флешбэк», которые отражают переживания событий прошлого («вспышка пережитого», «вспышка прошлого», «ретроспективная вспышка», «возврат в прошлое», «взгляд в прошлое»), повторяемость переживаний («эхо-эффект», «чувство повторного переживания»), отсроченный характер переживаний («отсроченное воспроизведение», «отсроченное воссоздание»). В наркологии под флешбэком понимают возникновение симптоматики интоксикации спустя некоторое время после прекращения наркотизации [8].

В своих переживаниях пациенты, в том числе с ПТСР, вновь «оказываются» в зоне боевых действий, «подвергаются» физическому и моральному насилию, «спасаются» от последствий природных и техногенных катастроф, при этом повторное переживание событий прошлого происходит вопреки желанию и воле пациентов, непроизвольно. Сообщается, что зрительные образы в структуре флешбэка имеют яркий, контрастный, полихроматический характер, поэтому переживания пациентов при флешбэке более реалистичны, чем обычные воспоминания и представления о стрессовом событии. Слуховые образы отличаются выраженной дифференцированностью тембра и громкости, тактильные нарушения представлены термическими (прикосновение «обжигающих», «раскаленных» предметов) или гаптическими («удары», «толчки») обманами, обонятельные нарушения – запахами «пороха», «гари». Эмоциональное состояние пациентов во время флешбэка практически полностью повторяет чувства, испытанные во время трагических событий, также характерной является сложная структура доминирующего тревожно-тоскливого аффекта. Образы с экстрапроекцией в субъективное пространство наслаиваются на реально существующие объекты, а в объективное пространство – «замещают», «заслоняют» реальные объекты. Наблюдаются обманы восприятия с признаками, свойственными психогенным иллюзиям и галлюцинациям. Возможно возникновение амнезии, распространяясь на реальные события, поскольку пациенты не могут вспомнить то, что в действительности происходило вокруг, связать свое поведение с реальной обстановкой, но содержание иллюзорно-галлюцинаторных расстройств в памяти остается [8].

Медикаментозная терапия ПТСР

Фармакотерапия включает в себя редукцию клинической симптоматики, в том числе тревожно-фобических, депрессивных расстройств, симптомов нейровегетативной дисфункции и т. д. Важный фактор при проведении медикаментозной терапии – учет наличия у пациента суицидальных мыслей, агрессивного или деструктивного поведения, что требует его госпитализации. Также важной особенностью является однократность или множественность травматического воздействия, условия возникновения стрессов (мирное время, военные действия), время начала, длительность и тяжесть ПТСР, а также анамнестические сведения (в том числе отрицательный опыт применения лекарственных препаратов). Важно оценить наличие сопутствующих заболеваний, например, черепно-мозговой травмы, тяжелого соматического заболевания и др. В настоящее время применяют антидепрессанты, анксиолитики, аднергические средства, противосудорожные – нормотимики, атипичные нейролептики. К лекарственным средствам первой линии были отнесены селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – пароксетин и сертралин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) – венлафаксин и модулятор кальциевых каналов – прегабалин, в качестве терапии второй линии рекомендуется присоединить бензодиазепины, но только при отсутствии аддикции. Применяются также трициклические антидепрессанты (ТА) – amitриптилин и имипрамин, ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО) фенелзин, а также мirtазапин и нефазадон. Наиболее

изученным является влияние применения пароксетина и сертралина на симптоматику стрессовых расстройств, в том числе в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Эти лекарственные средства рекомендованы как средства для лечения ПТСР американским стандартом US Food and Drug Administration. Но также существует работа, в которой описывается отсутствие отличий сертралина и циталопрама от плацебо в воздействии на клиническую картину ПТСР в целом. В случае плохой переносимости или отсутствия эффективности СИОЗС следует воспользоваться антидепрессантами с другим механизмом действия, к которым относятся венлафаксин, миртазапин, моклобемид, тразодон и нефазодон и др. [8].

Пароксетин. В одном из исследований среди 57 человек, которые использовали пароксетин, ремиссия ПТСР наблюдалась у 43,3% [14]. Проведено клиническое исследование, в котором принял участие 21 пациент, у которого развилось ПТСР вследствие землетрясений, и 17 травмированных человек, которых отнесли в группу контроля. В начале исследования все участники прошли сканирование при помощи функционального магнитного резонанса (resting functional magnetic resonance imaging (Rs-fMRI)). Затем группа с ПТСР в течение 12 недель проходила лечение пароксетином с последующим повторным применением функционального магнитного резонанса для сравнения с исходным показателем. Наблюдалась гиперактивная функция зрительной коры головного мозга у пациентов с ПТСР до и после лечения. Однако гиперактивная функция зрительной коры и нарушенные связи между ортофронтальной корой, предклиньями полушарий головного мозга и зрительной корой не прекращались после лечения, что может быть потенциальной мишенью для дальнейшего лечения [15]. Пароксетин обычно назначается для лечения депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, панического расстройства, ПТСР и др. Лекарственное средство вызывает такие побочные эффекты, как тошнота, сонливость, бессонница, головокружение, возможен рост суицидального поведения и суицидальных мыслей [16].

Сертралин. В другом исследовании приняли участие 122 японских пациента в возрасте ≥ 18 лет с диагнозом ПТСР. Они принимали сертралин в среднем на протяжении 10,6 месяца в дозе от 12,5 до 150 мг/сут, в основном – 25 и 50 мг/день. Это исследование продемонстрировало эффективность применения сертралина для лечения ПТСР [19]. В проведенном исследовании, в котором приняли участие 72 пациента с ПТСР, изучалось применение сертралина (135 мг в сутки) по сравнению с плацебо в течение 2 недель, 65 человек завершили исследование, поэтому их данные были включены в окончательный анализ. Результаты анализа продемонстрировали, что применение сертралина в течение 12 недель является эффективным и препарат хорошо переносится [18].

Асенапин. Атипичные антипсихотики часто используются для лечения остаточных или рефрактерных симптомов ПТСР. Асенапин – это атипичный нейролептик, который обладает высоким сродством к серотонину (5-HT_{2A}), дофамину (D₂), а также ему свойственен альфа-адренергический антагонизм, что является важным фактором при лечении ПТСР. Установлено, что дополнительное лечение асенапином может помочь некоторым пациентам, испытывающим остаточные симптомы ПТСР [19].

Прегабалин. Существует предположение, что противосудорожный препарат прегабалин может быть полезным при лечении некоторых тревожных расстройств, в том числе при хроническом ПТСР. В 2013 г. в психиатрической больнице Ibn-E-Sina (Мешхед, Иран) было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. 37 мужчин с диагнозом ПТСР вследствие боевых действий были случайным образом распределены на 2 группы: 18 из них получали прегабалин (300 мг/сут); 19 пациентов – контрольная группа, получали плацебо в течение 6 недель. Прегабалин был значительно эффективнее по сравнению с плацебо. Установлено, что прегабалин эффективно уменьшал тяжесть симптомов ПТСР. Сравнение эффективности прегабалина и плацебо относительно депрессии, тревоги и качества жизни не выявило значительных различий в показателях [20].

Амитриптилин и имипрамин. Следует отметить, что применение амитриптилина и имипрамина может стать причиной возникновения побочных реакций. У пациентов, принимающих имипрамин, может появиться гиперпигментация. Существует сообщение о 63-летней женщине, которая принимала имипрамин для лечения депрессии более 20 лет. У нее развилось синевато-серое изменение цвета на лице и шее, индуцированное имипраминосом [21]. Также в недавнем Кокрановском обзоре описывается, что амитриптилин является эффективным антидепрессантом, однако применение связано с рядом побочных эффектов [22].

Для лечения последствий ПТСР используют также и другие лекарственные средства разных фармакологических групп. Установлено, что норадренергическая гиперактивность имеет взаимосвязь со стрессом. Также повышение уровня катехоламинов во время стресса связывают с ПТСР и другими тревожными расстройствами. Поэтому гуанфацин (агонист альфа-2 норадренергических рецепторов) имел определенную эффективность у детей и подростков. При этом использование безопасно, поскольку препарат вызывает токсикоманию. Нефикастат – селективный ингибитор бета-гидроксилазы дофамина тоже исследуется для лечения ПТСР. Положительно зарекомендовал себя в лечении ПТСР D-циклосерин [23, 24].

Вместе с тем некоторые лекарственные средства вызывают потенциально больше побочных эффектов. К ним относятся нефазодон, миртазапин, трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы [25].

Применение каннабиноидов для лечения ПТСР

Каннабис (*Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, марихуана) уже давно используется для медицинских целей в некоторых странах. *C. sativa* имеет сравнительно высокую концентрацию дельта-9-тетрагидроканнабинола (delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)), *C. indica* – более высокую концентрацию каннабидиола (cannabidiol). В настоящее время более 60 различных типов фармакологически активных каннабиноидов были идентифицированы и выделены из конопли, однако, в общем, каннабиноиды можно разделить на три основных подтипа: эндоканнабиноиды, которые присутствуют в организме человека, фитоканнабиноиды – присутствуют в конопле, и синтетические каннабиноиды (химические вещества). Каннабиноиды участвуют в психомоторной

координации, процессах регулирования памяти, настроения и боли, так как основной механизм действия заключается в связывании с двумя типами рецепторов: CB1, которые наиболее распространены в мозге, и CB2, которые экспрессируются на клетках иммунной системы. С учетом взаимодействия каннабиноидов с нейротрансмиттерами и нейромодуляторами в организме человека, такими как дофамин, глутамат, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) конопля могут предоставить определенную медицинскую пользу. Медицинский каннабис проходит стадию исследований (Epidiolex (GW Pharmaceuticals, Cambridge, UK), Namisol (Echo Pharmaceuticals, Weesp, the Netherlands) и Cannador (Society for Clinical Research, Berlin, Germany)). Наблюдается растущий интерес к нейропротективному потенциалу каннабиноидов для лечения неврологических состояний, а также антипсихотическим свойствам каннабидиола, поскольку доклинические свидетельства показывают, что каннабиноиды могут ослаблять нейродегенерацию, уменьшая эксайтотоксичность и окислительное повреждение через рецепторы CB1 и CB2. Каннабидиол модулирует систему эндоканнабиноидов путем повышения уровня андамина, тем самым снижая психотические симптомы. Хотя существуют испытания, которые указывают на потенциальную пользу в результате использования каннабиноидов для лечения нервной анорексии, тревоги, ПТСР, симптомов психотической агитации при болезни Альцгеймера и деменции, болезни Хантингтона и синдрома Туретта, дискинезии при болезни Паркинсона, однако проведенных исследований недостаточно вследствие неудовлетворительной доказательной базы. Улучшение знаний о механизме каннабиноидов на клеточном уровне может помочь более качественно оценить терапевтические преимущества каннабиноидов для лечения психиатрических и нейродегенеративных расстройств [26].

Вместе с тем отмечается, что во время лечения ПТСР среди ветеранов наблюдается тенденция к ухудшению результатов лечения. Обострение симптомов ПТСР возникает вследствие возникновения лекарственной зависимости. Осложнения наблюдают вследствие растущей популярности и доступности нового класса веществ синтетического происхождения, так как синтетические агонисты каннабиноидных рецепторов связываются с аналогичными рецепторами клеток головного мозга, подобно активному ингредиенту марихуаны. Некоторые формы синтетических соединений можно получить законно в США. Немного известно о последствиях действия веществ на головной мозг. Сообщается о большей интенсивности галлюцинаций, паранойи, тревоги [27].

Свойство уменьшать интенсивность боли принадлежит к основным причинам медицинского назначения конопля. С недавней легализацией каннабиса в некоторых штатах США численность потребителей с лечебной целью существенно возросла. Сообщается, что употребление конопля в лечебных целях для уменьшения хронической боли приводит к меньшему количеству проблем, связанных с использованием, чем среди лиц, использовавших эти вещества в иных условиях. В других исследованиях были выявлены такие негативные последствия, связанные с использованием каннабиса для лечения боли, как возникновение депрессии центральной нервной системы, нарушения настроения и острого психоза. Каннабиноиды или их комбинации вызывают

различные побочные эффекты, в том числе параноидальные симптомы, нарушения памяти и психотический опыт [28].

Виртуальная зависимость на фоне ПТСР

Сегодня виртуальная зависимость является серьезной проблемой для современного общества, несмотря на ряд позитивных свойств Интернета, таких как быстрый доступ к информации, общению, услугам и товарам и т. д. Особое значение имеет проблема киберсуицидального поведения, что более свойственно подростковому населению. Также существует риск онлайн-груминга, киберзапугивания, а также возможность пострадать от мошенников в Интернете, от использования азартных игр и т. д. [29].

Некоторые авторы отмечают, что эскейпинг как явление компенсаторного защитного механизма вследствие использования видеоигр, а также Интернета может быть полезным, но также и дезадаптивным. Существуют разные версии и доказательства этих теорий. В одном из исследований приняли участие 273 онлайн-игрока. Было установлено, что участники имели более позитивное отношение к изображениям с виртуальными составляющими в сравнении с картинками из реальной жизни [30].

Установлено также то, что зависимость от видеоигр в значительной степени коррелирует с серьезными депрессивными расстройствами как для молодых людей, так и для средних возрастных групп. Поэтому эскейпинг от нервозности, гнева, депрессии может существенно влиять на использование виртуальных игр [31].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТСР является проблемой, которая вызывает дискомфортные ощущения и влияет на качество жизни пациентов, играет определенную роль в формировании социального поведения людей с вышеуказанным диагнозом. Вместе с тем проводится работа в области медицины и фармакологии для получения интересных знаний о помощи людям, у которых наблюдаются психоэмоциональные нарушения, в том числе ПТСР. Важно помнить, что эффективные и безопасные методы лечения для пациентов вышеуказанной категории будут способствовать улучшению социальной активности, в том числе улучшению семейной жизни и отношений с окружающими. Вместе с этим существует повышенный риск развития виртуальной зависимости на фоне ПТСР вследствие эскейпинга от негативных эмоций или событий. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью получения более детальной информации о механизмах возникновения и процессах протекания ПТСР, в том числе на фоне виртуальной зависимости, что позволит лучше понимать современную ситуацию в обществе.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Williams A.C. de C., Baird E. (2016) Special considerations for the treatment of pain from torture and war. *Curr. Anesthesiol. Rep.*, vol. 6, no 4, pp. 319–326.
2. МКБ-10 (1995) *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'eyem: 10-y peresmotr: v 3 t. T. 1. CH. 1. Per. s angl. M. Maksimovoy, S. Chemyakinoy,*

- L. Safronovoy [International statistical classification of diseases and related health problems: 10th [tenth] revision: in 3 V., V. 1, P. 1, translation from English M. Maksimova, S. Chemiakina, L. Safronov]. Geneva: World Health Organization, publishing house "Medicine", 697 p.
3. Davydow D.S., Lease E.D., Reyes J.D. (2015) Posttraumatic stress disorder in organ transplant recipients: a systematic review. *Gen. Hosp. Psychiatry*, vol. 35, no 5, pp. 387–398.
 4. Chiba H., Oe M., Uchimura N. (2015) Patients with posttraumatic stress disorder with comorbid major depressive disorder require a higher dose of psychotropic drugs. *Kurume medical journal*, vol. 62, no 1–2, pp. 23–28.
 5. Izquiero I., Furini C.R.G., Myskiw J.C. (2016) Fear memory. *Physiol. rev.*, vol. 96, pp. 695–750.
 6. Gradus J.L. (2017) Prevalence and prognosis of stress disorders: a review of the epidemiology. *Clinical epidemiology*, vol. 9, pp. 251–260.
 7. Rigoli M.M., Silva G.R., de Olivera F.R. (2016) The role of memory in posttraumatic stress disorder: implication for clinical practice. *Trends psychiatry psychother.*, vol. 38, no 3, pp. 119–127.
 8. Agibalova T., Aleksandrovsii YU., Bocheeva E. (2015) *Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo* [Posttraumatic stress disorder]. Rostov n/D: Izd-vo RostGMU, 624 p.
 9. Raspopin E. (2016) Metody izucheniya i otsenki psikhicheskikh sostoyaniy [Methods of study and evaluation of mental states]. *Izvestiya Ural'skogo federal'nogo universiteta. Ser. 1: Problemy obrazovaniya, nauki i kul'tury* [News of Ural Federal University. Series 1: Problems of education, science and culture], vol. 22, no 4 (156), pp. 129–137.
 10. Amelina L., Nikolaev V., Bulgakova O. (2016) Osobennosti psikhooemotsional'nogo napryazheniya roditeley detey s additivnym povedeniyem [Especially emotional stress parents of children with addictive behavior]. *Psychophysiology News*, vol. 1, pp. 56–60.
 11. Molostova N., Shcherbakova E. (2016) Psikhofiziologicheskiye i psikhosotsial'nyye osnovaniya vliyaniya detsko-roditel'skikh otnosheniy na emotsional'nuyu ustoychivost' mladshikh shkol'nikov [The psychophysiological and psychosocial bases of influence child-parent relations on emotional stability of younger schoolchild]. *Vestnik psikhofiziologii*, vol. 1, pp. 34–43.
 12. Philipovich V. (2015) Prediktory zhiznestoykosti lichnosti pri nevrozakh i v norme [Predictors of personality hardiness in both neurotic and normal condition]. *Medychna psykholohiya*, no 3, pp. 7–12.
 13. Chorna T. (2015) Klinika, diagnostika i printsipy psikhoterapii trevozhno-fobicheskikh rasstroystv [Clinical presentation, diagnosis and principles of psychotherapeutic correction of anxiety and phobic disorders]. *Medychna psykholohiya*, 3, pp. 83–86.
 14. Popiel A., Zawadzki B., Prąglowska E., Teichman Y. (2015) Prolonged exposure, paroxetine and the combination in the treatment of PTSD following a motor vehicle accident. A randomized clinical trial – The "TRAKT" study. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, vol. 48, pp. 17–26.
 15. Zhu H., Qiu C., Meng Y. (2015) Altered spontaneous neuronal activity in chronic posttraumatic stress disorder patients before and after a 12-week paroxetine treatment. *J. Affect. Disord.*, vol. 174, pp. 257–264.
 16. Lewis R.J., Kemp P.M., Johnson R.D. (2015) Paroxetine in Postmortem Fluids and Tissues from Nine Aviation Accident Victims. *J. Anal. Toxicol.*, vol. 39, no 8, pp. 637–641.
 17. Kamo T., Maeda M., Oe M. (2016) Dosage, effectiveness, and safety of sertraline treatment for posttraumatic stress disorder in a Japanese clinical setting: a retrospective study. *BMC Psychiatry*, vol. 16, no 1, p. 434.
 18. Li W., Ma Y.B., Yang Q. (2017) Effect and safety of sertraline for treat posttraumatic stress disorder: a multicenter randomised controlled study. *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.*, vol. 21, no 2, pp. 151–155.
 19. Pilkinton P., Berry C., Norrholm S. (2016) An Open Label Pilot Study of Adjunctive Asenapine for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Psychopharmacol Bull.*, vol. 46, no 2, pp. 8–17.
 20. Baniyadi M., Hosseini G., Fayyazi Bordbar M.R. (2014) Effect of pregabalin augmentation in treatment of patients with combat-related chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *J. Psychiatr. Pract.*, vol. 20, no 6, pp. 419–427.

21. Bicknell L.M., McFaddin C.L., Fernandez M., Parekh P. (2017) Imipramine-induced hyperpigmentation. *Cutis*, vol. 100, no 3, pp. 8–10.
22. Kessing L.V., Bukh J.D. (2013) Amitriptyline versus placebo for major depression. *Ugeskr Laeger*, vol. 175, no 34, pp. 1875–1877.
23. Arnsten A.F.T., Raskind M.A., Taylor F.B., Connor D.F. (2015) The effects of stress exposure on prefrontal cortex translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of stress*, vol. 1, pp. 89–99.
24. Murrough J.W., Yaqubi S., Sayed S., Charney D.S. (2015) Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert. Opin. Emerg. Drugs*, vol. 20, no 3, pp. 393–406.
25. Jeffreys M., Capehart B., Friedman M.J. (2012) Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: review with clinical applications. *J. Rehabil. Res. Dev.*, vol. 49, no 5, pp. 703–715.
26. Lim K., See Y.M., Lee J.A. (2017) Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, vol. 15, no 4, pp. 301–312.
27. Grant S., Pedersen E.R., Neighbors C. (2016) Associations of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms With Marijuana and Synthetic Cannabis Use Among Young Adult U.S. Veterans: A Pilot Investigation. *J. Stud. Alcohol. Drugs*, vol. 77, no 3, pp. 509–514.
28. Cohen N.L., Heinz A.J., Ilgen M., Bonn-Miller M.O. (2016) Pain, Cannabis Species, and Cannabis Use Disorders. *J. Stud. Alcohol. Drugs*, vol. 77, no 3, pp. 515–520.
29. Diomidous M., Chardalias K., Magita A. (2016) Social and Psychological Effects of the Internet Use. *Acta. Inform Med.*, vol. 24, no 1, pp. 66–8. doi: 10.5455/aim.2016.24.66-68.
30. Deleuze J., Maurage P., Schimmenti A. (2019) Escaping reality through videogames is linked to an implicit preference for virtual over real-life stimuli. *J. Affect Disord.*, vol. 245, pp. 1024–1031. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.078.
31. Kim D.J., Kim K., Lee H.W. (2017) Internet Game Addiction, Depression, and Escape From Negative Emotions in Adulthood: A Nationwide Community Sample of Korea. *J. Nerv. Ment. Dis.*, vol. 205, no 7, pp. 568–573. doi: 10.1097/NMD.0000000000000698.

Поступила/Received: 25.03.2019

Контакты/Contacts: tamilanagornaya@ukr.net

Котвицкая А.А., Сурикова И.А., Тарасенко Д.Ю.
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Kotvitska A., Surikova I., Tarasenko D.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Исследование юридической ответственности фармацевтических работников во время осуществления профессиональной деятельности в Украине

Study of the Legal Liability of Pharmaceutical
Workers During the Professional Activity in Ukraine

Резюме

Сегодня вопрос ответственности специалистов в области здравоохранения является дискуссионным в медико-правовом контексте и требует более совершенного законодательного регулирования, поскольку выступает мерой обеспечения жизни, безопасности и здоровья граждан. В связи с этим целью исследования стало изучение ответственности фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности. В ходе исследования установлены нормативно-правовые акты, которыми регулируются профессиональные обязанности фармацевтических работников в Украине. Определено, что за нарушения законодательства Украины о здравоохранении специалисты данной отрасли несут уголовную, административную и гражданскую ответственность, в частности административная ответственность предусмотрена статьями 42-4, 44, 44-2, 167, 168-1, 170 Кодекса Украины об административных правонарушениях; уголовная ответственность – статьями 131, 140 разделом XIII (статьи 305–327) Уголовного кодекса Украины; гражданско-правовая – главой 21 (статьи 281–293), главой 82 Гражданского кодекса Украины. Также установлено, что случаи привлечения к юридической ответственности фармацевтических специалистов при осуществлении ими профессиональной деятельности являются единичными, и определены основные причины их возникновения, к которым относятся недостаточная осведомленность специалистов здравоохранения о юридической ответственности при осуществлении ими профессиональной деятельности, недостаточное регулирование рецептурного отпуска лекарственных средств на государственном уровне, несовершенное законодательное регулирование вопросов профессиональной деятельности фармацевтических работников, их компетенции, определенных положениями действующего законодательства, сложность расследования правонарушений при оказании медицинской или фармацевтической помощи, отсутствие имплементации основных норм Этического кодекса фармацевтических работников Украины на законодательном уровне.

Ключевые слова: фармацевтический работник, юридическая ответственность, профессиональная деятельность.

Abstract

Today, the issue of the liability of specialists in healthcare system is debatable in the medical and legal context and requires better legislative regulation, since it is a measure to ensure the life, safety and health of citizens. In this regard, the aim of the study was to investigate the responsibility of pharmaceutical workers in their professional activities. During study, legal acts that regulate the professional responsibilities of pharmaceutical workers in Ukraine were established. It has been determined that for violations of the health care legislation of Ukraine, specialists in this field are subject to criminal, administrative and civil liability, in particular, administrative liability is provided by Articles 42-4, 44, 44-2, 167, 168-1, 170 of the Administrative Offenses Code of Ukraine; criminal liability – by articles 131, 140, section XIII (articles 305–327) of the Criminal Code of Ukraine; civil law – chapter 21 (articles 281–293), chapter 82 of the Civil Code of Ukraine. Also found that the cases brought to the legal pharmaceutical professionals in the professional activity are unitary and identified the main causes of their occurrence, which include insufficient awareness of health professionals of legal responsibility in their professional activities, insufficient regulation of prescription drugs at the state level, imperfect legislative regulation of the professional activities of pharmaceutical workers, their competence, certain provisions of the current legislation, the complexity of the investigation of offenses in the provision of medical or pharmaceutical assistance, the lack of implementation of the basic norms of the Ethical Code of pharmaceutical workers of Ukraine at the legislative level.

Keywords: pharmaceutical worker, legal liability, professional activity.

■ ВВЕДЕНИЕ

Современный фармацевтический сектор отрасли здравоохранения является сложной социально-экономической системой, основной задачей которого является обеспечение важнейшей социальной функции – сохранение и улучшение здоровья населения путем оказания высококвалифицированной фармацевтической помощи.

Украинские евроинтеграционные процессы, формирование рыночных отношений привели к ряду социально-экономических, политически законодательных изменений, которые происходят также и в фармацевтическом секторе и предусматривают его нормативно-правовое регулирование, в том числе и в части деятельности фармацевтических работников. Однако и сегодня вопрос ответственности специалистов в области здравоохранения является дискуссионным в медико-правовом контексте и требует более совершенного законодательного регулирования, поскольку выступает мерой обеспечения жизни, безопасности и здоровья граждан, а также применения государственного воздействия в случае нарушения профессиональных обязанностей.

Не вызывает сомнения, что профессиональные обязанности специалистов отрасли здравоохранения должны быть четко определенными действующим законодательством, а ответственность может быть применена только в случаях неисполнения или ненадлежащего исполнения таких обязанностей, что в современных условиях является причиной неоправданных ожиданий пациентов к врачам и фармацевтам.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование ответственности фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности.

Для реализации поставленной цели нами определены следующие задачи:

- изучение профессиональных обязанностей фармацевтических работников во время осуществления фармацевтической помощи населению;
- анализ видов юридической ответственности фармацевтических работников;
- исследование нормативно-правовой базы юридической ответственности фармацевтических работников;
- анализ современного положения привлечения к юридической ответственности фармацевтических работников за профессиональные правонарушения.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Концепция рационального использования лекарственных средств (ЛС) предусматривает непосредственное участие фармацевтических работников в процессе фармакотерапии, и вместе с этим профессиональная деятельность фармацевтов предусматривает ответственность за применение пациентом ЛС. При выполнении своих профессиональных обязанностей фармацевтический работник несет ответственность за выявление поддельных / неправильного маркированных / фальсифицированных / контрафактных ЛС, обеспечения надлежащего хранения ЛС и качества их изготовления в случае необходимости, а также является ответственным за корректное назначение и реализацию ЛС, дозировку, соответствие схем лечения и лекарственных форм в каждом индивидуальном случае. Кроме того, к профессиональным обязанностям фармацевтических работников относятся предсказания и предотвращения взаимодействия ЛС с другими препаратами и пищевыми продуктами, исключение возможности появления известных и предполагаемых побочных эффектов ЛС, сведение к минимуму ненужных процедур, учета стоимости ЛС и т. д. [1].

Профессиональные обязанности медицинских и фармацевтических работников в Украине определены статьей 78 Закона Украины от 19.11.1992 № 2801-XII «Основы законодательства Украины о здравоохранении» и предусматривают [2, 3]:

- содействие сбережению и укреплению здоровья людей, предотвращение и лечение заболеваний, оказание своевременной и квалифицированной медицинской и лекарственной помощи;
- бесплатное предоставление соответствующей неотложной медицинской помощи гражданам при возникновении несчастного случая и в других экстремальных ситуациях;
- распространение научных и медицинских знаний среди населения, пропаганда, в том числе собственным примером, здорового образа жизни;
- соблюдение требований профессиональной этики и деонтологии, хранение врачебной тайны;

- постоянное повышение уровня профессиональных знаний и мастерства;
- оказание консультативной помощи своим коллегам и другим работникам здравоохранения.

Кроме того, законодательством также установлены определенные ограничения для медицинских и фармацевтических работников при осуществлении профессиональной деятельности (статья 781), в частности:

- получение от субъектов хозяйствования, осуществляющих производство и/или реализацию ЛС, изделий медицинского назначения (ИМН), а также их представителей неправомерную выгоду;
- получение от субъектов хозяйствования, осуществляющих производство и/или реализацию ЛС, ИМН, их представителей образцы ЛС, ИМН для использования в профессиональной деятельности (кроме случаев, связанных с проведением в соответствии с договорами клинических исследований ЛС или клинических испытаний ИМН);
- осуществление рекламы ЛС, ИМН, в том числе выписки ЛС на бланках, содержащих информацию рекламного характера, и указания производителей ЛС (торговых марок);
- непредоставление потребителю информации о наличии в данном аптечном учреждении ЛС с таким же действующим веществом (по международным непатентованным названиям), формой отпуска и дозировкой, а также невозможность сокрытия информации о наличии таких ЛС по более низкой цене.

Необходимо отметить, что, кроме положений, определенных действующим законодательством, важные аспекты профессиональных обязанностей фармацевтов содержатся также в положениях Этического кодекса фармацевтических работников Украины. Так, в частности, можно выделить следующие: обеспечение гарантий качества и безопасности применения ЛС и медицинской продукции, предотвращение ошибок при изготовлении, контроле качества, продвижении и отпуска ЛС; участие в борьбе с разработкой, изготовлением, продвижением и распространением фальсифицированных, субстандартных, не зарегистрированных в Украине ЛС и медицинской продукции; участие в санитарно-просветительской работе касательно здравоохранения, противодействие знахарству, участие в борьбе с лекарствоманией, лекарственной зависимостью, наркоманией, алкоголизмом; осуществление эффективной фармацевтической опеки в отношении профилактики или лечения того или иного заболевания. Однако, к сожалению, этический кодекс, который был принят 16 сентября 2010 г. на VII Национальном съезде фармацевтических работников Украины, до сих пор не имеет полной юридической силы, поскольку проект приказа Минздрава Украины от 06.02.2012 г. «О введении Этического кодекса фармацевтических работников Украины» и по сей день остается лишь проектом [3, 4].

В целях исследования нами проанализированы виды юридической ответственности фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности. Согласно статье 80 Закона Украины «Основы законодательства Украины о здравоохранении»: лица,

Таблица 1
Виды юридической ответственности фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности

Вид юридической ответственности	Юридическое основание	Содержание ответственности	Средства ответственности
Административная	Кодекс Украины об административных правонарушениях (КУоАП)	Наступает за совершение административных правонарушений	Предупреждение, административный арест, штраф
Уголовная	Уголовный кодекс Украины (УКУ)	Наступает за совершение уголовных преступлений, перечень которых содержится в Уголовном кодексе, устанавливается законом, реализуется в порядке и наступает с момента официального обвинения	Штраф, лишение ранга квалификации, лишение права занимать должность, конфискация имущества, арест; ограничение свободы
Гражданская	Гражданский кодекс Украины (ГКУ)	Наступает за совершение правонарушения; особенностью является добровольное ее выполнение правонарушителем без применения принудительных средств	Возмещение имущественных расходов, штраф

виновные в нарушении законодательства о здравоохранении, несут гражданскую, административную или уголовную ответственность в соответствии с законодательством [2]. Виды юридической ответственности фармацевтических работников при осуществлении профессиональной деятельности представлены в табл. 1 [3].

Кроме того, за нарушение трудовой дисциплины в соответствии с Кодексом законов о труде (КЗоТ) наступает дисциплинарная или материальная ответственность, однако ее необходимо рассматривать в контексте трудовых служебных отношений между работником и работодателем, в том числе предприятием. Данные правоотношения не имеют прямого влияния на здоровье и жизнь посетителей учреждений здравоохранения, а регламентируют права и обязанности работников и работодателей.

Основным признаком юридической ответственности является ее возникновение из факта правонарушения в результате несоблюдения физическими или юридическими лицами установленных законом запретов и неисполнение ими обязательств, определенных законодательством. Правонарушения в профессиональной фармацевтической деятельности, которые могут нанести вред здоровью человека, а также виды ответственности за них представлены в табл. 2 [3, 5, 6].

Гражданско-правовая ответственность в сфере здравоохранения возникает вследствие нарушения в различных формах имущественных и неимущественных благ граждан, ключевым фактором которой является возмещение причиненного вреда (глава 82 ГКУ). Главой 21 «Личные неимущественные права, обеспечивающие естественное существование физического лица» ГКУ (статьи 281–293) гражданам обеспечивается право на жизнь, устранение опасности, угрожающей жизни

Таблица 2
Правонарушения и основные виды юридической ответственности при осуществлении профессиональной деятельности

Вид ответственности	Нормативно-правовой акт	Содержание правонарушения	Вид наказания
1	2	3	4
	<p>Статья 131 УК Ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей, повлекшее заражение лица вирусом иммунодефицита человека либо иной неизлечимой инфекционной болезнью</p>	<p>Ненадлежащее исполнение медицинским, фармацевтическим или иным работником своих профессиональных обязанностей вследствие небрежного или недобросовестного отношения к ним, повлекшее заражение лица вирусом иммунодефицита человека либо иной неизлечимой инфекционной болезнью, опасной для жизни человека</p>	<p>Ограничение свободы на срок до трех лет или лишение свободы на тот же срок с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет</p>
Уголовная	<p>Статья 140 УК Ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником</p>	<p>То же деяние, в результате которого произошло заражение двух или более лиц</p> <p>Невыполнение или ненадлежащее исполнение медицинским или фармацевтическим работником своих профессиональных обязанностей вследствие небрежного или недобросовестного к ним отношения, если это повлекло тяжкие последствия для больного</p> <p>То же деяние, если оно повлекло тяжкие последствия для несовершеннолетнего</p>	<p>Лишение свободы на срок от трех до восьми лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет</p> <p>Лишение права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до пяти лет или исправительные работы на срок до двух лет, или ограничение свободы на срок до двух лет, или лишение свободы на тот же срок</p> <p>Ограничение свободы на срок до пяти лет или лишение свободы на срок до трех лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет</p>

Продолжение таблицы 2

Вид ответственности	Нормативно-правовой акт	Содержание правонарушения	Вид наказания
1 Уголовная	2 Раздел XIII УКУ Преступления в сфере оборота наркотических средств, психотропных веществ, их аналогов или прекурсоров и другие преступления против здоровья населения	3 Статьи 305–327 УК предусматривают привлечение к юридической ответственности за преступления против здоровья населения в сфере оборота наркотических средств, психотропных веществ, их аналогов, прекурсоров, сильнодействующих и фальсифицированных ЛС, в том числе за контрабанду, незаконный оборот и использование средств от данных действий, незаконное производство, изготовление, приобретение, хранение, перевозка, пересылка, сбыт, незаконное введение в организм, склонение к употреблению, нарушение установленных правил оборота наркотических средств, психотропных веществ, фальсификацию ЛС	4 В зависимости от статьи УКУ: <ul style="list-style-type: none"> ■ лишение свободы на различные сроки (максимальный срок до 15 лет, пожизненное лишение свободы в соответствии ст. 3 ст. 321-1) с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до 3 лет с конфискацией имущества; ■ штраф в разных размерах (максимальный размер до 500 необлагаемых минимумов доходов граждан); ■ исправительные работы на срок до 2 лет; ■ арест сроком до 6 месяцев; ■ ограничение свободы до 3, 4 лет; ■ общественные работы от 16 до 240 часов
	Статья 42-4 КУоАП Продажа лекарственных средств без рецепта в запрещенных законодательством случаях	Продажа ЛС в аптечных учреждениях без рецепта в запрещенных законодательством случаях	Штраф от 6 до 25 необлагаемых минимумов доходов граждан (НМДГ)
Административная	Статья 44 КУоАП Незаконные производство, приобретение, хранение, перевозка, пересылка наркотических средств или психотропных веществ без цели сбыта в небольших размерах	Повторное на протяжении года совершение нарушения, предусмотренного частью первой настоящей статьи, за которое лицо уже подвергалось административному взысканию Незаконные производство, приобретение, хранение, перевозка, пересылка наркотических средств или психотропных веществ без цели сбыта в небольших размерах	Штраф от 25 до 70 НМДГ Штраф от 25 до 50 НМДГ или общественные работы на срок от 20 до 60 часов, или административный арест на срок до 15 суток. Лицо, добровольно сдавшее наркотические средства или психотропные вещества, которые были у него в небольших размерах и которое лицо произвело, изготовило, приобрело, хранило, перевозило, пересылало без цели сбыта, освобождается от административной ответственности за действия, предусмотренные настоящей статьей

Окончание таблицы 2

Вид ответственности	Нормативно-правовой акт	Содержание правонарушения	Вид наказания
1	2	3	4
	<p>Статья 44-2 КУоАП</p> <p>Нарушение ограничений, установленных для медицинских и фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности</p>	<p>Нарушение ограничений, установленных для медицинских и фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности</p> <p>Те же действия, совершенные повторно в течение года после наложения административного взыскания за нарушения, предусмотренные частью первой настоящей статьи</p>	<p>Штраф в размере 300 НМДГ</p>
Административная	<p>Статья 167 КУоАП</p> <p>Введение в оборот или реализация продукции, не соответствующей требованиям стандартов</p>	<p>Введение в обращение (выпуск на рынок Украины, в том числе из ремонта) или реализация продукции (кроме пищевых продуктов), которая не соответствует требованиям стандартов, сертификатов соответствия, норм, правил и образцов (эталонов) по безопасности, качества, комплектности и упаковки (за исключением случаев, предусмотренных законодательством Украины)</p>	<p>Штраф на должностных лиц предприятий, учреждений, организаций независимо от формы собственности, граждан – владельцев предприятий или уполномоченных ими лиц от 20 до 100 НМДГ</p>
	<p>Статья 168-1 КУоАП</p> <p>Выполнение работ, оказание услуг гражданам-потребителям, не отвечающих требованиям стандартов, норм и правил</p>	<p>Выполнение работ, оказание услуг гражданам-потребителям, не отвечающих требованиям стандартов, норм и правил</p>	<p>Штраф на должностных лиц, граждан, занимающихся предпринимательской деятельностью, от 1 до 18 НМДГ</p>
	<p>Статья 170 КУоАП</p> <p>Несоблюдение стандартов при транспортировке, хранении и использовании продукции (кроме пищевых продуктов)</p>	<p>Несоблюдение стандартов и технических условий при транспортировке, хранении и использовании (эксплуатации) продукции (кроме пищевых продуктов), если это повлекло снижение качества, порчу или сверхнормативные потери продукции (кроме пищевых продуктов)</p>	<p>Штраф на должностных лиц от 3 до 40 НМДГ</p>
	<p>Статья 188-10 КУоАП</p> <p>Невыполнение законных требований должностных лиц центрального органа исполнительной власти, реализующего государственную политику в сфере контроля качества и безопасности ЛС</p>	<p>Невыполнение законных требований должностных лиц центрального органа исполнительной власти, реализующего государственную политику в сфере контроля качества и безопасности ЛС по устранению нарушений законодательства о ЛС или создание препятствий для их деятельности</p>	<p>Штраф от 10 до 20 НМДГ</p>

и здоровью, здравоохранению, медицинскую помощь, информацию и тайну о состоянии своего здоровья, личную неприкосновенность и др. Так, основаниями для возникновения гражданско-правовой ответственности являются неосторожные действия медицинских и фармацевтических работников, предоставление ими услуг ненадлежащего качества [7]. Необходимо отметить, что в случае привлечения специалиста за преступление к уголовной ответственности, возможно одно-временное дополнительное требование пациентом возмещения ущерба в соответствии с гражданско-правовым законодательством.

В последнее время неквалифицированные преступные действия специалистов здравоохранения, халатное отношение к жизни и здоровью пациента и небрежное выполнение профессиональных обязанностей становятся наиболее резонансными в обществе и в информационном пространстве. Вместе с тем необходимо отметить, что случаи привлечения медицинских работников к ответственности, особенно уголовной, доказанность государственного обвинения до вынесения обвинительного приговора являются скорее исключительным явлением в украинской правовой системе. Так, в частности, Единый государственный реестр судебных решений содержит информацию о 7 обвинительных приговорах по статье 140 УКУ «ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником» в 2014 г., 8 обвинительных и 1 оправдательный в 2015 г., 3 обвинительных и 1 оправдательный в 2016 г. [8].

По нашему мнению, основными причинами возникновения случаев применения юридической ответственности к фармацевтическим работникам при осуществлении ими фармацевтической деятельности являются:

- недостаточная осведомленность специалистов здравоохранения, особенно фармацевтических работников, о юридической ответственности при осуществлении ими профессиональной деятельности;
- недостаточное регулирование рецептурного отпуска ЛС государством;
- несовершенное законодательное регулирование вопросов профессиональной деятельности фармацевтических работников, их компетенции, определенных положениями действующего законодательства;
- сложность расследования правонарушений при оказании медицинской или фармацевтической помощи (своеобразии предметов доказывания, ненадлежащие знания о медицинской специфике деликтов), отсутствие алгоритма проведения следствия, доказывающие или опровергающие виновность специалистов в области здравоохранения;
- отсутствие имплементации основных норм Этического кодекса фармацевтических работников Украины на законодательном уровне.

■ ВЫВОДЫ

1. Проведено исследование ответственности фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности.
2. Установлено, что на законодательном уровне профессиональные обязанности фармацевтических работников определены Законом

Украины «Основы законодательства Украины об охране здоровья». Также некоторые нормы профессиональной деятельности фармацевтических работников регулируются Этическим кодексом фармацевтических работников Украины, который, к сожалению, находится в состоянии проекта приказа.

3. Определено, что за нарушение требований законодательства Украины о здравоохранении фармацевтический работник несет уголовную, административную и гражданскую ответственность; дисциплинарная ответственность фармацевтов регулирует служебно-должностные аспекты деятельности и не имеет прямого влияния на жизнь и здоровье пациента.
4. Установлено, что административная ответственность фармацевтических работников предусмотрена статьями 42-4, 44, 44-2, 167, 168-1, 170 КУоАП; уголовная – статьями 131, 140 разделом XIII (статьи 305–327) УКУ; гражданская – главой 21 (статьи 281–293), главой 82 ГКУ.
5. Установлено, что случаи привлечения фармацевтических специалистов к юридической ответственности при осуществлении ими профессиональной деятельности являются единичными и определены основные причины их возникновения.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. *Nadlezhaschaya aptechnaya praktika: Standartyi kachestva aptechnnyih uslug (Sovmestnaya rukovodstvo MFF/VOZ s NAP)* [Good pharmacy practice: quality standards of pharmacy services (Joint IPF/WHO guidelines with GPP)]. Available at: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009
2. *Osnovy zakonodatelstva Ukrainyi o zdravoohranenii: Zakon Ukrainyi ot 19.11.92 g. # 2802-XII* [Fundamentals of Ukrainian legislation on health care: the Law of Ukraine of 11.19.92 № 2802-XII]. Available at: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
3. Kotvitska A., Kubareva I., Surikov O., Volkova A. (2016) *Osnovy prava ta zakonodavstva u farmatsii* [The basics of law and legislation in pharmacy]. Kharkiv : Zoloti storinky; Kharkiv : NFAU, 528 p.
4. Kotvitska A., Surikova I., Gavrysh N. (2015) *Doslidzhennia vprovadzhenia etychnoho kodeksu farmatsevtichnykh pratsivnykiv Ukrainyi u praktychnu diialnist* [The study of introduction of the Ethics Code of pharmacists of Ukraine in to the practical activity]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorov'ia*, vol. 1 (1), pp. 45–52
5. *Ugolovnyiy kodeks Ukrainyi* [Criminal Code of Ukraine]. Available at: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>
6. *Kodeks Ukrainyi ob administrativnyih pravonarusheniyah* [Code of Ukraine on Administrative Offences]. Available at: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/80731-10>
7. *Grazhdanskiy kodeks Ukrainyi* [Civil Code of Ukraine]. Available at: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/435-15>
8. *Edinyiy gosudarstvennyiy reestr sudebnyih resheniy* [Unified State Register of Judicial Decisions]. Available at: <http://www.reyestr.court.gov.ua/>

Поступила/Received: 20.02.2019

Контакты/Contacts: socpharm@nuph.edu.ua

Немченко А.С.¹, Царёва Е.А.²

¹ Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

² Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Nemchenko A.¹, Tsareva E.²

¹ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

² Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

Анализ экстемпоральной рецептуры лекарственных средств, включенной в национальные формуляры развитых стран мира

Analysis of the Magistral Formula of Medicines Included in the National Formulary of the Developed Countries of the World

Резюме

С целью законодательных гарантий качества медицинской и фармацевтической помощи населению необходимо использование не только готовых, но и экстемпоральных лекарственных средств (ЛС). При этом требования к качеству ЛС должны регламентироваться государством посредством стандартизации всех этапов их жизненного цикла. Регламентация изготовления ЛС в аптеке представляет комплекс требований, которые узаконены соответствующими документами. Одним из таких документов во многих странах является Национальный формуляр. Он описывает утвержденные стандартизированные составы и процедуры приготовления экстемпоральных ЛС высокого качества и безопасных для пациентов.

Поэтому в данной статье приводится анализ экстемпоральной рецептуры, которая включена в национальные формуляры развитых стран Европы (Великобритании, Франции, Бельгии) и Австралии с целью использования их примера другими странами, в частности и Украиной. В результате была представлена характеристика формулярных систем зарубежных стран по нескольким критериям: количество и содержание монографий лекарственных средств аптечного изготовления, количество компонентов, показания к применению или фармакологическая группа, лекарственная форма.

На основании полученных данных можно сделать вывод о широких возможностях производственных аптек в анализируемых странах и их поддержке со стороны государства, наличии высококвалифицированного персонала, а также о том, что эти страны обмениваются опытом и адаптируют его под свою сырьевую базу и нормативно-техническую документацию.

Ключевые слова: лекарственные средства, национальный формуляр, экстемпоральная рецептура, рецептурные прописи.

Abstract

For the purpose of legislative guarantees of the quality of medical and pharmaceutical assistance to the population, it is necessary to use not only ready-made, but also extemporaneous medicines.

At the same time, the requirements for the quality of drugs should be regulated by the state through the standardization of all stages of their life cycle. The regulation of the manufacture of drugs in a pharmacy is a set of requirements that are legalized by the relevant documents. One of these documents in many countries is the National Form. It describes the approved standardized formulations and procedures for the preparation of high-quality extemporaneous medicines and safe for patients.

That's why this article provides an analysis of magistral formula which is included in the national formularies of the developed European countries (Great Britain, France, Belgium) and Australia for the purpose of use their example by other countries, in particular by Ukraine, too. As a result, the characteristics of foreign countries formulary systems has been presented according to several criteria: number and content of pharmacy-made medicinal products monographs, number of components, indications for use or pharmacological group, dosage form.

Based on the received data it can be concluded that there are wide possibilities of compounding pharmacies in analyzed countries and their support by the state, availability of highly qualified staff. And also about the fact that these countries share their best experience and adapt it to their raw materials base and regulatory documents.

Keywords: drugs, national formulary, magistral formula, prescription.

■ ВВЕДЕНИЕ

В Украине, как и во многих странах мира, с каждым годом наблюдается уменьшение количества аптек, которые имеют рецептурно-производственный отдел, а в тех аптеках, которые его сохранили, уменьшается объем экстенпорального изготовления ЛС. Это связано с рядом факторов: расширением рынка готовых ЛС, жесткими требованиями государства к их изготовлению в аптеках, дезинформацией населения рекламными роликами, опасениями пациентов в результате печальных событий во всем мире (побочные эффекты были опубликованы из-за случайной передозировки, вызванной ошибкой в аптеке или при переходе с одной лекарственной формы на другую), низкий уровень осведомленности врачей и др. Поэтому с целью развития экстенпоральной рецептуры, ее стандартизации, повышения качества фармакотерапии конкретного пациента, а также улучшения информирования и правовой защиты медицинских и фармацевтических работников формулярная система развитых стран может служить примером для постсоветских стран.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ экстенпоральной рецептуры ЛС, которая включена в национальные формуляры развитых стран мира.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования явились научные публикации, национальные формуляры отдельных развитых стран, информация, размещенная на международных официальных сайтах. Исследования проводились при помощи общенаучных и специальных методов: системного анализа, систематизации, сравнения и обобщения.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был проведен анализ магистральной рецептуры, которая включена в национальные формуляры Великобритании, Франции, Бельгии и Австралии (табл. 1). Как видно из табл. 1, все проанализированные формуляры содержат краткое описание технологии изготовления экстремальных ЛС.

Таблица 1

Характеристика ключевых зарубежных формуляров по экстремальной рецептуре

Название формуляра и режим доступа	Количество монографий	Основное содержание монографий
British National Formulary – https://www.bnf.org/	24	<ul style="list-style-type: none"> – Показания и дозы – Противопоказания – Предостережения – Взаимодействия – Побочные эффекты – Беременность – Кормление грудью – Печеночная недостаточность – Почечная недостаточность – Требования к мониторингу – Направления для введения – Информация о назначении и отпуске ЛС – Советы для пациентов и сиделок – Лекарственные формы
Formulaire national – https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Formulaire-national	38	<ul style="list-style-type: none"> – Определения (формула: компоненты, количество, функция компонента и ссылка на фармакопею) – Информация об изготовлении – Информация о внешнем виде и растворимости – Идентификация – Тестирование – Количественное определение – Хранение – Маркировка – Меры предосторожности – Лечебный класс (класс АТС)
Formulaire Thérapeutique Magistral – https://www.tmf-ftm.be/fr_FR/web/pharmacist/ftm	220	<ul style="list-style-type: none"> – Свойства – Показания – Противопоказания – Побочные эффекты – Беременность и кормление грудью – Рецепт – Состав – Режим работы – Хранение – Отпуск – Срок действия – Длительность применения – Замечания – Обычная дозировка
Australian Pharmaceutical Formulary and Handbook – https://www.psa.org.au/media-publications/australian-pharmaceutical-formulary/	121 (из которых 10 – детские)	<ul style="list-style-type: none"> – Определение лекарственной формы – Контейнеры и хранение – Маркировка – Срок годности – Способ приготовления – Использование

Британский национальный формуляр (БНФ)

БНФ выпускается как в печатном, так и в электронном виде. ЛС классифицированы по фармакологическим группам. Экстемпоральные ЛС не выделены в отдельный раздел. В БНФ отмечается, что экстемпоральные препараты для оперативного приема следует выписывать только тогда, когда нет готового ЛС с разрешением на реализацию. Цены на комбинированные препараты не предусмотрены в БНФ, поскольку они различаются между производителями [1]. Формуляр содержит 24 стандартизированные рецептурные прописи, из которых почти половину (42%) можно применять детям.

Основная часть рецептов преимущественно состоит из двух компонентов. Причем 50% это 2- или 3-компонентные прописи, остальные – 4- и многокомпонентные (рис. 1).

Наибольшее количество экстемпоральных ЛС, которые приведены в БНФ, используются для лечения запора, псориаза и хронической атопической экземы, а также для гигиены ротовой полости (рис. 2).

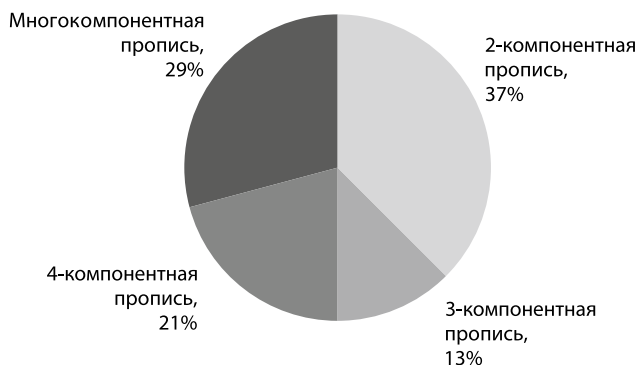


Рис. 1. Структура рецептурных прописей по количеству компонентов в БНФ

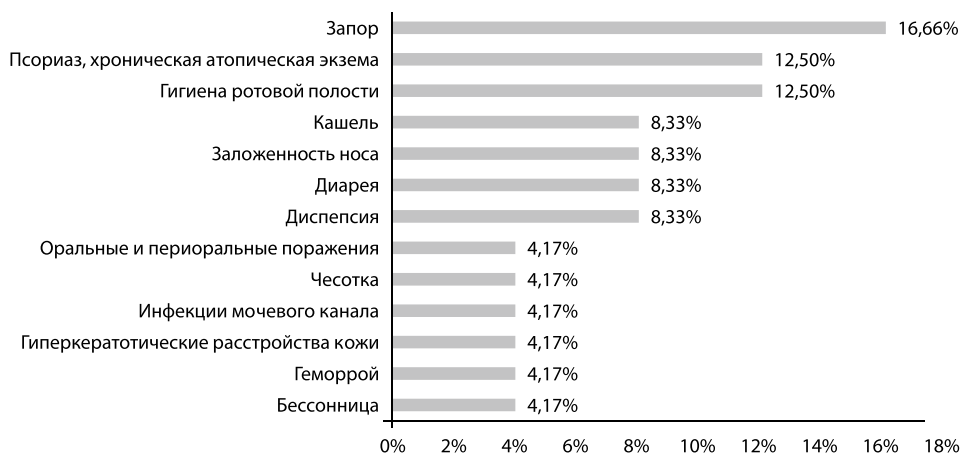


Рис. 2. Структура рецептурных прописей по нозологиям в Британии

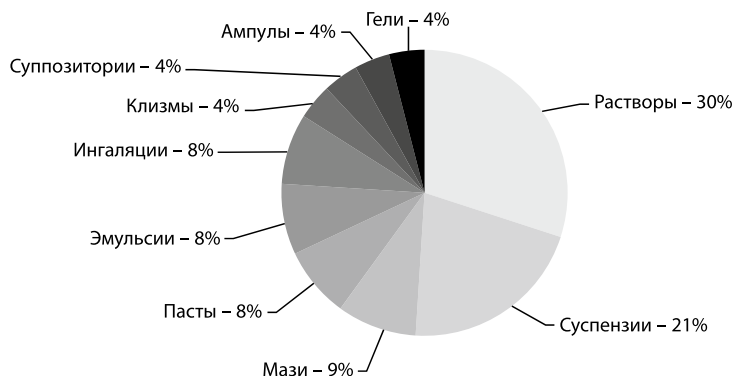


Рис. 3. Структура рецептурных прописей по лекарственной форме в БНФ

Чаще всего в БНФ встречаются такие экстремальные лекарственные формы (ЛФ), как растворы (30%) и суспензии (21%), структура прописей представлена на рис. 3.

Национальный формуляр (Франция)

Национальный формуляр Франции опубликован на сайте Национального агентства по безопасности лекарственных средств и медицинских товаров. В него включены только экстремальные препараты. Он содержит 34 индивидуальные монографии.

Кроме индивидуальных, также содержит общие монографии, а именно:

1. Преамбула Национального формуляра.
2. Смеси для чая аптечного приготовления. Эта монография содержит перечни: лекарственных растений и их частей, которые традиционно используются в медицинской практике; возможных комбинаций растений в смесях для травяных чаев; лекарственных растений, которые можно использовать для улучшения вкуса или внешнего вида.
3. Упрощенное приготовление растворов. Этанольная проба. Содержит формулы и таблицы для разбавления этанола.



Рис. 4. Структура прописей по количеству компонентов в Национальном формуляре Франции

Национальный формуляр также содержит одну монографию для ветеринарии – суспензия основного ацетата свинца для ветеринарного применения или белая вода. Это жидкое ЛС для наружного применения, которое имеет вяжущее и противовоспалительное действие [2].

Прописи в Национальном формуляре Франции унифицированы в алфавитном порядке. Большинство прописей преимущественно состоят из двух компонентов. При этом большинство – 62% – это 2- или 3-компонентные прописи, остальные – 4- и многокомпонентные (рис. 4).

Наиболее распространенными являются дерматологические прописи, которым принадлежит половина монографий (рис. 5).

Во французском формуляре большинство прописей – это мази, капсулы и растворы (рис. 6).



Рис. 5. Структура лекарственных прописей по квалифицированной системе АТС в Национальном формуляре Франции

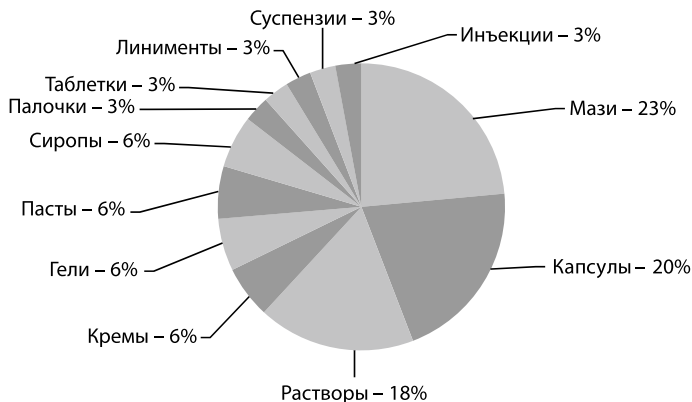


Рис. 6. Структура экстенпоральных прописей по лекарственной форме в Национальном формуляре Франции

Терапевтический магистральный формуляр (Бельгия)

Магистральный формуляр Бельгии содержит только монографии на экстремальные ЛС. Эти монографии разбиты на разделы по терапевтическим системам и применению, а в каждом разделе прописи ЛС

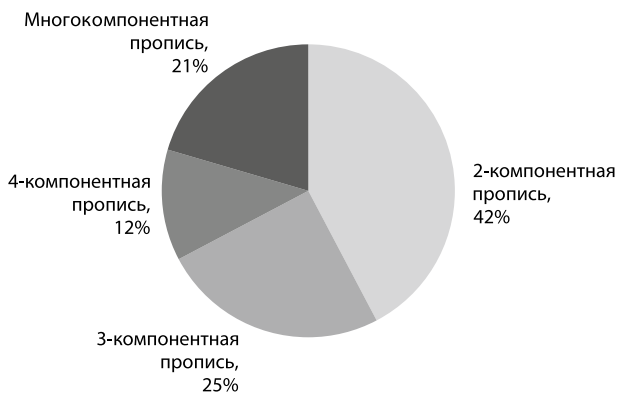


Рис. 7. Структура лекарственных прописей по количеству компонентов в Бельгии

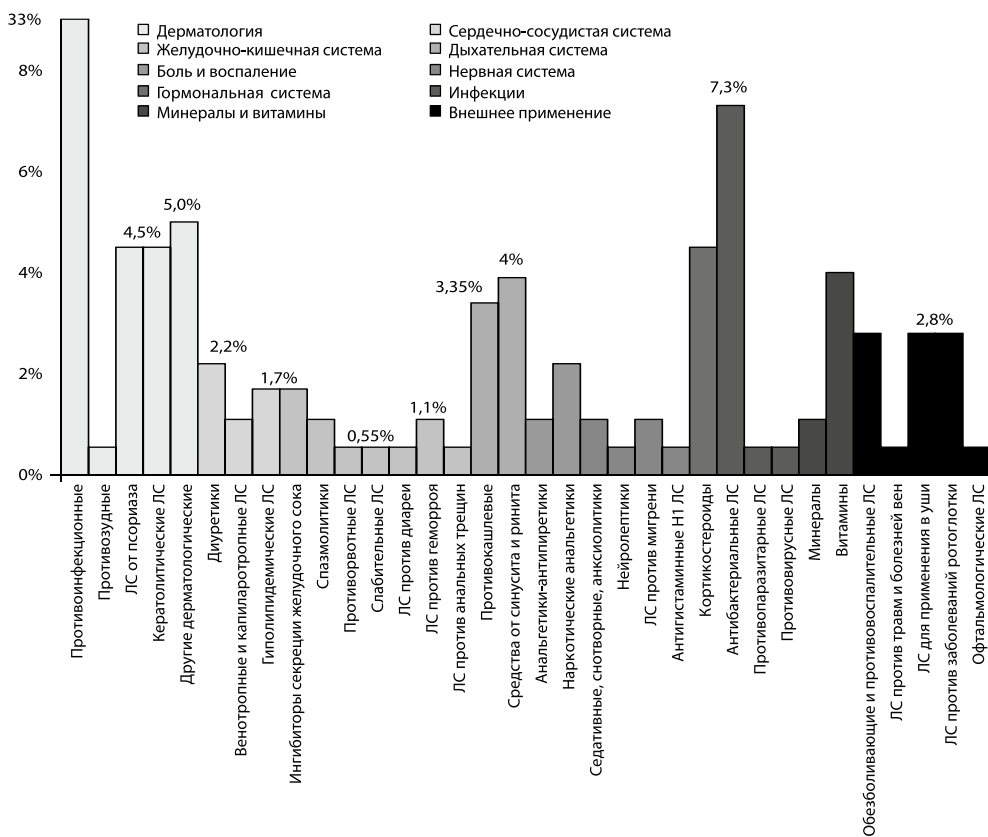


Рис. 8. Структура прописей по заболеваниям и фармакологическим группам в формуляре Бельгии

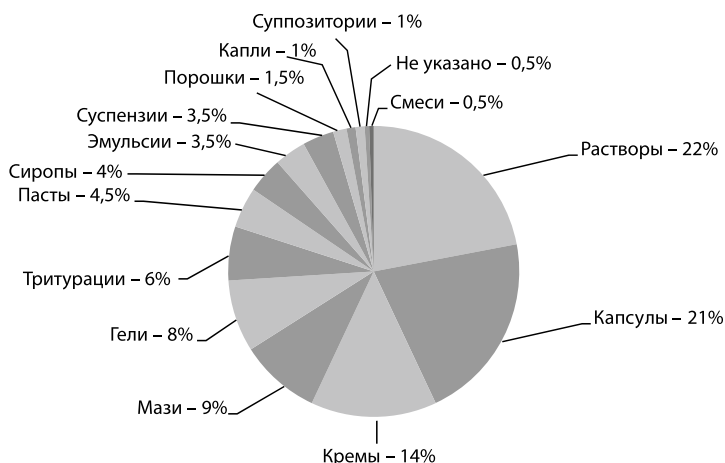


Рис. 9. Структура прописей по лекарственным формам в формуляре Бельгии

классифицированы по фармакологическим группам. Формуляр насчитывает 220 прописей, из которых 41 – полуфабрикаты, которые предназначены для приготовления других лекарственных форм и уточнения основных монографий. Также 11 монографий принадлежат педиатрическим ЛС [3].

В бельгийском формуляре преобладают двухкомпонентные прописи, которые составляют 42% от всех прописей. Процентное соотношение 2–3-компонентных и 4-, многокомпонентных прописей составляет 67% и 33% соответственно (рис. 7).

В терапевтическом магистральном формуляре преобладают прописи, которые используются в дерматологии, а также противомикробные и для внешнего применения (рис. 8). Поэтому наибольшее количество препаратов – противомикробные ЛС для дерматологического применения (им принадлежит 33% от общего количества прописей).

В Национальном формуляре Бельгии большинство прописей – это растворы и капсулы, которым принадлежит 22% и 21% от общего количества прописей (рис. 9). Также значительную часть (31%) занимают мягкие лекарственные формы: кремы, мази и гели.

Австралийский фармацевтический формуляр и справочник

Экстемпоральная рецептура выделена в отдельный раздел указанного нормативно-правового документа.

В австралийском формуляре ЛС унифицированы по лекарственным формам: аппликации, капсулы, кремы, ушные капли, эликсиры, глазные капли, глазные примочки, гели, ингаляции, инсуффляции, орошения, микстуры от кашля, лосьоны, микстуры, слизи, назальные инстилляциии, мази, жидкие и густые препараты, которые наносятся кисточкой на кожу, в горло и т. п., пасты, порошки, шампуни, растворы, спирты, суппозитории, сиропы, воды, лекарственные средства для детей. Формуляр насчитывает 121 пропись, из которых 10 – педиатрические [4].

Большинство прописей преимущественно 2- или многокомпонентные. При этом практически наравне 2–3-компонентные прописи с 4- и многокомпонентными (рис. 10).



Рис. 10. Структура прописей по количеству компонентов в Австралии

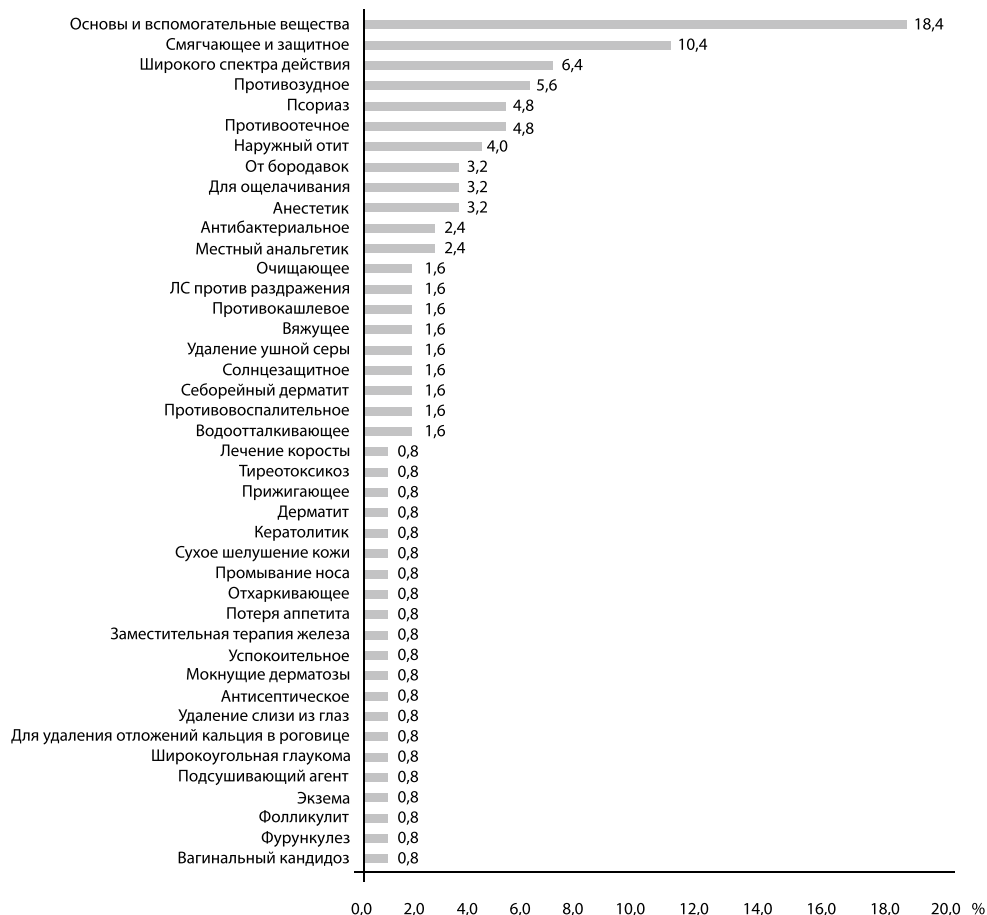


Рис. 11. Структура лекарственных прописей по показаниям или действию в Австралии



Рис. 12. Структура экстенпоральных прописей по лекарственной форме в Австралии

Наиболее распространенными являются прописи, которые используются для включения в другие препараты в качестве основ или вспомогательных веществ. Также много прописей со смягчающим и защитным действием, а также широкого спектра действия. За ними следуют ЛС с противоотечным, анестетическим, антибактериальным действием, а также препараты от бородавок и для лечения наружного отита (рис. 11).

В Австралийском формуляре большинство прописей – это кремы, микстуры, мази и растворы (рис. 12).

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют, что национальные формуляры, в которых содержится информация об экстенпоральной рецептуре, оформлены как отдельными сборниками, в которые включены только ЛС аптечного изготовления (Национальный формуляр во Франции, Терапевтический магистральный формуляр), так и входят в состав отдельных сборников, которые содержат также информацию о готовых ЛС (БНФ, Австралийский фармацевтический формуляр и справочник). Причем эти сборники выходят только в электронном виде (Франция, Бельгия) или как в электронном, так и в печатном виде (Британия, Австралия).

■ ВЫВОДЫ

1. Проведенный нами анализ показал, что наибольшее количество монографий по экстенпоральной рецептуре содержит Терапевтический магистральный формуляр (Бельгия). На втором месте – Национальный формуляр Австралии. Это свидетельствует о высоком уровне обеспечения населения этих стран экстенпоральными ЛС.

Небольшое количество (менее 40) статей опубликовано в национальных формулярах Великобритании и Франции. Этот факт обусловлен тем, что в БНФ включены не все монографии из Британской фармакопеи.

2. Следует также отметить, что некоторые прописи в формулярах Британии и Франции взяты из национальных формуляров Австралии и Бельгии, но состав прописей в большинстве случаев не совпадает. Это свидетельство того, что эти страны адаптировали прописи под зарегистрированные лекарственные и вспомогательные вещества.
3. В Украине 80% составляют 2- или 3-компонентные прописи и только 10% 4- и многокомпонентные. В то время как в странах Европы и Австралии на долю 4- и многокомпонентных прописей приходится более 30%, что может свидетельствовать о высоком профессионализме фармацевтического персонала и широких возможностях производственных аптек. Это обусловлено наличием в этих странах профессиональных организаций, которые занимаются непрерывным обучением фармацевтов, а также государственной политикой, которая направлена на поддержку производственных аптек.
4. Обзор монографий и их анализ показал, что к наиболее распространенным формам экстенпоральных прописей следует отнести растворы, суспензии, мази, капсулы, кремы и микстуры.
5. Анализ ассортимента экстенпоральных ЛС в зависимости от показаний к применению показал, что наиболее распространенными являются препараты для лечения сердечно-сосудистой системы, запора, дерматологические, противоотечные, противомикробные, а также для гигиены полости рта.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. British National Formulary, 76 st edn. (2018) London: BMJ Group and Pharmaceutical Press.
2. Formulaire national (electronic resource). Available at: <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Formulaire-national/> (accessed 04 April 2019).
3. Formulaire Thérapeutique Magistral (electronic resource). Available at: https://www.tmf-ftm.be/fr_FR/web/pharmacist/ftm/ (accessed 15 April 2019).
4. Sansom L. Australian pharmaceutical formulary and handbook: the everyday guide to pharmacy practice 21st edn (2009) Deakin West, ACT: Pharmaceutical Society of Australia.
5. Doms M. (2018) Vesmagistralen: magistrale bereidingen vor patinten met enzeldzame ziekte. *Farmakotyis Teidsrft vor Belgi*, 98ste yargang, no 3, pp. 22–30.
6. Doms M., Carvalho M. (2018) Compounded medication for patients with rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 13(1), p. 1. doi 10.1186/s13023-017-0741-y

Поступила/Received: 03.07.2019
Контакты/Contacts: ulianikk@gmail.com

УДК 615.22

Романова И.С.¹, Кожанова И.Н.¹, Сачек М.М.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, Минск, Беларусь

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Sachek M.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Minsk, Belarus

Фармакотерапевтические возможности коррекции рефрактерной стенокардии

Pharmacotherapeutic Possibilities of Refractory Angina's Correction

Резюме

По решению Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) в схему лечения стабильной стенокардии включен ранолазин. Лекарственное средство представляет собой селективный ингибитор позднего тока ионов натрия. Препятствуя внутриклеточной перегрузке ионами натрия и, соответственно, ионами кальция, ранолазин способствует улучшению диастолического расслабления миокарда. Благодаря этому действию устраняется нарушение релаксации кардиомиоцитов, улучшается миокардиальная перфузия и уменьшается ишемия миокарда, что клинически проявляется облегчением течения стенокардии: приступы становятся реже, возрастает переносимость физической нагрузки, снижается потребность в пероральном нитроглицерине. Отсутствие влияния ранолазина на основные гемодинамические параметры – артериальное давление и частоту сердечных сокращений – позволяет, при необходимости, комбинировать препарат с другими лекарственными средствами, использующимися в лечении ишемической болезни сердца. При стенокардии препарат преимущественно используется в комбинации с бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, нитратами. Особую категорию пациентов составляют пациенты с рефрактерной стенокардией, у которых на фоне адекватно подобранной фармакотерапии и невозможности выполнения реваскуляризации миокарда сохраняются симптомы заболевания. Диагноз рефрактерной стенокардии может быть выставлен не только при отказе в реваскуляризации, но и при возобновлении стенокардии после уже выполненного вмешательства. В статье представлены результаты клинических исследований ранолазина у пациентов с рефрактерной стенокардией. Установлена клиническая эффективность и безопасность включения ранолазина в схемы лечения пациентов с данной патологией. По данным исследований, ранолазин хорошо переносится и наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение, головная боль, запор, тошнота.

Ключевые слова: ранолазин, рефрактерная стенокардия, клинические исследования.

Abstract

By decision of the European Society of Cardiology (ESC) and the American Heart Association (AHA), ranolazine is included in the treatment of stable angina. The drug is a selective inhibitor of late current sodium ions. By preventing intracellular overload with sodium ions and, accordingly,

calcium ions, ranolazine helps to improve the diastolic relaxation of the myocardium. Due to this action, the disturbance of cardiomyocyte relaxation is eliminated, myocardial perfusion improves and myocardial ischemia decreases, which is clinically manifested by relief of angina pectoris: attacks become less common, exercise tolerance increases, the need for oral nitroglycerin decreases. Ranolazine does not influence on the main hemodynamic parameters – blood pressure and heart rate. Its allows, if necessary, to combine the drug with other drugs using in the treatment of ischemic heart disease. In case of angina pectoris, ranolazine is mainly used in combination with beta-adrenoblockers, calcium channel blockers, and nitrates. A special category of patients is patients with refractory angina pectoris. Such patients have symptoms of the disease on the background of adequately selected pharmacotherapy and the inability to perform myocardial revascularization. The diagnosis of refractory angina can be made not only if the revascularization is denied, but also when angina is resumed after the intervention has already been performed. The results of clinical studies of ranolazine in patients with refractory angina are presents in this article. The clinical efficacy and safety of the inclusion of ranolazine in the treatment regimen of patients with refractory angina pectoris has been established. According to research, ranolazine is well tolerated and the most frequent side effects are dizziness, headache, constipation, nausea.

Keywords: ranolazine, refractory angina, clinical studies.

По данным P. Heidenreich и соавт. (2011), распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) к 2030 г. увеличится на 9,3%, а прямые медицинские затраты возрастут на 198% по сравнению с таковыми в 2010 г. ИБС остается главной причиной смертности и инвалидизации населения развитых стран. Сложившаяся ситуация обуславливает необходимость совершенствования лечебно-профилактических мероприятий при данном заболевании.

В настоящее время достигнут несомненный прогресс в лечении пациентов с ИБС, что связано как с появлением новых групп лекарственных препаратов (антиагреганты, гиполипидемические и антиангинальные препараты), так и с ростом частоты использования процедур коронарной реваскуляризации. Наличие большого арсенала средств позволяет осуществлять первичную и вторичную профилактику сосудистых осложнений.

Стоит отметить, что 25% пациентов после успешной реваскуляризации миокарда, даже при приеме всех рекомендованных препаратов, через 5 лет вновь испытывают симптомы ишемии [7]. При этом остается актуальным проведение адекватной медикаментозной терапии стабильной ИБС, направленной на купирование и профилактику основной клинической симптоматики заболевания, улучшение качества жизни пациентов и повышение толерантности к нагрузкам. Антиангинальные препараты за счет профилактики ишемии миокарда значительно улучшают самочувствие пациентов и повышают переносимость ими физической нагрузки. Современная стратегия ведения пациентов с ИБС для профилактики сердечно-сосудистых осложнений предполагает обязательное назначение антиагрегантов, гиполипидемических препаратов и β -адреноблокаторов (БАБ). Присоединение ингибиторов ангиотензин-превращающего фактора (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) всем пациентам со стабильной ИБС, в том числе без

признаков сердечной недостаточности (СН), обуславливает снижение риска развития инфаркта миокарда (ИМ), что способствует заметному улучшению прогноза у этой категории пациентов.

Для лечения ИБС широко используются не только медикаментозные, но и хирургические методы лечения. Однако даже тем пациентам, которые перенесли различные варианты хирургического лечения ИБС, требуется постоянная лекарственная терапия, направленная в первую очередь на замедление прогрессирования коронарного атеросклероза. Параллельно растет число пациентов, которым необходимо обеспечить качественную терапию с учетом или непереносимости основных антиишемических средств (БАБ, блокаторов кальциевых каналов (БКК), нитратов), или изначальной склонности к артериальной гипотензии и брадикардии. Одной из таких возможностей является применение ранолазина, отличительными особенностями которого следует считать особый механизм действия, отсутствие влияния на основные гемодинамические параметры – артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – и доказанную клиническую эффективность.

Ранолазин – селективный ингибитор позднего тока через натриевые каналы. Препарат ингибирует поздний натриевый ток в ишемизированных кардиомиоцитах, препятствуя тем самым внутриклеточной перегрузке ионами натрия и, соответственно, ионами кальция (работа натриево-кальциевого обменника), что в свою очередь способствует улучшению диастолического расслабления миокарда. За счет последнего улучшается коронарный кровоток, поскольку заполнение коронарных артерий происходит в диастолу. При стенокардии препарат преимущественно используется в комбинации с БАБ, БКК, нитратами. При изначально низких значениях АД и ЧСС возможна монотерапия ранолазином. Антиангинальная эффективность ранолазина была показана в нескольких исследованиях у пациентов с ИБС. В ходе трех клинических плацебо-контролируемых исследований в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии при добавлении к другим антиангинальным средствам препарат по данным тредмил-теста увеличивал время безболевой ходьбы, общее время физической нагрузки, время до появления ишемических изменений на ЭКГ, уменьшал количество приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине [3]. У пациентов со стенокардией напряжения ранолазин не только повышает толерантность к физической нагрузке, но и уменьшает тяжесть постишемических нарушений диастолической функции миокарда, не влияя на факторы, определяющие потребность миокарда в кислороде (ЧСС и АД) [15, 23]. Изучалась эффективность ранолазина при остром коронарном синдроме (ОКС), микроваскулярной коронарной дисфункции, а также впервые выявленной фибрилляции предсердий (ФП) – пароксизмальной ФП, хронической ФП, оценено влияние препарата на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Для доказательства эффективности ранолазина при вышеуказанных заболеваниях (кроме хронической стабильной стенокардии) требуется проведение дополнительных клинических исследований. Ранолазин снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с СД, но механизм и последствия этого пока не установлены [2, 4].

Дополнительный прием ранолазина уменьшает частоту приступов стенокардии. Положительный эффект препарата не сопровождается развитием побочных явлений или ухудшением долгосрочного прогноза [9]. За счет частичного ингибирования окисления жирных кислот ранолазин повышает эффективность утилизации кислорода и потенцирует действие β -блокаторов и антагонистов кальция.

Одной из наиболее значимых работ по изучению клинической эффективности ранолазина следует считать многоцентровое двойное слепое исследование CARISA [8], в котором приняли участие 823 пациента со стабильной стенокардией (СтСт) тяжелого течения и неудовлетворительными показателями тредмил-теста. Все пациенты на момент включения в исследование получали атенолол (50 мг/сут), амлодипин (5 мг/сут) или дилтиазем (180 мг/сут) в качестве основного антиишемического средства. Нитраты использовались по потребности под язык. Все пациенты были рандомизированы в группы дополнительного приема ранолазина в дозе 750 мг 2 раза в сутки, ранолазина 1000 мг 2 раза в сутки или плацебо в течение 12 недель.

Исследование показало, что на фоне приема ранолазина (в обоих режимах дозирования) в течение 12 недель у пациентов со стенокардией достоверно улучшается переносимость физической нагрузки, что подтверждается результатами тестирования на тредмиле, снижением количества приступов загрудинных болей при обычной нагрузке и снижением потребления нитратов.

В сравнении с группой плацебо частота приступов стенокардии на фоне лечения ранолазином (1000 мг дважды в сутки) снизилась на 36,4%, в потреблении нитроглицерина – почти на 42%. Была показана не только антиишемическая эффективность ранолазина, но и зависимость эффекта препарата от дозы, поскольку в группе приема препарата 1000 мг дважды в сутки снижение частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина оказалось более выраженным, хотя и не достигло статистических различий с группой приема ранолазина в дозе 750 мг дважды в сутки. Также было показано, что к ранолазину не развивается толерантность и не наблюдается синдром отмены после прекращения приема препарата. Ранолазин не оказывал клинически значимого влияния на АД и ЧСС.

Эффективность ранолазина была показана при применении у пациентов со стенокардией тяжелого течения, которые продолжали испытывать ангинозные приступы, несмотря на получаемые антиишемические средства в максимально возможных дозах. Так, в исследование ERICA [22] было включено 565 пациентов со стабильной стенокардией, которые продолжали испытывать ангинозные приступы (не менее трех в неделю), несмотря на прием амлодипина в максимальной рекомендованной дозе 10 мг/сут. Пациенты были рандомизированы в группы приема амлодипина с ранолазином ($n=281$) и амлодипина с плацебо ($n=284$). Ранолазин в первую неделю назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки, затем – 1000 мг 2 раза в сутки. Около 45% пациентов в каждой группе получали пролонгированные нитраты; сопутствующая терапия также включала АСК, иАПФ, статины, диуретики, противодиабетические средства (в том числе инсулин). Общая продолжительность лечения составила 6 недель. Наиболее важные результаты – достоверное

снижение ангинозных приступов ($p=0,028$) и потребления нитроглицерина ($p=0,014$). Эффективность ранолазина не зависела от возраста пациентов и сопутствующего применения пролонгированных нитратов. Чем чаще пациент изначально испытывал приступы стенокардии, тем более выраженным был эффект ранолазина. Исследование подтвердило отсутствие у препарата гемодинамических эффектов и его хорошую переносимость.

В более раннем многоцентровом перекрестном исследовании MARISA [9] была показана эффективность монотерапии ранолазином в профилактике приступов стенокардии. В это плацебо-контролируемое перекрестное исследование ($n=191$) были включены пациенты со стенокардией напряжения, лимитированной физической нагрузкой, получавшие бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и/или органические нитраты. Средний возраст пациентов составил $64,3 \pm 9,4$ года, из них 73,3% мужчин. 52,3% имели в анамнезе ИМ. Перед началом исследования все антиишемические препараты, кроме нитроглицерина по потребности, были отменены. Далее пациенты получали 500, 1000, 1500 мг ранолазина или плацебо дважды в сутки в течение 1 недели, после чего проводили тестирование на тредмиле. Было показано, что монотерапия ранолазином во всех дозировках хорошо переносилась и оказалась эффективной в увеличении продолжительности физической нагрузки, соответственно на 94, 103 и 116 сек. для доз ранолазина в 500, 750 и 1000 мг дважды в сутки ($p < 0,005$ по сравнению с плацебо). Гемодинамические показатели (АД, ЧСС) на фоне ранолазина практически не менялись.

По окончании данной части исследования 143 пациента продолжили прием ранолазина (более 70% из них получали препарат в дозе 1000 мг 2 р/сут), а также дополнительные антиишемические средства при необходимости. Одно- и двухгодичная выживаемость составила соответственно 96,3% и 93,6%.

В схожем по дизайну перекрестном плацебо-контролируемом исследовании RAN080 [21] сравнили влияние ранолазина быстрого высвобождения (400 мг трижды в сутки), атенолола (100 мг один раз в сутки) после недельной терапии на симптоматику стабильной стенокардии, лимитированной физической нагрузкой, у 158 пациентов. Было показано статистическое преимущество ранолазина в плане переносимости физической нагрузки и увеличения времени до развития приступа стенокардии. Как и в группе плацебо и в противовес атенололу, на фоне ранолазина изменений гемодинамических параметров не наблюдалось.

В исследовании MERLIN-TIMI 36 [19] ($n=6560$), помимо оценки эффективности ранолазина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (на фоне стандартной медикаментозной терапии), было изучено влияние ранолазина на сердечный ритм. Пациентам проводили длительное мониторирование ЭКГ (в течение 7 суток после рандомизации); в результате на фоне препарата наблюдалось достоверно меньшее число эпизодов желудочковой тахикардии (166 [5,3%] против 265 [8,3%] в группе контроля, $p < 0,001$), суправентрикулярной тахикардии (1413 [44,7%] против 1752 [55,0%] в группе контроля, $p < 0,001$), впервые возникшей фибрилляции предсердий (55 [1,7%] против 75 [2,4%] в группе контроля, $p=0,08$), пауз от 3 с. и более (97 [3,1%] против 136 [4,3%], $p=0,01$).

По опубликованным данным, ранолазин хорошо переносится. В контролируемых клинических исследованиях наиболее часто сообщается о следующих побочных реакциях у лиц со стенокардией при применении ранолазина: головокружение (6,2%), головная боль (5,5%), запор (4,5%), тошнота (4,4%). Головная боль носит дозозависимый характер [5]. Частота синкопе при приеме ранолазина – менее 1%. Отмечено небольшое, но достоверное дозозависимое увеличение продолжительности интервала QT на ЭКГ, хотя и не сопровождавшееся клинически значимыми нарушениями ритма. В клинических исследованиях в популяции пациентов с ОКС при приеме ранолазина не было показано увеличения риска возникновения аритмии и внезапной смерти [5].

На сегодняшний день сохраняется проблема ведения пациентов со стенокардией, у которых хирургическое вмешательство по разным причинам невыполнимо, а медикаментозная терапия недостаточно эффективна. В частности, по разным причинам невозможно выполнить операцию реваскуляризации миокарда у 6–9% пациентов с тяжелой стенокардией [17]. Таких пациентов относят к группе рефрактерной стенокардии (РСт). Определение РСт было предложено в 2002 г. объединенной группой Европейского общества кардиологов по лечению РСт: это хроническое состояние (длящееся более 3 мес.), характеризующееся наличием стенокардии, причиной которой является недостаточность коронарного кровообращения (на фоне поражения коронарных артерий), сопровождающееся тяжелыми клиническими симптомами, которые не удается контролировать комбинированной медикаментозной терапией в максимально переносимых дозах при невозможности выполнить реваскуляризацию миокарда (чрескожная коронарная ангиопластика (ЧКА) или аортокоронарное шунтирование (АКШ)) [17]. Согласно данному определению, называть рефрактерной можно любую стабильную стенокардию на фоне адекватно подобранной фармакотерапии, при невозможности выполнить реваскуляризацию миокарда.

W.E. Lawson и соавт. отмечают, что у таких пациентов количество приступов стенокардии в неделю колеблется от 4 до 12 [14]. По данным других авторов, их насчитывается не менее 10 в неделю [6, 24]. Однако можно предположить, что при значительном ограничении пациентами физической активности приступы стенокардии будут возникать достаточно редко или совсем отсутствовать. Не до конца ясно, считать ли стенокардию рефрактерной, если число приступов невелико. Обычно в исследования, посвященные лечению РСт, включают только пациентов с высокими функциональными классами (ФК) стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов [12].

По данным большого исследования, проведенного в Швеции, около 9,6% пациентов, направляемых на реваскуляризацию по поводу тяжелой СтСт, отказываются от вмешательства, то есть они могут быть отнесены к группе РСт [17]. В других работах получены сходные данные: РСт диагностируют у 5–15% пациентов с СтСт [16].

Диагноз РСт может быть выставлен не только при отказе в реваскуляризации, но и при возобновлении стенокардии после уже выполненного вмешательства. Согласно известному исследованию BARI (Bypass Angioplasty Revascularization), в течение 5 лет после выполненной ЧКА или АКШ по поводу ИБС с многососудистым поражением коронарного

русла (1828 пациентов) рецидив стенокардии наблюдался у 28% в группе ЧКА и у 14% в группе АКШ [10]. Очевидно, что не всем этим пациентам можно выполнить повторное вмешательство.

Таким образом, по данным различных эпидемиологических исследований, распространенность РСт достаточно велика, что подтверждает клиническую важность данной патологии. В современной кардиологии РСт представляет собой сложную клиническую проблему. Число пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, у которых невозможна реваскуляризация миокарда, с тяжелыми приступами стенокардии остается достаточно большим. При лечении пациентов с РСт медикаментозная терапия назначается в максимально переносимых дозах, однако достичь должного терапевтического эффекта удается далеко не всегда. Одним из препаратов, который показан в такой клинической ситуации, является ранолазин.

Препарат рекомендуется назначать пациентам с СтСт, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии (БАБ, БКК) или отмечаются выраженные побочные эффекты. Ранолазин в лекарственной форме замедленного высвобождения одобрен к использованию в США с 2006 г. и странах Евросоюза с 2009 г. Ранолазин включен в Американские рекомендации по диагностике и лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца (2012), а также в Европейские рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца (2013). В нашей стране ранолазин доступен под торговым названием Ранолазин-НАН государственного предприятия «АКАДЕМФАРМ» для взрослых пациентов со стабильной стенокардией для дополнительной терапии при недостаточном эффекте базисной терапии или непереносимости антиангинальных лекарственных средств (ЛС) первой линии (таких как БАБ и/или БКК).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ИБС, представленных в обновленной версии в августе 2013 г. [11], указано, что в качестве препаратов 1-й линии для уменьшения симптомов стенокардии и/или выраженности ишемии миокарда рекомендованы к длительному применению бета-адреноблокаторы и/или антагонисты кальция (класс доказательности IIA, уровень доказательности A). В качестве препаратов 2-й линии, которые могут быть присоединены к препаратам 1-й линии или использоваться как препараты 1-й линии (класс доказательности I, уровень доказательности C) при непереносимости последних, относят пролонгированные нитраты, ранолазин, ивабрадин, никорандил (класс доказательности IIA, уровень доказательности B) и может рассматриваться триметазидин (класс доказательности IIB, уровень доказательности B).

Таким образом, ранолазин рекомендуется назначать пациентам с СтСт, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии или отмечаются выраженные побочные эффекты [18, 20]. Особенно перспективно использование ранолазина у пациентов, которые не могут перенести инициацию или титрование дозы с ее увеличением при использовании применяющихся в настоящее время антиангинальных ЛС (по причине снижения на фоне этих ЛС уровня АД и ЧСС), а также пациентов с рефрактерной стенокардией [8].

Проведенные зарубежные фармакоэкономические исследования показывают, что ранолозин при дополнении к стандартной антиангинальной терапии может быть экономически эффективной альтернативой у пациентов с хронической стабильной стенокардией. Общая стоимость терапии на одного пациента за 6 месяцев при включении ранолозина в качестве дополнительной терапии была выше по сравнению со стандартной терапией: € 1170 и € 984 соответственно. При этом инкрементальный коэффициент (ICER) € 4620 за QALY был ниже порогового значения для Греции – € 34 000 за QALY [13]. По результатам российского фармакоэкономического исследования применение ранолозина является клинически и экономически целесообразным в группе пациентов со стенокардией, когда приступы возникают с частотой не менее 3 раз в неделю и часть из них требует оказания скорой медицинской помощи и госпитализации [1].

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Gorohova S., Ryazhenov V., Gorohov V. (2014) Farmakoeconomicheskaya otsenka primeneniya ranolazina u rossiiskih patsientov so stenokardiei [Pharmacoeconomic evaluation of the use of ranolazine in Russian patients with angina pectoris]. *Meditsinskie tehnologii. Otsenka i vibor*, 2, pp. 60–65.
2. Gurevich M., Agababyan D., Kuz'menko N. (2014) Mehanizm deistviya i primeneniye ranolazina pri ishemicheskoi bolezni serdtsa i fibrillyatsii predserdii [The mechanism of action and the use of ranolazine in coronary heart disease and atrial fibrillation]. *RMZH*, 31, pp. 21–33.
3. Karpov YU. (2011) Lechenie stabil'noi stenokardii – prioritet medikamentoznoi terapii [Treatment of stable angina pectoris is a priority for drug therapy]. *RMZH*, 26, pp. 1593–1598.
4. Lupanov V. (2014) Novie Evropeiskie metodicheskie rekomendatsii 2013 [New European methodological recommendations 2013 on the treatment of stable coronary heart disease]. *RMZH*, 2, pp. 98–105.
5. Lupanov V. (2012) Ranolazin pri ishemicheskoi bolezni serdtsa [Ranolazine in coronary heart disease]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 8 (1), pp. 103–109.
6. Arora R.R., Chou T.M., Jain D. (1999) The Multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EACP): Effect of EACP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 33, no 7, pp. 1833–1840.
7. Berger P. (2004) Ranolazine and other antianginal therapies in the era of the drug-eluting stent. *JAMA*, vol. 291 (3), pp. 365–367.
8. Chaitman B., Pepine C., Parker J. (2004) Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*, vol. 291 (3), pp. 309–316.
9. Chaitman B., Skettino S., Parker J. (2004) Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol.*, vol. 43 (8), pp. 1375–1382.
10. Detre K., Guo P., Holubkov R. (1999) Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation*, vol. 99, pp. 633–640.
11. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease (2013) The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013. *Eur Heart J.*, vol. 34 (38), pp. 2949–3003.

12. Hautvast R., Brouwer J., DeJongste M. (1998) Effect of spinal cord stimulation on heart rate variability and myocardial ischemia in patients with chronic intractable angina pectoris – a prospective ambulatory electrocardiographic study. *Clin. Cardiol.*, vol. 21, pp. 33–38.
13. Kourlaba G., Vlachopoulos Ch., Parisis J. (2015) Ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Greece: a cost-utility study. *BMC Health Services Research*, vol. 15, p. 566.
14. Lawson W., Hui J., Kennard E. (2006) Two-years outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation. *Clin. Cardiol.*, vol. 29, no 2, pp. 69–73.
15. Maier L. (2009) A novel mechanism for treatment of angina, arrhythmias, and diastolic dysfunction: inhibition of late I (Na) using ranolazine. *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 54, no 4, pp. 279–286.
16. Mannheimer C., Eliasson T., Augustinsson L. (1998) Electrical stimulation versus coronary artery by-pass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation*, vol. 97, pp. 1157–1163.
17. Mannheimer C., Camici P., Chester M. (2002) The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur. Heart. J.*, vol. 23, pp. 355–370.
18. Michels G., Kochanek M., Hoppe U.C. (2010) Ranolazine – an additional anti-anginal drug. *Dtsch Med Wochenschr*, vol. 135, no 41, pp. 2037–2040.
19. Morrow D., Scirica B., Chaitman B. (2009) Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*, vol. 119 (15), pp. 2032–9.
20. Reddy B.M., Weintraub H.S., Schwartzbard A.Z. (2010) Ranolazine. A New Approach to Treating an Old Problem. *Tex Heart Inst J.*, vol. 37, no 6, pp. 641–647.
21. Scirica B., Morrow D., Hod H. (2007) Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*, vol. 116 (15), pp. 1647–52.
22. Stone P., Gratsiansky N., Blokhin A. (2006) Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol.*, vol. 48 (3), pp. 566–575.
23. Trufa A., Newby L., Melloni C. (2011) Extended-release ranolazine: critical evaluation of its use in stable angina. *Vasc Health Risk Manag.*, vol. 7, pp. 536–539.
24. Yang E., Barsness G., Gersh B. (2004) Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clinic. Proc.*, vol. 79, no 10, pp. 1284–1292.

Поступила/Received: 21.05.2019

Контакты/Contacts: irina.romanova@tut.by

Либартович Е.В.
Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии,
Витебск, Беларусь

Libartovich E.
Vitebsk Regional Clinical Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
Vitebsk, Belarus

Сравнительная оценка эффективности, переносимости и безопасности препарата Белара в комплексном лечении акне

Comparative Evaluation of Efficiency, Tolerability and Safety
of Belara Medication in Complex Treatment of Acne

Резюме

Угревая болезнь – наиболее распространенное заболевание кожи, встречающееся у 90% молодых людей в возрасте до 20 лет. Современные исследования указывают также на рост заболеваемости и в зрелом возрасте. В последнее время все чаще у женщин встречается дебют акне в возрасте старше 25 лет. Акне фертильного возраста часто является продолжением подростковой формы угревой болезни. Многочисленные исследования показывают сложный мультифакториальный характер этиологии и патогенеза данного заболевания. Ключевыми факторами в понимании патогенеза акне у взрослых женщин являются генетические и гормональные, они влияют на хроническое течение и требуют проведения длительного лечения. При этом степень тяжести клинической картины поздних акне у женщин находится в прямой зависимости от гормональных изменений в организме. Под влиянием гормонов происходит стимуляция секреции сальных желез, изменение состава кожного сала, что приводит к пику акнеформных высыпаний. Большинство женщин с акне отмечают увеличение количества воспалительных и невоспалительных элементов акне во вторую фазу менструального цикла. У ряда женщин эти нарушения связаны с повышением содержания андрогенов, которые могут сохраняться в более старшем возрасте. На современном этапе у женщин единственным средством, влияющим на основной этиологический фактор развития себореи и акне, остается гормональная антиандрогенная терапия. Из препаратов, влияющих на выраженность андрогенизации, комбинированные оральные контрацептивы применяются наиболее широко. В данной статье изучается эффективность комбинированных оральных контрацептивов Белара (этинилэстрадиол + хлормадинона ацетат) и Диане-35 (этинилэстрадиол + ципротерона ацетат) у пациенток с гиперандрогенией в терапии средней и тяжелой степени течения угревой болезни. В результате терапии акне у женщин ципротероном и хлормадиноном выявлена равнозначная эффективность данных контрацептивов, но важно подчеркнуть, что отдаленные результаты эффективности показали стабильность клинического эффекта хлормадинона по сравнению с ципротероном, так как после окончания приема последнего наблюдались рецидивы заболевания у значительной части пациенток.

Ключевые слова: акне, андроген, Белара (этинилэстрадиол + хлормадинона ацетат), Диане-35 (этинилэстрадиол + ципротерона ацетат).

Abstract

Acne is the most common skin disease found in 90% of young people under the age of 20 years. Modern studies also indicate an increase in morbidity in adulthood. Recently, more and more women have acne onset over the age of 25 years. Acne of fertile age is often a continuation of the teenage form of acne. Numerous studies show the complex multifactorial nature of the etiology and pathogenesis of this disease. The key factors in understanding the pathogenesis of acne in adult women are genetic and hormonal, they affect the chronic course and require long-term treatment. In this case, the severity of the clinical picture of late acne in women is directly dependent on hormonal changes in the body. Under the influence of hormones, the secretion of sebaceous glands is stimulated, and sebum composition changes, which leads to a peak in acneiform rashes. Most women with acne notice an increase in the number of inflammatory and non-inflammatory elements of acne in the second phase of the menstrual cycle. In a number of women, these disorders are associated with an increase in the content of androgens, which can persist at an older age. At the present stage in women, the only means that affects the main etiological factor in the development of seborrhea and acne is hormonal antiandrogen therapy. Of the drugs that affect the severity of androgenization, combined oral contraceptives are used most widely. This article examines the effectiveness of combined oral contraceptives Belar (ethenylestradiol + chlormadinone acetate) and Diane-35 (ethinylestradiol + cyproterone acetate) in patients with hyperandrogenism in the treatment of moderate to severe acne. As a result of acne therapy in women with cyproterone and chlormadinone, the equivalent effectiveness of these contraceptives was revealed, but it is important to emphasize that long-term efficacy results showed the stability of the clinical effect of chlormadinone compared with cyproterone, since after the end of taking the latter, relapses were observed in a significant part of patients.

Keywords: acne, androgen, Belara (ethenylestradiol + chlormadinone acetate), Diane-35 (ethinylestradiol + cyproterone acetate).

■ ВВЕДЕНИЕ

Акне – полиморфное мультифакториальное заболевание с генетической предрасположенностью, наиболее часто встречающийся дерматоз кожи. До 93% лиц в возрасте от 12 до 30 лет страдают этим заболеванием. Пик клинических проявлений акне приходится на возраст 15–20 лет, однако в некоторых случаях, в основном у женщин, акне могут сохраняться до возраста 40 и более лет.

Причиной акне в пубертатном периоде может стать изменение гормонального статуса организма. Под влиянием гормонов происходит стимуляция секреции сальных желез, изменение состава кожного сала, что приводит к пику проявлений акне именно в этот период. У ряда женщин эти нарушения связаны с повышенным содержанием андрогенов, которые могут сохраняться в более старшем возрасте. Решением данной проблемы является назначение комбинированных оральных контрацептивов (например, Белара (этинилэстрадиол + хлормадинаона ацетат) или Диане-35 (этинилэстрадиол + ципротерона ацетат).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность комбинированных оральных контрацептивов Белара и Диане-35 в терапии средней и тяжелой степени течения угревой болезни у пациенток с гиперандрогенией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 96 пациенток со средней и тяжелой степенью течения акне в возрасте от 20 до 35 лет, которым проводилось лечение препаратами Белара и Диане-35. Пациентки были распределены по возрастным группам: 20–25 лет – 31 пациентка (32,2%), 25–30 лет – 38 пациенток (39,6%), 30–35 лет – 27 пациенток (28,2%).

Все пациентки прошли предварительное клинико-лабораторное обследование: общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование), дерматологический и гинекологический осмотры, УЗИ органов малого таза, исследование гормонального статуса до и после проводимой терапии.

При сборе анамнеза оценивали возраст пациенток, длительность течения и клиническую картину акне, эффект от проводимой ранее терапии с целью дифференциации юношеских и гиперандрогенных акне.

Для окончательного диагноза гиперандрогенных акне исследовали гормональный профиль с определением в крови уровней: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), соотношения ЛГ/ФСГ, тестостерона свободного, дегидроэпиандростерона, 17-оксипрогестерона (17-ОПГ), гормонов половых желез, коры надпочечников и щитовидной железы. Для исключения поликистоза яичников и опухолей яичников и надпочечников назначали УЗИ органов малого таза. Оценка тяжести течения акне проводилась на основании клинической картины высыпаний.

С учетом проводимой терапии все пациентки были разделены на две группы (первая группа – 52 пациентки, вторая группа – 44 пациентки). Пациенткам первой группы проводили лечение препаратом Белара (этинилэстрадиол + хлормадинона ацетат) по одной таблетке в день в одно и то же время суток в течение 21 дня с 7-дневным перерывом, в течение которого наступала менструация, с последующим повтором цикла. Второй группе лечение проводилось системным антиандрогенным препаратом Диане-35 (этинилэстрадиол + ципротерона ацетат) по 1 драже в день с 1-го по 21-й день менструального цикла с 7-дневным перерывом сроком до 6 месяцев.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинических и лабораторных данных установлена прямая зависимость между тяжестью клинических проявлений акне и выявленных гормональных изменений у обследованных пациенток, особенно в отношении уровней андростерона, дегидроэпиандростерона, 17-кетостероидов и прегнандиола, повышение которых по сравнению с нормой составило 1,24, 2,2, 2,3 и 1,45 раза соответственно.

В результате проведенной терапии в течение 6 месяцев в первой группе пациенток препарат Белара показал достаточно хорошие результаты: первые улучшения были отмечены уже через 7 недель от начала его применения. Общая эффективность в виде уменьшения воспалительных элементов и полной ремиссии составила 90%, что одновременно сопровождалось нормализацией показателями гормонального профиля в процессе лечения. После окончания терапии в течение 12 месяцев наблюдения рецидивов акне у пациенток не наблюдалось.

Во второй группе, принимавшей препарат Диане-35, общий результат в виде значительного улучшения и ремиссии составил 89% и 87%

соответственно, что также сопровождалось нормализацией показателей гормонального статуса. Применение препарата Диане-35 в течение 6 месяцев показало его достаточно высокую эффективность: первые видимые результаты были отмечены через 10 недель от начала его применения. Однако через четыре месяца после окончания терапии рецидив акне был отмечен более чем у половины пациенток (65,6%), хотя степень тяжести течения акне была легче.

Результаты обследования пациенток позволяют сделать заключение о том, что гиперандрогения является ведущим этиологическим фактором патогенеза угревой болезни. Соответственно, всем женщинам, которые страдают угревой болезнью, необходимо проводить осмотр гинеколога и определение гормонального профиля крови, а также УЗИ органов малого таза.

Спустя 6 месяцев после проводимой терапии комбинированным оральным контрацептивом Диане-35 через 2 месяца у 19 пациенток после прекращения приема препарата увеличилось число папуло-пустулезных элементов. Однако следует отметить, что обострение было выражено в меньшей степени, чем до начала терапии контрацептивом, и потребовало лишь назначения местной терапии. У 21 женщины, получавшей препарат Белара, достигнутые результаты оставались стабильными без признаков заметного обострения в течение всех 6 месяцев наблюдения после окончания терапии, и местное воздействие ограничивалось лишь средствами ухода.

Женщины, продолжавшие прием препаратов свыше 6 месяцев (15 пациенток Диане-35 и 28 пациенток Белара) отмечали стабильность достигнутых результатов и не стремились в дальнейшем прерывать прием контрацептивов.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что улучшение состояния кожи на фоне терапии препаратами Белара и Диане-35 развивается лишь к 2–3 месяцам приема этих препаратов, курс лечения при этом должен составлять не менее 6–9 мес., а в некоторых случаях продолжаться и до 1 года, что зависит от степени тяжести поражения кожи и выраженности гормональных нарушений.

■ ВЫВОДЫ

1. Степень тяжести клинической картины поздних акне у женщин находится в прямой связи от гормональных изменений в организме.
2. В процессе лечения угревой болезни у женщин с гиперандрогенией отмечено значительное снижение и нормализация уровней андростерона, дегидроэпиандростерона и суммы 17-кетостероидов под влиянием хлормадинона по сравнению с ципротероном.
3. В результате терапии акне у женщин ципротероном излечение наступило у 38% пациенток, значительное улучшение – у 51%, улучшение – у 11%; эффективность хлормадинона составила – 31%, 59%, 11% соответственно, что свидетельствует о равнозначной эффективности данных контрацептивов.
4. Отдаленные результаты эффективности препаратов показали стабильность клинического эффекта хлормадинона по сравнению с ципротероном, после окончания приема последнего через 4 месяца наблюдался рецидив заболевания у 65,6% пациенток.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Adaskevich V. (2000) *Akneformnie dermatози* [Acneform dermatoses]. *Aktual'naya dermatologiya* [Topical Dermatology]. M: Meditsinskaya kniga, pp. 21–230. (in Russian)
2. Adaskevich V. (2005) *Akne vul'garnie i rozovie* [Acne vulgar and pink]. M., pp. 60-116.
3. Korsunskaya I., Goryachkina M., Potekaev N., Dvoryankova E., Dobrohotova Yu., Ragimova Z., Badzhelan B. (2007) *Ratsional'naya farmakoterapiya papulo-pustulyoznih form ugrevoi bolezni* [Rational pharmacotherapy of papulopustular form of acne]. *7 Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sotsial'no-znachimie zabolevaniya v dermatovenerologii»*. *Sbornik tezisov* [All-Russian Scientific and Practical Conference "Socially significant diseases in dermatovenerology." Collection of abstracts]. Moskva, p. 2728.
4. Korsunskaya I., Goryachkina M., Potekaev N., Dvoryankova E., Dobrohotova Yu., Ragimova Z., Badzhelan B. (2007) *Kombinirovannie oral'nie kontratseptivi v terapii klinicheskikh proyavlenii giperandrogenii* [Combined oral contraceptives in the treatment of clinical manifestations of hyperandrogenism]. *7 Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sotsial'no-znachimie zabolevaniya v dermatovenerologii»*. *Sbornik tezisov* [All-Russian Scientific and Practical Conference "Socially significant diseases in dermatovenerology." Collection of abstracts]. Moskva, p. 28.
5. Rogovskaya S., Telunts A., Savel'eva I. (2002) *Akne kak proyavlenie sindroma giperandrogenii: metodi korrektsii* [Acne as a manifestation of hyperandrogenism syndrome: correction methods]. *Provisorum*, no 8, pp. 28–30.
6. Cordain L., Lindeberg S., Hurtado M. (2002) *Acne vulgaris: a disease of Western civilization*. *Arch. Dermatol.*, vol. 138, pp. 1584–1590.

Поступила/Received: 25.06.2019
Контакты/Contacts: libartovichkostya@gmail.com

УДК 616.61-008.64-085-053.2

Сукало А.В.¹, Козыро И.А.², Белькевич А.Г.², Тур Н.И.³, Борычева А.А.³

¹ Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Sukalo A.¹, Kazyra I.², Belkevich A.², Tur N.³, Borycheva A.³

¹ Belarus National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Использование препарата Хофитол в комплексной терапии хронической почечной недостаточности

The Use of Chophytol in Complex Therapy of Chronic Renal Failure

Резюме

В последние десятилетия проблема хронической болезни почек (ХБП) у детей становится все более актуальной, так как распространенность увеличивается ежегодно, требуя более пристального внимания врачей-специалистов и назначения своевременной адекватной терапии еще на ранних стадиях. Предложенный термин «хроническая болезнь почек» взамен понятия «хроническая почечная недостаточность» (ХПН) предполагает смещение акцентов с терминальной стадии на ранние и обеспечивает преемственность ведения пациента. Концепция ХБП делает акцент не на дорогом высокотехнологичном лечении конечных стадий болезни почек (диализ или трансплантация), а на развитии именно профилактического направления предупреждения прогрессирования.

Цель исследования: изучение влияния препарата Хофитол на азотистый и белковый обмен у пациентов с ранними стадиями ХБП.

Материалы и методы: 46 детей с диагнозом ХБП 2–3-й стадии, получавших стационарное лечение в нефрологическом отделении УЗ «2-я городская детская клиническая больница» Минска в период с 10.2018 г. по 03.2019 г., были включены в исследование. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа получала консервативную терапию и Хофитол (n=21), 2-я – только консервативную терапию без назначения Хофитола (n=25). Курс лечения данным препаратом в возрастной дозировке составил 4 недели. Проанализированы уровни креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови (БАК), скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Шварца (pСКФ), и суточная протеинурия до начала лечения и спустя 4 недели приема Хофитола. Статистические методы обработки данных включали определение медианы (Me) и межквартильного размаха (25–75 процентиля). Проведен сравнительный анализ показателей в 2 группах на момент поступления и через 4 недели (по U-критерию Манна – Уитни). Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel.

Результаты. На фоне приема Хофитола отмечено достоверное снижение уровней сывороточных креатинина и мочевины, суточной протеинурии у пациентов 1-й группы ($p=0,03$, $p=0,04$ и $p=0,025$ соответственно), при этом уровни pСКФ достоверно не изменились ($p=1$). Уровни

креатинина, мочевины, рСКФ и суточной протеинурии у пациентов 2-й группы за 4 недели достоверно не изменились ($p=1$). Исследование показало положительное влияние четырехнедельной терапии Хофитолом на показатели азотистого и белкового обмена.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, Хофитол, креатинин, мочевина, скорость клубочковой фильтрации, протеинурия.

Abstract

In recent decades the children's chronic kidney disease (CKD) has become a growing problem increasing annually and requiring more careful attention of medical specialists and proper therapy in early stages. The proposed term "Chronic kidney disease" instead of "Chronic renal failure" (CRF) implies a shift in focus from terminal stages to the earliest and ensures the continuity of patient management. The concept of CKD focuses not on expensive high-tech treatment of end-stage renal failure (dialysis or transplantation), but on the development of a prophylactic way to prevent progression.

Purpose. To study the effect of medication Chophytol on the nitrogenous and protein metabolism in patients with early stages of CKD.

Materials and methods. 46 children with CKD in 2nd–3rd stages, who were in inpatient treatment at the nephrology department of the "2nd Children's Clinical City Hospital" in Minsk in the period from October, 2018 to March, 2019 were included in the study. The patients were divided into 2 groups: 1st group received conservative therapy of CKD with Chophytol ($n=21$), 2nd – only conservative therapy without Chophytol ($n=25$). The duration of treatment with Chophytol was four weeks. The levels of creatinine and urea in a biochemical blood test (BBT), glomerular filtration rate calculated with the Schwarz formula (eGFR), daily proteinuria were analyzed before treatment and after four weeks of using Chophytol. Statistical analyses included median (Me) and interquartile range (25–75 percentiles). A comparative analysis of parameters in 2 groups was carried out as of the time of hospitalization and after four weeks (Mann – Whitney U-test). Differences in indicators were considered reliable at a significance level of $p<0.05$. Statistical analysis was performed using the software package Statistica 10 and Microsoft Excel.

Results. Chophytol therapy showed a significant decrease in serum creatinine and urea levels, daily proteinuria in patients of the 1st group ($p=0.03$, $p=0.04$ and $p=0.025$, respectively), while the levels of eGFR did not significantly change ($p=1.0$). The levels of creatinine, urea, eGFR and daily proteinuria in patients of the 2nd group did not significantly change over four weeks ($p=1$). Our study showed a positive effect of a four-week therapy with Chophytol on the indices of nitrogenous and protein metabolism.

Keywords: chronic kidney disease, Chophytol, creatinine, urea, glomerular filtration rate, proteinuria.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия проблема хронической болезни почек (ХБП) у детей не утрачивает своей актуальности, поскольку распространенность увеличивается ежегодно. Данный факт требует мультидисциплинарного подхода и назначения своевременной адекватной терапии еще на ранних стадиях.

В 2002 г. специалистами Национального почечного фонда США для терапевтической практики был предложен термин «хроническая болезнь почек» (Chronic Kidney Disease) взамен понятия «хроническая почечная недостаточность» (Chronic Renal Failure) и создана концепция

ХБП. В детской нефрологии впервые понятие ХБП представлено R. Hogg и соавторами в 2003 г. в журнале *Pediatrics*. Сегодня МКБ-10 предлагает кодировку пяти стадий ХБП – от N18.1 до N18.5 [1].

Понятие ХБП является более универсальным, так как охватывает все стадии заболеваний почек, включая начальные, и в большей степени соответствует задачам профилактики и нефропротекции, чем старый термин ХПН. До настоящего времени не было единых подходов к исследованию фильтрационной функции почек и оценки тяжести ее нарушения. Терминологическая нечеткость, разночтения, неоднозначное понимание определений не давали возможности врачам в разных странах и центрах говорить на одном языке, сопоставлять эпидемиологические данные, стандарты лечения и рекомендации.

Введение более широкого понятия ХБП позволяет делать акцент на менее затратных методах терапии конечных стадий болезней почек и развитии профилактического направления:

- 1) раннем выявлении заболевания или угрозы развития почечной патологии;
- 2) разработке методов прогнозирования, профилактики и лечения нефропатий на начальных и еще обратимых стадиях.

Наиболее частыми причинами ХБП в детском возрасте являются врожденные аномалии мочевых путей и хронические гломерулярные болезни. ХБП формируется при воздействии комплекса взаимообусловленных факторов, участвующих в прогрессировании ренального поражения с формированием нефросклероза.

ХБП классифицируется на основании причины (cause), СКФ (GFR, категории G1-G5) и альбуминурии (категории A1-A3), что сокращается как CGA. Основными показателями, используемыми для диагностики ХБП, являются СКФ и протеинурия. По мере прогрессирования ХБП происходит нарастание таких не менее информативных показателей, как креатинин и мочевины [1].

В мире нет достоверных данных о частоте встречаемости ХБП у детей, поэтому актуальной остается проблема гиподиагностики (частота ХБП значительно выше, чем данный диагноз выставляется). В связи с различными темпами прогрессирования и переходом из одной стадии в другую оценка распространенности на ранних стадиях ХБП затруднена.

При консервативном лечении ранних стадий ХБП важной задачей является предотвращение образования токсических метаболитов. Препараты растительного происхождения, обладающие мембранопротективными свойствами, приводят к улучшению системной и локальной микроциркуляции, повышая клиренс токсических субстанций.

Лечение ХБП на ранних стадиях включает в себя:

- 1) диетотерапию с ограничением соли, фосфора (при гиперфосфатемии), белков и жиров;
- 2) назначение препаратов, улучшающих микроциркуляцию и тем самым приводящих к снижению уровня азотемии (растительного происхождения – Хофитол, Канефрон, а из группы теофиллина – пентоксифиллин);
- 3) стимуляцию викарных органов выделения (назначение сорбентов, гепатопротекторов);

- 4) коррекцию нарушений кислотно-основного состояния, анемии и артериальной гипертензии [2, 3].

Одним из препаратов, улучшающих микроциркуляцию и снижающих уровень азотемии, является Хофитол. Это растительное лекарственное средство, представляющее собой очищенный экстракт листьев артишока полевого. Клинические исследования препарата Хофитол демонстрируют многогранность его действия, обусловленного кафеоловой хинной кислотой и флавоноидами. Для нефрологов наибольший интерес представляют флавоноиды, принимающие активное участие в белковом и азотистом обменах. Многими исследователями отмечено достоверное снижение содержания сывороточных мочевины и креатинина, а также суточной протеинурии у пациентов, принимающих Хофитол на додиализных стадиях ХБП [3].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 46 детей с диагнозом ХБП 2–3-й стадии, получавших стационарное лечение в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» Республиканского центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии г. Минска в период с 10.2018 г. по 03.2019 г. Критерии включения пациентов в исследование: наличие ХБП 2–3-й стадии как исхода врожденных аномалий мочевой системы, исключения – ХБП 4–5-й стадии, наличие осложнений, проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – группа, получающая консервативную терапию ХБП и Хофитол (n=21), и 2-я – группа, получающая консервативную терапию без назначения Хофитола (n=25). В качестве консервативной терапии ХБП пациенты обеих групп получали гипотензивные препараты и препараты железа в возрастной дозировке согласно клиническим протоколам. Обе группы были сопоставимыми по полу (11 мальчиков, 10 девочек в 1-й группе и 13 мальчиков, 12 девочек во 2-й) и возрасту (12 (7–17) лет для 1-й группы и 11 (6–17) лет для 2-й). Курс лечения данным препаратом в форме таблеток (2 таблетки 3 раза в сутки для детей старше 12 лет и по 1 таблетке 3 раза в сутки для детей с 6 до 12 лет) или парентерального раствора (по 2,5 мл 3 раза в день для детей с 6 до 12 лет) составил 4 недели.

Проанализированы уровни креатинина и мочевины в БАК, рСКФ и суточная протеинурия до начала лечения и спустя 4 недели приема Хофитола.

Статистические методы обработки данных включали определение медианы (Me) и межквартильного размаха (25–75 процентиля). Проведен сравнительный анализ показателей в 2 группах на момент поступления и через 4 недели (по U-критерию Манна – Уитни). Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверно значимых различий в исходных уровнях анализируемых показателей для пациентов обеих групп не установлено ($p=1$).

Таблица 1

Показатели протеинурии, БАК и рСКФ у пациентов 1-й группы

Признак	Уровни показателей		Достоверность различий между группами по U-критерию Манна – Уитни
	На момент поступления	Через 4 недели	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Me (25–75 процентиля)	240 (170–302)	190 (120–216)	p=0,03
Мочевина сыворотки, ммоль/л, Me (25–75 процентиля)	13 (8–15)	10 (6–12)	p=0,04
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (25–75 процентиля)	62 (43–86)	60 (40–82)	p=1
Суточная протеинурия, г/л, Me (25–75 процентиля)	2 (0–2)	1 (0–1)	p=0,025

Таблица 2

Показатели протеинурии, БАК и рСКФ у пациентов 2-й группы

Признак	Уровни показателей		Достоверность различий между группами по U-критерию Манна – Уитни
	На момент поступления	Через 4 недели	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Me (25–75 процентиля)	249 (172–300)	253 (176–322)	p=1
Мочевина сыворотки, ммоль/л, Me (25–75 процентиля)	12 (7–15)	13 (9–16)	p=1
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (25–75 процентиля)	59 (42–84)	64 (40–77)	p=1
Суточная протеинурия, г/л, Me (25–75 процентиля)	2 (1–2)	2 (1–2)	p=1

Уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови, суточной протеинурии и рСКФ для пациентов 1-й группы на момент поступления и после 4-недельного курса Хофитола представлены в табл. 1.

Необходимо отметить, что на фоне приема Хофитола отмечено достоверное снижение уровней сывороточных креатинина и мочевины, суточной протеинурии у пациентов 1-й группы (p=0,03, p=0,04 и p=0,025 соответственно), при этом уровни рСКФ достоверно не изменились (p=1).

Показатели креатинина и мочевины в сыворотке крови, суточной протеинурии и рСКФ для пациентов 2-й группы представлены в табл. 2.

Необходимо отметить, что уровни креатинина, мочевины, рСКФ и суточной протеинурии у пациентов 2-й группы за 4 недели достоверно не изменились (p=1).

■ ВЫВОДЫ

1. Использование препарата Хофитол у пациентов с ХБП 2–3-й стадии приводит к достоверному снижению уровней креатинина и мочевины, что свидетельствует о положительном влиянии на азотистый обмен.

2. Снижение уровня суточного белка в моче на фоне приема Хофитола дает возможность использования данного препарата с антипротеинурической целью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. KDOQI (2002) Klinicheskie prakticheskie rekomendatsii po hronicheskoi bolezni pochetk: otsenka klassifikatsii [Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Merit Rating]. *A J K D*, vol. 9, no 2, pp. 1–266.
2. Pilotovich V. (2018) Vozmozhnosti konservativnogo lecheniya rannih stadii hronicheskoi bolezni pochetk [Possibilities of conservative treatment of early stages of chronic kidney disease]. *Medicine*, vol. 101, no 2, pp. 46–49.
3. Utts I., Zaharova N., Kostina M. (2006) Rezul'tati primeneniya preparata «Hofitol» u detei s tubulointerstitsial'nim porazheniyami pochetk [Results of the use of "Hofitol" in children with tubulointerstitial renal diseases]. *Russian journal of Perinatology and Pediatrics*, no 1, pp. 18–23.

Поступила/Received: 03.05.2019

Контакты/Contacts: belka99@mail.ru, kozyroia@mail.ru

Из истории фармацевтических съездов в России (XIX в. – начало XX в.)

From the History of Pharmaceutical Congresses in Russia (XIX–XX centuries)

В связи с формированием и развитием фармацевтической отрасли в России в XIX столетии образовалось фармацевтическое сословие, которое стремилось к консолидации на профессиональной основе. В 1803 году создано химико-фармацевтическое общество в Риге, в 1818 г. – Петербургское фармацевтическое общество, в 1819 г. – Виленское общество фармацевтов, а позже – в Москве, Киеве, Варшаве, Одессе и других крупных городах.

В то время на территории современной Беларуси таких профессиональных обществ не было. Многие фармацевты аптек являлись членами научных обществ врачей, организованных в белорусских губерниях во второй половине XIX века. О роли фармацевтов в деятельности общества минских врачей повествует статья В.Ф. Сосонкиной, опубликованная в журнале «Рецепт» № 3 (95) в 2014 году. Губернские общества внесли определенный вклад в становление и развитие отечественного здравоохранения и науки.

В процессе деятельности аптек разных форм собственности и ведомственного подчинения, фармацевтических предприятий, учреждений образования в России возникало много проблемных вопросов. С целью привлечения к ним внимания медицинских правительственных органов и их разрешения на государственном уровне профессиональные общества инициировали проведение Всероссийских фармацевтических съездов.

Первые два съезда состоялись в г. Санкт-Петербурге в 1864 и 1889 годах и поставили перед собой цель – улучшить фармацевтическое дело в стране. В качестве организаторов выступило Петербургское фармацевтическое общество.

Фармацевты белорусских аптек также принимали участие в этих съездах. В музее Пермской государственной фармацевтической академии хранятся труды 2-го съезда русских фармацевтических обществ. В числе делегатов съезда были и белорусские фармацевты: Г.О. Габрилович и С.В. Гонсевский (г. Минск), А.К. Вейгер-фон-Рейдемейстер, Р.Л. Ульрих и А.К. Яскольд (г. Витебск). Габрилович и Рейдемейстер имели самое высшее фармацевтическое звание – магистра фармации.

Делегатами съезда были не менее 240 человек. Благодаря указанному выше изданию известны и вопросы, вынесенные на съезд. Они затрагивали проблемы практической и научной фармации, например, о повышении уровня теоретического и практического образования фармацевтических кадров, об урегулировании ответственности фармацевтов,

упорядочении торговли дрогистов аптекарскими товарами, о деятельности сельских аптек, введении новых печатных бланков для практикующих врачей с именами и адресами врача и пациента, пенсионной кассе, женщинах-фармацевтах, подготовке 4-го издания Российской фармакопеи и др. Не менее интересными и полезными были научные сообщения о некоторых культивируемых в России растениях, перевязочных материалах с сулемой, приготвлении каучуковых пластырей, жидких медицинских мылах и проч.

Инициатором 3-го фармацевтического съезда выступило Московское фармацевтическое общество, которое возглавлял В.К. Феррейн, он же являлся и председателем организационного бюро съезда. Бюро утвердило семь вопросов для обсуждения на съезде и довело их до сведения фармацевтической общественности Российских губерний для проработки и внесения предложений:

1. Научные сообщения по фармации и фармакогнозии, по другим дисциплинам, входящим в фармацевтическую специальность.
2. О разработке мер для предотвращения недостатка фармацевтов в связи с заметным уменьшением их в профессии.
3. О необходимости повышения уровня общего и специального образования фармацевтов применительно к современным требованиям науки и практики.
4. О принятии мер к возможному устранению вреда для населения от внеаптечного приготовления и отпуска лекарств.
5. О состоянии аптечной части в земствах, в общественных и частных лечебных заведениях.
6. О необходимости допуска фармацевтов с надлежащей подготовкой к участию в санитарно-гигиенических исследованиях.
7. О благоустройстве фармацевтического дела в стране вообще.

Торжественное открытие 3-го съезда состоялось 30 декабря 1899 года в актовом зале Московского университета. Зал был переполнен представителями научной и практической фармации, гостями.

Перенос на современную карту мира, в съезде приняли участие делегаты из России (245 человек), Украины (58), Беларуси (11), Литвы (11), Латвии (11), Польши (9), Грузии (7), Эстонии (6) и т. д. Присутствовало свыше 370 человек: ректоры и преподаватели высших учебных заведений; руководители фармацевтических обществ; владельцы аптек; фармацевты и служащие государственных, гражданских, военных, земских и частных аптек; слушатели лекций Московского, Юрьевского и Киевского университетов; редакторы выходящих в России журналов: «Фармацевтический журнал», «Фармацевтический вестник», «Wiadomosci Farmaceutyczne», «Przegląd Farmaceutyczny» – другие приглашенные гости.

Причем в отличие от двух предыдущих съездов в нем участвовали не только магистры фармации и провизоры, но и аптекарские помощники, а также женщины-фармацевты.

Открыл съезд В.К. Феррейн, озвучил цель съезда и миссию большой российской фармацевтической семьи: «...фармация и впредь должна оставаться достойной и необходимой помощницей медицины, сохранив все более и более связи с наукой, дабы она всегда в состоянии могла отвечать тем требованиям, которые наука в праве предъявляет к ней.

И все это необходимо для того, чтобы фармация оставалась всегда на высоте своего признания...». Он зачитал приветственные телеграммы, поступившие в адрес делегатов съезда.

Председатель научного отдела съезда, профессор В.А. Тихомиров в своем выступлении обратил внимание, что впервые в зале находятся вместе владельцы аптек и фармацевты-служащие, отношения между которыми сложные и требуют урегулирования. Он отметил, что есть много других вопросов, решения которых ждут от съезда. Он попросил присутствующих серьезно отнестись к рассматриваемым вопросам, преследовать не личные интересы, а общественные и руководствоваться альтруистическими чувствами, ведущими к общему благу, только тогда задача съезда будет достигнута сполна.

С приветственными словами обратились к участникам: председатели Санкт-Петербургского фармацевтического общества О.М. Веттергольц и Российского фармацевтического общества А.В. Виноградов, от Российской вспомогательной кассы фармацевтов – Н.Я. Самгин, от женщин-фармацевтов – А.Б. Лесневская, от Одесского общества содержателей аптек – А.Н. Поповский и др.

В последующие пять дней на заседаниях бурно обсуждались вопросы, включенные в программу съезда.

Заседания научного отдела съезда проходили в здании физиологического института. Докладчики акцентировали внимание на появлении в фармацевтической среде талантливых работников, способствующих прогрессу биологических наук, на наличие «тормозов» для продуктивного развития научной и практической фармации, главный из них – это отсутствие самостоятельных научных учреждений, на необходимость тесного союза медицины с фармацией для пользы и во благо человечества.

На одном из заседаний научного отдела почетный член съезда, профессор, доктор химии И.А. Каблуков сделал сообщение о твердом воздухе с демонстрациями. В здании института была выставлена колллекция, собранная профессором В.А. Тихомировым во время кругосветного путешествия.

В рамках съезда также была организована выставка, где участники форума могли ознакомиться с успехами фармации, новыми фармацевтическими и иными средствами, применяемыми в медицине, с аптечными приборами, аппаратами, инструментами и проч.

В предпоследний день съезда программой предусматривалось посещение ряда интересных объектов: лаборатории В.К. Феррейна; новой парфюмерной фабрики А. Ралле и Ко, зоологического сада и фитобактериологической станции и проч. А сад выбран не случайно, так как с 1895 года директором его был магистр фармации И.А. Антушевич.

В период проведения съезда проходило торжественное собрание по случаю 150-летия открытия Ломоносовым первой в России химической лаборатории, председатель собрания, профессор Марковников пригласил на него и делегатов съезда. В свое время у профессора в лаборатории занимались многие фармацевты [1].

В музее Национального научно-исследовательского института им. Н.И. Семашко в г. Москве хранится уникальная книга – альбом участников 3-го съезда. В этом издании есть фотографии многих участников,



Г.О. Габрилович
(г. Минск)



И.Л. Гордон
(г. Витебск)



С.Р. Сухоцкий
(г. Мстиславль)

в том числе 11 фармацевтов от белорусских губерний. Среди них – магистр фармации Г.О. Габрилович (г. Минск), провизоры – В.И. Берлин (г. Полоцк), Г.Л. Вербловский (мест. Узда), И.Л. Гордон (г. Витебск), О.М. Иогихес (г. Лепель), Я.К. Таубер (Могилевская губерния), С.Р. Сухоцкий (г. Мстиславль), Л.И. Тец (станция Барановичи), А.И. Тонис (г. Пинск), Л.О. Цодиков (г. Борисов) и аптекарский помощник М.С. Орлис (мест. Зельва, Гродненская губерния).

Следует отметить, что управляющий аптекой в дер. Зельва М.С. Орлис активно подключился к подготовке материалов съезда. По поручению фармацевтической общественности на этот съезд он подготовил доклад объемом 44 страницы. Его написанию предшествовала большая трудовая и ответственная работа, которая заключалась в организации и проведении собраний фармацевтов губернии, обсуждении предлагаемой программы съезда, проведении анкетирования и обработки его, во внесении в программу предложений.

Фармацевты Гродненской губернии направили в организационное бюро 3-го съезда следующие предложения: сократить рабочий день фармацевтов-служащих с 14 до 10 часов; установить поочередные с хозяевами дежурства в ночное время при малочисленном штате с предоставлением выходного на 5-й день; усилить со стороны фармацевтических инспекторов контроль за деятельностью практикантов в аптеках и аптечных складах; предоставить женщинам-фармацевтам право управления аптеками в государственной службе наравне с мужчинами; ввести 4-летнее высшее фармацевтическое образование; учредить фармацевтические институты; уменьшить учебную практику в аптеках до 2 лет; ликвидировать практику аптекарского помощника и само звание; запретить открытие аптечных складов частными лицами и аптекарскими помощниками и предоставлять такое право только провизорам и магистрам фармации; установить более строгую ответственность за приготовление и отпуск из аптечных складов галеновых препаратов и лекарств по рецептам врачей; запретить фельдшерам и сестрам милосердия прохождение фармацевтической практики в земских, правительственных, общественных и частных лечебных учреждениях; упразднить москательные лавки; запретить отпуск из аптек лекарств по рецептам фельдшеров; учредить при медицинском департаменте аптечный совет, а при губернских врачебных правлениях – фармацевтические инспекции и другие предложения [2].

Доклад гродненских фармацевтов хранится в фондах Российской государственной библиотеки (г. Москва). Здесь же находится еще один труд М.С. Орлиса «Краткий курс судебной химии», изданный в 1899 году. Рецензентом его работы выступил профессор В.А. Тихомиров. В своей рецензии он дал высокую оценку работе.

В течение первого квартала 1900 г. доклады и мнения выступающих на съезде были опубликованы в трех специальных журналах.

3-й Всероссийский фармацевтический съезд вошел в историю как выдающееся событие в профессиональном сообществе. Впервые на нем фармацевты-собственники и фармацевты-служащие с одинаковыми правами голоса участвовали в решении важных и серьезных задач. Эти задачи затрагивали жизненные интересы не только одного сословия фармацевтов, но и всего населения, которое обращается в аптеки



А.И. Тонис
(г. Пинск)

и к фармацевтам с надеждой получить качественную лекарственную помощь.

На съезде много говорили о наметившейся тенденции недостатка фармацевтов в аптеках и сокращения числа лиц, избирающих фармацевтическую профессию. Выступающие называли причины создавшегося положения – это, прежде всего, тяжелый и неблагодарный труд фармацевта. Затратив много лет, сил и энергии, он получал низкую зарплату. Большинство фармацевтов, имеющих высшее образование, не могли открыть собственный аптечный бизнес не только из-за недостатка средств, но и боязни получения убытков в связи с постоянно растущим числом земских аптек и особенно аптекарских магазинов.

Как и на 2-м фармацевтическом съезде одним из важнейших направлений 3-го съезда была разработка мер для повышения уровня общего и специального образования фармацевтов. В связи с развитием фармацевтической промышленности начался значительный отток фармацевтов из аптек на химико-фармацевтические заводы, в химические, гигиенические и санитарные лаборатории. Уже тогда время предъявляло к фармацевту высокие требования: он должен быть и химиком, и технологом, и аналитиком, и бактериологом, и исполнителем предначертаний органотерапии. При таких требованиях существующая подготовка фармацевтов была недостаточна и требовала преобразований в системе обучения. По данному вопросу делегатами были поддержаны следующие решения. Для поступления в аптеку требуется перед курсом 6 классов гимназии иметь полный курс реального училища с дополнительным экзаменом латинского языка в размере 3 классов гимназии. Ученичество в аптеке вместо 3 лет ограничить 2 годами. После экзамена для получения степени аптекарского помощника в университете практиковать в этом качестве 3 года, а не 2 года. Затем без экзаменов разрешить поступать в специальные высшие заведения, учредив при них отдельные фармацевтические факультеты. Причем у многих делегатов съезда было другое мнение в отношении системы ученичества. В частности, 4-летнее пребывание в аптеке отрывает юношу или девушку от умственного труда, и аптека не должна быть школой воспитания молодого поколения, так как она не имеет научных пособий и правильно организованных химических лабораторий. Таких прогрессивных аптек в России было мало, и располагались они в крупных городах.

Особо бурными были дискуссии по вопросу об урегулировании отношений между фармацевтами-служащими и фармацевтами-владельцами. Съезд выработал серию гуманных постановлений с целью облегчения тяжелого и ответственного труда фармацевта и предоставления ему возможности больше заниматься самообразованием и участвовать в общественной жизни.

Большое внимание на съезде было уделено земскому аптечному делу, нормализации отношений земства с владельцами частных мелких аптек. После обсуждения этих вопросов на секции принято решение, состоящее из 28 пунктов. Они направлены на улучшение не только состояния земского аптечного дела, но и на повышение ответственности их перед законом в сравнении с частными аптеками.

В отношении реформирования фармацевтического дела вообще в стране было тоже много мнений. Все они обобщены президиумом

секции, и принято постановление, включающее 11 пунктов, в частности, ходатайствовать об учреждении при Министерстве внутренних дел фармацевтического комитета, а в столичных и губернских врачебных правлениях – специальной должности фармацевта с правами государственной службы и пенсий, а также с правом голоса при обсуждении и решении фармацевтических вопросов; предоставлять право на учреждение и владение аптеками исключительно фармацевтам со степенью не ниже провизора; в случае смерти владельца наследники его, среди которых нет фармацевта, обязаны продать аптеку в течение 5 лет; при разрешении открытия новых аптек преимущество давать фармацевту, который дольше других работает в аптеке и имеет «высшее фармацевтическое образование не менее 5 лет»; не разрешать владеть одновременно более чем одной аптекой; предоставить женщинам-фармацевтам пользоваться всеми правами наравне с мужчинами-фармацевтами и др.

Большинство вопросов, поднятых на этом съезде, были насущными, но исчерпывали далеко не все потребности и нужды аптечного дела в России [3].

При закрытии 3-го фармацевтического съезда его участники покидали актовый зал одного из старейших университетов в России с надеждой, что их предложения будут одобрены медицинским начальством, правительством и будут внесены изменения в отечественное аптечное законодательство.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. (1900) III-i Vserossiiskii farmatsevticheskii s'ezd [3rd All-Russian Pharmaceutical Congress] *Farmatsevticheskii zhurnal*. S.-Peterburg, pp. 1–17.
2. Orlic M.S. (1899) *Doklad farmatsevtov Grodnenskoj gubernii, sostavlennii po porucheniyu sobraniya grodnenskih farmatsevtov* [Report of pharmacutists of the Grodno province, preconceived on the instructions of the meeting of the Grodno pharmacutists]. Grodno, pp. 40–44.
3. (1900) *Farmatsevt* [Pharmatsevt], 8 yanv., pp. 115–118.

Ворожцова Е.С., ассистент кафедры организации, экономики и истории фармации факультета очного обучения Пермской государственной фармацевтической академии, vorozhtcova.e@gmail.com

Сосонкина В.Ф., председатель Совета РООФР «ФАРМАБЕЛ», руководитель клуба по истории фармации, org@pharma.by

Мягкие лекарственные формы (продолжение)

Soft Dosage Forms (Extension)

Приготовление суспензионных (тритурационных) и эмульсионных мазей

Суспензионные (тритурационные) мази. Суспензионными называют мази, содержащие твердые лекарственные вещества, не растворимые в воде и основе, распределяемые в ней по типу суспензий. Кроме того, в мази по типу суспензий вводят ингредиенты водорастворимые, но выписанные в больших количествах, а также резорцин, пирогаллол и цинка сульфат (кроме глазных мазей). Предварительное растворение их в воде значительно усиливает всасываемость и может сопровождаться токсическим действием на организм (сильное раздражение, некроз кожи).

Диспергирование лекарственных веществ, также как в суспензиях, является наиболее важной стадией при изготовлении суспензионных мазей, ибо их фармакологическая активность во многом зависит от дисперсности нерастворимой фазы.

Высокая вязкость среды в суспензионных мазях практически исключает седиментацию твердой фазы (закон Стокса). Поэтому, в отличие от жидких суспензий, в данном случае не требуется применения каких-либо стабилизаторов. Диспергирование твердых лекарственных веществ следует проводить в присутствии жидкостей, понижающих твердость частиц, облегчающих их измельчение за счет расклинивающего действия и изолирующих отдельные мелкие частицы друг от друга для предупреждения их флокуляции (слипания).

Содержание твердой фазы в суспензионных мазях может варьировать от долей процента до 50% и более. В зависимости от этого при изготовлении мазей используют различные технологические приемы. Если нерастворимые в воде и основе твердые лекарственные вещества выписаны в относительно небольшом количестве (менее 5% от общей массы мази), то их диспергирование проводят в присутствии вспомогательной жидкости, которую дополнительно вводят в состав мази примерно в половинном количестве от массы твердой фазы (правило Б.В. Дерягина). В зависимости от природы мазевой основы в качестве вспомогательной жидкости используют масла персиковое, миндальное или подсолнечное (при жировой основе), масло вазелиновое (при углеводородной основе), глицерин или воду (при гидрофильных основах).

Если содержание твердой фазы составляет 5–25% (от массы мази), то лекарственные вещества тщательно измельчают в ступке с частью расплавленной основы (1/2 от твердой фазы). Введение вспомогательной жидкости в данном случае нецелесообразно, так как это повлечет за собой разжижение мази и значительное понижение концентрации лекарственного вещества, не укладывающееся в нормы допустимых отклонений. Суспензионные мази с высокой концентрацией твердой фазы – более 25% – называются пастами. Для обеспечения высокой дисперсности и однородности смешивания лекарственных веществ при изготовлении паст применяют следующий прием. Лекарственные вещества, а их в составе паст обычно несколько, помещают в теплую ступку и, руководствуясь правилом приготовления сложных порошков, растирают в мельчайший порошок. Измельчение порошков продолжают с частью расплавленной основы (1/2 от массы твердой фазы), затем добавляют остальное количество расплавленной основы, продолжают измельчение и одновременно смешивание до полного охлаждения пасты. При охлаждении резко возрастает вязкость и уменьшается возможность оседания и слипания частиц твердой фазы.

Эмульсионные мази характеризуются наличием жидкой дисперсной фазы, не растворимой в основе и распределенной в ней по типу эмульсии. В качестве дисперсной фазы могут быть как сами лекарственные вещества: водорода пероксид, линетол, глицерин, жидкость Бурова, винилин, деготь и др., так и растворы лекарственных веществ. Основную группу эмульсионных мазей составляют мази типа в/м. В виде водных растворов в мазевые основы вводят протаргол, колларгол, танин вне зависимости от выписанного количества (иначе они не оказывают терапевтического эффекта), а также большинство солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований, калия иодид, серебра нитрат и др., кроме ранее упоминавшихся резорцина, пирогаллола и цинка сульфата. К числу этих исключений относятся антибиотики группы пенициллина, быстро разрушающиеся в присутствии воды. Растворение лекарственных веществ в воде обеспечивает их максимальное диспергирование до ионного и молекулярного состояния, что в свою очередь способствует более быстрому и сильному терапевтическому действию мази.

Лекарственные вещества, легко растворимые в воде, помещают в ступку и, исходя из растворимости и количества лекарственных веществ, растворяют в минимальном количестве воды. Иногда для этого используют воду, входящую в состав 30%-ного ланолина водного, заменив его после соответствующего расчета ланолином безводным.

При смешивании водных растворов лекарственных веществ с основой образуется эмульсионная система, которая подчиняется общим законам, управляющим поведением эмульсий. Для образования стабильной эмульсионной системы необходимо применение эмульгатора, который располагается на межфазной поверхности и понижает запас свободной поверхностной энергии частиц. Иначе, несмотря на то, что основы обладают высокой вязкостью, образуются неустойчивые эмульсионные системы. В аптечной практике в качестве эмульгатора чаще всего применяют ланолин, спермацет, воск и др. Техника приготовления эмульсионных мазей заключается в тщательном смешивании в ступке эмульгатора с водным раствором лекарственного вещества до полного его поглощения, после чего смешивают с мазевой основой.

Эталон приготовления суспензионной мази

Rp.: Acidi salicylici 0,2

Zinci oxydi 0,5

Vasellini 10,0

Misce ut fiat unguentum.

Da. Signa. Смазывать пораженные места.

Характеристика лекарственной формы. Мягкая лекарственная форма для наружного применения, представляет собой гетерогенную систему – суспензионную мазь, содержащую в своем составе нерастворимые порошкообразные лекарственные вещества в концентрации выше 5%.

Технология и ее обоснование. Если содержание твердой фазы составляет более 5% от массы мази, то лекарственные вещества тщательно растирают с частью расплавленной основы (приблизительно 1/2 от массы твердой фазы). Введение вспомогательной жидкости в данном случае нецелесообразно, так как это повлечет за собой разжижение мази и понижение концентрации лекарственных веществ, не укладывающихся в норму допустимых отклонений. Прописанные в рецепте салициловая кислота и цинка окись не растворимы в воде и основе, поэтому вводятся по типу суспензий. Их количество составляет 6,54% от общей массы мази:

$$\frac{10,7 - 0,7}{100,0 - x} = \frac{100,0 \times 0,7}{10,7} = 6,54\%$$

На ручных весах ВР-1 отвешивают 0,2 г салициловой кислоты, помещают в подогретую ступку, растирают с приблизительно половинным количеством расплавленного вазелина (0,1 г) до наимельчайшего состояния. Затем добавляют 0,5 г цинка окиси в присутствии 0,2–0,3 г расплавленного вазелина, растирают до получения тонкой пульпы. Затем в 2–3 приема добавляют вазелин до требуемой по рецепту массы, время от времени снимая со стенок ступки и пестика капсультуркой до получения однородной массы.

Готовая мазь однородна по внешнему виду, без отдельных видимых частиц. Оформляют этикетками «Мазь», «Хранить в темном, прохладном месте».

Паспорт

Дата: № рецепта

Взято: Acidi salicylici 0,2

Zinci oxydi 0,5

Vaselini 10,0

m=10,7

Изготовил: подпись

Проверил: подпись

Эталон приготовления эмульсионной мази

Rp: Protargoli 0,1

Glycerini 0,1

Aquae purificatae 1,5 ml

Lanolini 2,0

Vaselini 10,0

Misce ut fiat unguentum.

Da. Signa. Мазь для носа.

Характеристика лекарственной формы. Мягкая лекарственная форма для наружного применения, представляет собой гетерогенную систему – эмульсионную мазь, содержащую в своем составе коллоидный препарат серебра – протаргол.

Технология и ее обоснование. Протаргол вводят в мазевую основу в виде золя, для чего сначала растирают протаргол с небольшим количеством глицерина. Введение протаргола в виде порошка в мазевую основу не рекомендуется, так как при этом не оказывается терапевтическая эффективность лекарственной формы.

0,1 г протаргола помещают в ступку и добавляют 0,1 г глицерина (в виде капель), растирают. Затем полученный золь растворяют в 2,1 мл воды очищенной. Полученный раствор протаргола эмульгируют 1,4 г безводного ланолина, добавляя при помешивании 10,0 г вазелина. Полученную смесь перемешивают до однородной массы и переносят в банку для отпуска из темного стекла. Оформляют этикетками: «Наружное», «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Мазь».

Паспорт

Дата: № рецепта

Взято: Protargoli 0,1

Glycerini 0,1

Aquae purificatae 2,1 ml

Lanolini anhydrici 1,4

Vaselini 10,0

m=13,7

Изготовил: подпись

Проверил: подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматривается технология суспензионных и эмульсионных мазей, предлагается провести оценку ситуации и теоретически обосновать ее решение.

1. Возьми: Мази стрептоцидовой из 0,5–10,0

Дай. Обозначь. Мазь для рук.

Ситуация. Студент в качестве подходящей к основе жидкости для лучшего диспергирования стрептоцида использовал глицерин. Оценить ситуацию. Была ли соблюдена технология мази?

2. Возьми: Колларгола 0,1

Ланолина 3,0

Вазелина 10,0

Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь. Мазь для носа.

Ситуация. Студент внес в ступку 0,1 г колларгола, добавил несколько капель вазелинового масла (правило Б.В. Дерягина) и в несколько приемов добавил сплав вазелина с ланолином. Какие ошибки допустил студент?

3. Возьми: Мази калия йодида 25,0

Йода 0,25

Дай. Обозначь. Втирать в суставы.

Ситуация. Студент растворил калия йодида 2,5 г в равном количестве воды и в нем растворил навеску йода 0,25 г. Навеску 0,05 г натрия тиосульфата растворил в воде, добавил к раствору йода в калия йодиде, замультгировал ланолином и добавил вазелин. Оцените ситуацию. Нарушил ли студент технологию мази калия йодида? Как оценить качество мази? Допущены ли ошибки?

Эталон решения ситуационной задачи

2. Rp.: Collargoli 0,1

Lanolini 3,0

Vaselini 10,0

Misce fiat unguentum.

Da. Signa. Мазь для носа.

Критическая оценка ситуации. Мягкая лекарственная форма для наружного применения, представляет собой гетерогенную систему – эмульсионную мазь, содержащую в своем составе коллоидный препарат серебра – колларгол.

Технология и ее обоснование. На ручных однограммовых весочках отвешивают 0,1 г колларгола, растирают в ступке с 18 каплями воды (ланолин водный содержит 30% воды), так как прижигающее действие колларгола проявляется в растворах, затем добавляют 2,1 г ланолина безводного и 10,0 г вазелина по частям, предварительно отвесив их в фарфоровой чашке. Приготовленную мазь переносят в склянку из темного стекла и оформляют к отпуску, снабдив этикетками «Мазь», «Хранить в прохладном, темном месте».

Паспорт

Дата: № рецепта

Взято: Collargoli 0,1

Aquae purificatae gtts XVIII

Lanolini anhydrici 2,1

Vaselini 10,0

m=13,1

Изготовил: подпись

Проверил: подпись

3. Rp.: Unguenti Kalii iodidi 25,0

Iodi 0,25

Misce. Da. Signa. Втирать в суставы.

Критическая оценка ситуации. Эмульсионная мазь. Если мазь калия йодида прописана вместе с йодом, то ее готовят без натрия тиосульфата. Мазь готовят на свином жире.

Технология и ее обоснование. В 2,2 мл воды растворяют 2,5 г калия йодида. В этом растворе растворяют 0,25 г кристаллического йода и добавляют 6,75 г ланолина безводного. Тщательно перемешивают до полного эмульгирования водной фазы, затем добавляют 13,5 г свиного жира или эмульсионной основы (30 мл воды очищенной, 10,0 г эмульгатора Т-2 и 60,0 г вазелина). Приготовленную мазь переносят в банку из темного стекла. Оформляют этикетками «Мазь», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте».

Паспорт

Дата: № рецепта

Взято: Kalii iodidi 2,5

Aquae purificatae 2,2 ml

Iodi 0,25

Lanolini anhydrici 6,75

Axungiae porcinae 13,5

m=25,2

Изготовил: подпись

Проверил: подпись

Приготовление полидисперсных (комбинированных) мазей

Комбинированные (полидисперсные) мази – это мази, представляющие собой сочетание нескольких дисперсных систем, в которых одновременно прописаны лекарственные вещества с различными физико-химическими свойствами. Зачастую такие мази называют мазями смешанного типа. Готовят комбинированные мази путем введения нерастворимой твердой фазы в мазевую основу с последующим приготовлением мази-эмульсии или по типу эмульсионных мазей с дальнейшим добавлением в них твердой фазы. При их приготовлении руководствуются технологическими стадиями и принципами, предусмотренными при приготовлении отдельных типов мази (мазей-растворов, мазей-сплавов, мазей-эмульсий, мазей-суспензий).

Например:

Rp.: Cocaini hydrochloridi 0,1

Mentholi 0,15

Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% gtt X

Zinci oxydi 1,0

Lanolini 5,0

Vaselini 15,0

Misce ut fiat unguentum.

Da. Signa. Мазь Симоновского.

Комбинированная мазь, содержащая кокаина и адреналина гидрохлориды, растворимые в воде, образующие мазь-эмульсию; ментол, растворимый в мазевой основе (мазь-раствор); цинка оксид (более 5%), не растворимый ни в мазевой основе, ни в воде (мазь-суспензия).

В первую очередь начинают готовить мазь-суспензию. В сухой ступке измельчают цинка оксид сначала в сухом виде, а затем в присутствии раствора ментола в расплавленном вазелине, добавляют немного вазелина, перемешивают и мазь отодвигают на стенку ступки. На дно ступки добавляют с помощью откалиброванного каплемера раствор адреналина гидрохлорида, в котором растворяют кокаина гидрохлорид, полученный у провизора-технолога, и эмульгируют водным ланолином. Затем мази объединяют, перемешивают до однородности.

Концентраты и полуфабрикаты для приготовления мазей

Получение и внедрение в аптечную практику сухих концентратов открывает возможность для ускорения отпуска мазей из аптек. В этом случае в качестве основы используют порошкообразные вещества, легко набухающие в воде и образующие массы мазиобразной консистенции. Удобными для этой цели веществами оказались бентонитовые глины, алюминия гидроксид и некоторые другие вспомогательные вещества. Для получения мази к порошку следует добавить рассчитанное количество воды и перемешать.

Например:

Rp.: Dimedroli 0,5

Bentoniti 10,0

Misce fiat pulvis.

Da. Signa. Смешать с равным количеством воды.

Димедрол тщательно смешивают с бентонитом по правилам приготовления сложных порошков. При смешивании этого концентрата с водой получается мазь (паста) на гидрофильной основе, хорошо намазывающаяся и легко смываемая водой. На коже она засыхает, не требуя дополнительной повязки.

Сухие концентраты мазей могут быть использованы в качестве присыпок на влажные раны благодаря высушивающему действию; они компактны, удобны при транспортировке и хранении.

К мазевым полуфабрикатам относятся мази, предварительно приготовленные в аптеках по часто повторяющимся в рецептуре прописям.

Наиболее часто в аптеках встречаются следующие полуфабрикаты-заготовки: 2%-ная ментоловая мазь, 10%-ная камфорная мазь, 10%-ная цинковая мазь и др.

При использовании полуфабрикатов должны полностью соблюдаться соответствующие требования к приготовлению мазей, установленные нормативной документацией.

Контроль качества мазей

Качество мази оценивают по тем технологическим показателям, которые являются общими для всех лекарственных форм. Контроль качества мазей включает определение однородности, отклонения в массе, цвета, запаха, наличия или отсутствия механических включений, размера частиц (для суспензионных мазей). Наиболее важным специфическим показателем качества являются однородность и размер частиц лекарственных веществ в суспензионных и комбинированных мазях. До недавнего времени однородность мазей определяли органолептически. Для этого брали четыре пробы по 0,02–0,03 г, помещая их по две пробы на предметное стекло. Накрывали вторым предметным стеклом и плотно прижимали до образования пятен диаметром около 2 см. При рассмотрении полученных пятен невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаза) в трех из четырех проб не должно было обнаруживаться видимых частиц. Если частицы обнаруживались в большем числе пятен, определение проводили повторно на восьми пробах. При этом допускалось наличие видимых частиц не более чем в двух пятнах. Такая методика не отличалась совершенством и давала весьма относительное представление о дисперсности частиц. В Фармакопее до сих пор не было норм дисперсности мазей, хотя в частных статьях на отдельные мази такие нормы предусмотрены.

В ГФ XI впервые введена методика определения размера частиц лекарственных веществ в мазях с помощью микроскопа. В настоящее время размер частиц лекарственных веществ в мазях определяют на биологическом микроскопе с окулярным микрометром при увеличении окуляра $\times 15$ и объектива $\times 8$. Проба мази при этом должна быть не менее 5 г. Для оценки дисперсности мази с концентрацией веществ выше 10% мазь предварительно разбавляют соответствующей основой до 10%-ного содержания и перемешивают, избегая измельчения частиц. В процессе определения однородности мази навеску 0,05 г помещают посередине на необработанную сторону предметного стекла.

На обратной стороне стекла посередине нанесен квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями, окрашенными карандашом по стеклу. Если мазь типа «вода – масло» имеет жировую, углеводородную или эмульсионную основу, ее окрашивают после расплавления основы 1 каплей 0,1%-ного раствора судана III, мази на гидрофильных и эмульсионных основах типа «масло – вода» – 0,15%-ного раствора метиленового синего. Полученную пробу просматривают в четырех полях зрения по диагоналям квадрата. Для анализа одного препарата проводят пять определений средней пробы. При соответствии мази стандартным требованиям в поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает нормы, указанные в частных статьях. Кроме того, оценка качества мазей включает еще несколько составляющих. Проводят анализ документации, т. е. проверяют, правильно ли выписан рецепт, совместимы ли ингредиенты, выполнены ли расчеты их количества. Сверяют рецепт с паспортом письменного контроля (ППК). Соответствие оформлению назначению мази и свойствам ее компонентов осуществляют проверкой соответствия этикеток и надписей на основной этикетке способу применения мази и свойствам ее компонентов. При оценке качества упаковки и укупорки обращают внимание на эстетичность упаковки, оформления, герметичность (банку переворачивают), соответствие объема банки массе мази, свойств упаковки – свойствам ингредиентов мази. Проводят органолептический контроль: банку открывают, проверяют соответствие цвета и запаха мази свойствам ее компонентов. Правильно приготовленная лекарственная форма должна быть внешне однородна, консистенция должна соответствовать введенным ингредиентам, компоненты мази не должны расслаиваться. Готовый препарат не должен содержать механических включений. Для выявления отклонений в массе мази проверяют общую массу препарата, а при необходимости и концентрацию лекарственных веществ. При этом отклонение массы мази от заданной величины не должно превышать показателей, указанных в нормативной документации. Если по всем перечисленным показателям мазь отвечает требованиям, то ее можно отпустить больному. Если же хотя бы по одному из пунктов препарат не отвечает нормам, необходимо исправить ошибку или приготовить мазь заново.

Эталон приготовления лекарственной формы

Rp.: Cocaini hydrochloridi

Mentholi ana 0,05

Sol. Adrenalina hydrochloridi (1:1000) gtts XX

Zinci oxydi 0,5

Lanolini 2,0

Vaselini 8,0

Misce fiat unguentum.

Da. Signa. Мазь для носа.

Характеристика лекарственной формы. Данная лекарственная форма для наружного применения мягкой консистенции, для нанесения на слизистые оболочки носа, представляет собой полидисперсную мазь. В состав мази входит водорастворимое вещество – кокаина гидрохлорид (мазь-эмульсия); ментол – вещество, растворимое в основе (мазь-раствор); цинка

оксид – вещество, не растворимое в вазелине и в воде, вводимый в основу по типу суспензии (мазь-суспензия).

Технология и ее обоснование. В сплаве 8,0 г вазелина и 1,4 г ланолина безводного растворяют 0,05 г ментола, температура сплава не должна превышать 50 °С, поскольку ментол летуч. В ступке тщательно растирают 0,5 г цинка оксида с частью раствора ментола в сплаве вазелина с ланолином и добавляют остальную основу. Мазь отодвигают на стенку ступки, в 12 каплях воды очищенной и 20 каплях раствора адреналина гидрохлорида (1:1000) растворяют 0,05 г кокаина гидрохлорида, полученного у провизора-технолога. Раствор эмульгируют сплавом ланолина с вазелином, постепенно примешивая мазь со стенок ступки. Все тщательно гомогенизируют до однородности. В результате технологического процесса образуется полидисперсная система, представляющая собой мазь-раствор, суспензию и эмульсию. Мазь переносят в широкогорлую банку с завинчивающейся крышкой и оформляют к отпуску. Опечатаывают, выписывают сигнатуру, снабжают этикетками «Мазь», «Обращаться с осторожностью». Выписывают паспорт письменного контроля на обратной стороне рецепта.

Паспорт «А»

Дата: № рецепта

Выдал: Cocaini hydrochloridi 0,05

Подпись

Получил: Cocaini hydrochloridi 0,05

Подпись

Взято: Vaselini 8,0

Lanolini anhydrici 1,4

Mentholi 0,05

Zinci oxydi 0,5

Cocaini hydrochloridi 0,05

Aquae purificatae gtts XII

Sol. Adrenalini hydrochloridi (1:1000) gtts XX

m=11,6

Изготовил: подпись

Проверил: подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматривается технология полидисперсных мазей.

1. Возьми: Цинка сульфата

Анестезина поровну по 0,2

Ихтиола 1,0

Вазелина 8,0

Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь. Смазывать пораженные участки кожи.

Ситуация. Студент отвесил в ступку все входящие ингредиенты в порядке, прописанном в рецепте, перемешал, оформил к отпуску. Оцените правильность его действий. Какие допущены ошибки при приготовлении комбинированной мази?

2. Возьми: Ментола

Стрептоцида

Протаргола поровну по 0,2

Вазелина 10,0

Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь. Мазь для носа.

Ситуация. Студент измельчил ментол, стрептоцид, протаргол с несколькими каплями вазелинового масла, добавил вазелин по частям, смешал. Оцените ситуацию. Нарушил ли студент правила введения лекарственных веществ в основу?

3. Возьми: Фенола
 Ментола поровну по 0,05
 Глицерина 1,0
 Цинка окиси 0,5
 Воды свинцовой 5 мл
 Ланолина 2,0
 Вазелина 10,0
 Смешай, чтобы получилась мазь.
 Дай. Обозначь. Мазь для ног.

Ситуация. Студент отвесил в ступку 0,05 г фенола и столько же ментола, смешал с 1,0 г глицерина, добавил 0,5 г цинка окиси, добавил основу вазелина с ланолином и в конце свинцовую воду 5 мл. Оформил к отпуску. Оцените ситуацию. Нарушил ли студент правила введения лекарственных веществ в основу? Какие допущены ошибки?

Эталон решения ситуационной задачи

3. Rp.: Phenoli
 Mentholi ana 0,05
 Glycerini 1,0
 Zinci oxydi 0,5
 Aquae Plumbi 5 ml
 Lanolini 2,0
 Vaselini 10,0
 Misce fiat unguentum.
 Da. Signa. Мазь для ног

Критическая оценка ситуации. Студент не учел физико-химические свойства ментола. Растворимость ментола в глицерине 1:500, а по рецепту соотношение ментола к глицерину 1:20.

Технология и ее обоснование. В ступку вносят 0,05 г ментола и растворяют в нескольких каплях вазелинового масла. После чего добавляют по частям 10,0 г вазелина и тщательно перемешивают. Полученную массу отодвигают на край стенки ступки, а в центр ступки помещают 0,05 г фенола и растворяют в 1,0 г глицерина. Затем добавляют 0,5 г цинка оксида и тщательно растирают, добавляют раствор ментола в вазелине, затем ланолин и в конце свинцовую воду. Тщательно перемешивают до однородности. Полученную полидисперсную мазь переносят в широкогорлую банку с завинчивающейся крышкой. Снабжают этикетками «Мазь», «Хранить в темном, прохладном месте».

Паспорт

Дата: № рецепта
 Взято: Mentholi 0,05
 Olei Vaselini gtts III
 Vaselini 10,0
 Phenoli puri 0,05
 Glycerini 1,0
 Zinci oxydi 0,5
 Lanolini 2,0
Aquae Plumbi 5 ml
 m=18,6
 Изготовил: подпись
 Проверил: подпись

Итоги конференции «Новые методы диагностики и лечения аллергии и иммунодефицитов»

24 мая 2019 года в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете (ВГМУ) состоялась Республиканская конференция с международным участием «Новые методы диагностики и лечения аллергии и иммунодефицитов». Организаторами конференции выступили УО «ВГМУ», ОО «Белорусская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов», главный внештатный аллерголог, доцент **Т.В. Барановская** и главный внештатный детский аллерголог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, к. м. н. **Д.В. Буза**.

Цель конференции заключалась в представлении новых теоретически и практически значимых методов диагностики и лечения в аллергологии и иммунологии, а также в обмене опытом и обучении специалистов, оказывающих помощь пациентам с патологией системы иммунитета, в том числе аллергией.

Необходимо отметить, что в данной конференции приняли участие не только специалисты из разных регионов Республики Беларусь, но и врачи из России, Украины, Узбекистана, Австрии и США. Заведующий отделом иммунопатологии кафедры патофизиологии и исследований аллергии Венского медицинского университета **Rudolf Valenta** прочел лекцию о развитии и преимуществах диагностики молекулярной аллергии. Также было представлено новое поколение аллерген-специфической иммунотерапии при аллергии и астме. Благодаря современным технологиям состоялась лекция директора Института иммунологии Новой Англии, профессора медицины медицинского факультета Университета Джорджа Вашингтона **Lawrence DuBuske**, посвященная иммунологии бронхиальной астмы. Такой масштаб свидетельствует о высоком статусе мероприятия в академической среде.

Аллергия: история и современные представления

Аллергические заболевания являются актуальной проблемой современной медицины, поэтому рассмотрение данного вопроса представляет особый интерес со стороны специалистов. Проблема изменения реактивности человека на внешние раздражители интересует медицину уже много веков. С течением времени менялись представления об аллергии. В докладе, представленном **Д.К. Новиковым**, осуществлен исторический обзор и освещено современное состояние данной проблемы. В 1906 г. С. von Pirquet был предложен термин «аллергия», под которым понимали приобретенное изменение специфической реакции организма на антигены, в новом понимании и неспецифической. Классическая номенклатура 4 типов аллергии и гиперчувствительности была введена P.G. Gell и P.R. Coombs (1969). Однако термин «гиперчувствительность» стал заменять термин «аллергия». На основании этого в последнем номере журнала Allergy 2018 г. ЕААС инициировало

предложение пересмотреть понятие «аллергия», включив в нее неспецифическую гиперчувствительность (псевдоаллергию).

Распространенность аллергии с каждым годом неуклонно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый 4-й человек страдает от аллергических заболеваний. Проявления аллергии разнообразны и многогранны, они могут носить эпизодический или хронический характер. К ним следует добавить аутоаллергические болезни, аутовоспаление, а также ряд соматических патологий – атеросклероз и другие сердечно-сосудистые заболевания. Основа всей патологии – измененная реактивность на неинфекционные и инфекционные патогены организма, что и проявляется, собственно, в виде различных аллергических реакций.

In vitro диагностика включает в себя выявление реакций анафилактического, IgE-зависимого типа, регистрацию иммунокомплексных реакций и реакций цитотоксического типа. Важными являются диагностика антирецепторных реакций, Т-клеточных и замедленных реакций, а также псевдоаллергических реакций.

Лечение подразумевает применение соответствующей фармакотерапии (антигистаминные H_1 , β_2 -агонисты бронхов, глюкокортикостероиды, мАТ анти-IgE, ИЛ-5), которая является поддерживающей. Однако эффект имеется только в течение приема, далее следует хронизация аллергии с последующими осложнениями. С этой целью применяется противорецидивная терапия, которая предупреждает прогрессирование аллергии.

Резюмируя, стоит отметить тот факт, что аллергические заболевания представляют собой еще и социальную проблему, так как требуют больших затрат со стороны здравоохранения, что связано с потребностью в стационарном или амбулаторном лечении. Поэтому своевременная качественная диагностика и подбор рациональной стратегии лечения являются необходимым звеном, способствующим стабилизации процесса и профилактике рецидивов заболевания.

Также в рамках конференции затронут вопрос инсектной аллергии. Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета **Э.А. Доценко** отметил недостаточный уровень освещения данной проблемы. Реакции на укусы перепончатокрылых весьма разнообразны по клиническим проявлениям, степени тяжести и времени возникновения. Учитывая разнообразие антигенного состава яда, количества антигена, индивидуальной реактивности организма, в клинической практике регистрируются аллергические, псевдоаллергические и токсические реакции.

Единственное лечение, которое может потенциально предотвратить дальнейшие системные реакции от укуса насекомых, – это иммунотерапия (ВИТ), как сообщается, эффективна у 77–84% пациентов с ИА к укусам пчел (яд); у 91–96% пациентов, получивших яд осы, и у 97–98% пациентов, получивших лечение ядом муравья. Систематический обзор показал, что ВИТ эффективен в сокращении степени тяжести последующих реакций SSR у детей и взрослых и что этот метод лечения может оказать существенное положительное влияние на качество жизни (QoL) конкретного пациента.

Мезенхимальные стволовые клетки в лечении аллергических заболеваний

Изучение областей применения стволовых клеток в последнее время вызывает особый интерес у ученых, так как данные клетки обладают высоким потенциалом. Однако в научных базах встречаются единичные работы, посвященные использованию мезенхимальных стволовых клеток в лечении аллергий различной этиологии. **Н.Г. Антонович** продемонстрировала разработку исследования, которое в настоящее время проводится в Республике Беларусь под руководством **А.Е. Гончарова** и **Д.А. Черношея**. Целью данной научно-исследовательской работы является изучение воздействия аллогенных и ксеногенных мезенхимальных стволовых клеток на проявление атопического дерматита в модели на эксперименте у животных.

Позитивный прогноз в отношении целесообразности и эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток в лечении аллергических заболеваний обусловлен доказанными фактами, накопленными к настоящему времени. К таковым относятся иммуномодулирующие свойства мезенхимальных стволовых клеток различного происхождения в отношении фактически всех клеток системы иммунитета, высокая тропность мезенхимальных стволовых клеток и легочной ткани при их внутривенном применении, наличие выраженного противовоспалительного эффекта мезенхимальных стволовых клеток при их местном применении, способность мезенхимальных стволовых клеток стимулировать регенерацию тканей за счет продукции широкого спектра цитокинов и ростовых факторов (паракринный и трофический эффект). Кроме того, отмечен положительный клинический эффект сочетанного применения мезенхимальных стволовых клеток в лечении спектра заболеваний, ассоциированных с избыточным иммунным ответом (рассеянный склероз, системная красная волчанка, профилактика реакции «трансплантат против хозяина»), а также аллергозаболеваний в модели на животных.

Аллергия в стоматологической практике

Среди актуальных медицинских проблем аллергические реакции на компоненты стоматологических материалов занимают особое место. Значимость данного вопроса определяется большой распространенностью, трудностью в диагностике и лечении, разнообразностью и сложностью клинической картины, требующей дифференцированного подхода врачей различного профиля. По статистическим данным, количество пациентов с непереносимостью стоматологических материалов неуклонно растет. Сложившаяся ситуация обусловлена тем, что длительное бессимптомное течение, а также отсутствие специфических изменений в слизистой оболочке полости рта как с клинической, так и с позиции диагностики *in vivo* и *in vitro* усложняют распознавание причин ее проявления на начальных стадиях. Тем более что до настоящего времени нет единой точки зрения на этиологию и патогенез реакций, обусловленных материалами зубных протезов, хотя предполагается участие реакций гиперчувствительности на компоненты стоматологических материалов.

И.Ю. Карпук представил результаты проведенного исследования, в котором принимали участие три группы пациентов. Первую группу составили пациенты с непереносимостью стоматологических материалов и положительными результатами АП к одному иону металлов и более, вторую – пациенты с непереносимостью стоматологических материалов при отрицательном АП, третью – пациенты контрольной группы. Сбор анамнеза и забор крови с последующим замораживанием при температуре $-192\text{ }^{\circ}\text{C}$, выполнение аппликационных проб с солями металлов пациентам с непереносимостью стоматологических материалов после анализа позволили сделать соответствующие выводы. Так, исследованиями доказано, что после инкубации крови пациентов, имеющих объективные критерии непереносимости стоматологических материалов и положительные АП на соли металлов, с ЖФП и РСМ увеличивалось количество $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD45}^+$ Т-лимфоцитов и $\text{CD63}^+\text{CD203c}^+$ базофилов. Кроме того, результаты подтверждают потенциальную роль IgE-антител к металлам, $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD45}^+$ Т-лимфоцитов и $\text{CD63}^+\text{CD203c}^+$ базофилов в развитии аллергии на компоненты стоматологических материалов, что может служить диагностическим критерием бионепереносимости компонентов стоматологических материалов.

Тяжелая астма: диагностика и лечение

Бронхиальная астма представляет собой достаточно распространенное и социально значимое заболевание, которое оказывает негативное воздействие на качество жизни и трудоспособность. В Республике Беларусь отмечен неуклонный рост заболеваемости астмой. По состоянию на 2018 г. выявлено 70 144 пациента с данной патологией. Лидирующие регионы – Брестская, Минская и Гомельская области. Согласно статистическим данным, 24% пациентов с астмой нуждаются в терапии 4–5-й степени, из которых 17% не достигают контроля, а 3,7% имеют тяжелую астму.

Представленный **Т.В. Барановской** алгоритм определения пациентов с трудной для контроля и тяжелой бронхиальной астмой позволяет четко разграничить тяжелую и трудную астму. При первом типе астма не контролируется при скрупулезном выполнении всех рекомендаций. При трудной астме есть возможность достижения контроля, но цель не достигается вследствие того, что нет приверженности к лечению, есть психологические проблемы, сопутствующие заболевания (патология верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистые заболевания), немаловажную роль здесь играют табакокурение и постоянные возбудители триггеров (профессиональная вредность, аллергены). Стоит отметить, что до 80% пациентов неправильно пользуются ингалятором, до 50% – не выполняют рекомендации.

Подчеркнуто, что основной принцип заключается в индивидуальном назначении терапии, основанном не только на геномике и протеомике, но и на гуманомике (особенности поведения, социальные и культурные факторы, определяющие исходы лечения). С учетом гетерогенности заболевания требуется совершенствование терапии тяжелой неконтролируемой астмы. В настоящее время в лечении с успехом используются анти-IgE-антитела. Вероятно, терапия моноклональными

препаратами для лечения астмы будет значительно шире, так как в настоящее время проводятся различные исследования, направленные на ключевые медиаторы воспаления.

Достижения и перспективы развития иммунологии в Узбекистане

Заместитель директора по научной работе Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан **У.П. Набиева** в своем сообщении осветила успехи и дальнейшие пути развития иммунологии в Республике Узбекистан. Надо отметить, что данное учреждение является единственным на территории Центральной Азии, которое занимается созданием инновационной продукции, ориентированной на достижение стратегических национальных приоритетов Узбекистана: развитие фундаментальной науки и образования, повышение качества жизни населения, обеспечение иммунной биобезопасности населения страны, а также рост в области экономики.

Если затронуть исторический аспект, то надо сказать, что данный институт начал свою деятельность в 1985 г. в качестве филиала Института иммунологии Министерства здравоохранения СССР по инициативе академиков **Р.В. Петрова, Р.М. Хаитова, У.А. Архипова**. С 1987 г. в рамках государственной программы в институте выполнялись исследования по изучению состояния иммунной системы практически здорового населения Узбекистана. В результате была разработана карта нормальных показателей иммунного статуса взрослого и детского населения Узбекистана и Каракалпакстана. К важнейшим достижениям на современном этапе можно отнести начало нового научного направления, включающего молекулярно-генетический анализ генов Главного комплекса гистосовместимости и γ -хромосомы в узбекской популяции и 20 этнических популяций Центральной Азии, Закавказья и Ирана, а также разработку локальных генетических вариантов наиболее значимых регионов лекарственной резистентности микобактерии туберкулеза и многое другое.

Отрадно, что среди многочисленных зарубежных связей Института иммунологии и геномики человека был назван Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, что свидетельствует о высоком статусе белорусского учреждения образования.

Аллергия видоизменяется, и расширяется спектр аллергенов, респираторные формы часто протекают под маской банальной простуды, что часто становится причиной недооцененности состояния со стороны как пациентов, так и некоторых специалистов. Однако своевременная диагностика, подбор рациональной терапии, начало специфического лечения на ранних стадиях заболевания в значительной мере снижают активность симптомов. Важно помнить, что аллергия – это не только гиперчувствительность к аллергену, но и аутоиммунные и другие болезни, включающие элемент воспаления в патогенез.

Программа научного мероприятия была достаточно насыщенной. В рамках конференции были представлены различные разработки и инфографики. Это касается и применения мезенхимальных стволовых клеток в лечении аллергии, и создания орально-фарингеального

теста для диагностики аллергии, которая считается информативной и безопасной, и ряда других важных достижений в области иммунологии и аллергологии. Под руководством главного внештатного детского аллерголога Министерства здравоохранения Республики Беларусь, к. м. н. **Д.В. Буза** состоялась секция, посвященная проблемам аллергологии и иммунологии детского возраста, где было представлено много интересных докладов.

Определенно, результатом прошедшей конференции с участием отечественных и зарубежных специалистов станут серьезные решения, которые продвинут вперед не только иммунологию, аллергологию, но и другие направления. Кроме того, запланировано провести в мае 2020 г. международную конференцию и школу по аллергии с участием делегации лекторов Всемирной организации аллергии, с которой есть предварительная договоренность.

Мария Игнатенко

Изменены требования к оформлению научных статей, предоставляемых авторами для публикации в журналах издательства «Профессиональные издания»

Редакция рассматривает статьи, нигде ранее не публиковавшиеся и не предоставленные для публикации в другие редакции.

Авторские материалы принимаются редакцией на условиях: однократной публикации в одном журнале; переделки или иной переработки, а также подбора и расположения авторских материалов в журнале; безвозмездной уступки авторских прав на данный материал в порядке неисключительной лицензии, размещаемый по усмотрению редакции в электронных библиотеках.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикации устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного и формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Статья должна быть предоставлена в редакцию в электронной версии с подписями авторов. Статья должна сопровождаться письмом-заявлением в произвольной форме.

Авторы должны представить в редакцию информацию о конфликте интересов и участии в работе над статьей.

Упомянутые в статье лекарственные средства или изделия медицинского назначения должны иметь действующую регистрацию в стране проведения исследования, а способы их применения – соответствовать утвержденной инструкции либо иметь разрешение на проведение клинического исследования. В статье должны использоваться только международные наименования лекарственных средств (за исключением статей, публикующихся с пометкой «На правах рекламы»).

Статья должна содержать: код УДК; название; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием места работы; контактную информацию для публикации в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); структурированное резюме (аннотацию) объемом от 1800 до 2500 знаков для оригинальных исследований, включая ключевые слова на русском языке. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет.

Название статьи, резюме, ключевые слова, фамилию, полное имя, отчество автора и место работы необходимо перевести на английский язык.

Объем оригинального исследования, включая таблицы, список литературы и резюме, не должен превышать 30 тыс. знаков с пробелами, обзора – 45 тыс. знаков с пробелами.

Электронная версия статьи должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии.

Ориентация – книжная. Шрифт – Times New Roman. Кегель – 12 пунктов. Междустрочный интервал – полуторный. Расстановка переносов – переносов нет. Форматирование – в параметре «по ширине». Цвет шрифта – черный. Отступ (красная строка) – 1,5 см.

При наборе основного текста не допускается установление двух и более символов «пробел» подряд, абзацных и других отступов с помощью клавиши «Табуляция», отступа (пробела) между словом и символами «точка», «запятая», «кавычка», «скобка».

Заголовки и подзаголовки набираются полужирным шрифтом с выравниванием слева, точка в конце заголовка не ставится. Иного форматирования (выделения курсивом, подчеркиванием) в тексте статьи не допускается. Перед заголовками оставляется один абзацный отступ.

Нумерованный и маркированный списки формируются только автоматически.

Названия схем и рисунков помещают под ними, выравнивают слева, в две строки номер и собственно название рисунка или схемы.

Таблицы должны иметь название, быть компактными, наглядными, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию, иметь ссылки в тексте. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте.

Таблица должна быть создана в текстовом редакторе Microsoft Word любой версии. Название таблицы помещают над таблицей слева, без абзацных отступов: ее номер и собственно название. В конце заголовков и подзаголовков таблиц точки не ставятся. После таблицы текст размещается с одним абзацным отступом.

Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

Аббревиатуры, приводимые в статье, должны быть расшифрованы при первом упоминании.

Библиография должна быть приведена в конце статьи. В самом тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Список литературы ограничен 30 источниками для оригинального исследования и 50 – для обзора.

В связи с вхождением в международные наукометрические базы данных библиографические списки предоставляемых статей должны быть оформлены в транслитерации с переводом названий источников на английский язык.

С методическими рекомендациями по оформлению транслитерированного (и переведенного) пристатейного списка литературы и образцами оформления основных видов литературных источников можно ознакомиться на сайте издательства www.recipe.by.

При условии соблюдения всех указанных выше требований статья должна быть отправлена на электронный адрес редакции интересующего вас журнала, который указан на странице каждого из изданий.

Вобэнзим

– системная энзимотерапия



ОДИН ПРЕПАРАТ – ПЯТЬ ДЕЙСТВИЙ

● ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ

Оптимизирует ход воспалительного процесса.
Ускоряет удаление токсических продуктов обмена, белковых отложений и омертвевших тканей в зоне воспаления.

● ПРОТИВООТЕЧНОЕ

Улучшает рассасывание гематом и отеков.
Нормализует проницаемость стенок сосудов.

● ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ

Оказывает регулирующее действие на иммунную систему.

● ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЕ И АНТИАГРЕГАТНОЕ

- Нормализует вязкость крови.
- Уменьшает риск тромбообразования.
- Улучшает микроциркуляцию.

● ВТОРИЧНОЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЕ



www.wobenzym.by

Лекарственное средство. Имеются противопоказания и побочные эффекты. Применение при беременности и лактации не имеет противопоказаний. Производитель МукоС Эмульсионс ГмбХ, Германия. На правах рекламы.

НОВИНКА от
«Академфарм»



Сила мужчины!



Теперь
без
рецепта!*

EAC



СилаМЭН® (тадалафил)

– эффективный и безопасный препарат, применяемый для улучшения эректильной функции и функции мочеиспускания

Входит в международные рекомендации и клинические протоколы [1–5]
Имеет наибольший период полувыведения по сравнению с другими ингибиторами ФДЭ5 [6]
Снижает суммарный балл IPSS на три балла и более в течение одной недели [4]
Значимо улучшает среднюю максимальную скорость мочеиспускания [4]

Тадалафил начинает ОКАЗЫВАТЬ ЭФФЕКТ УЖЕ ЧЕРЕЗ 16–30 МИН. после приема, и ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЕГО ЭФФЕКТА сохраняется ДО 36 ч [4]

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ↑ Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин.
 - ↑ Лечение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы у взрослых мужчин.
- Препарат эффективен при наличии сексуальной стимуляции.

Торговое название: СилаМЭН

Международное непатентованное название: тадалафил (tadalafil)

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой

Состав: одна таблетка содержит тадалафил 5 мг или 20 мг;

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения урологических заболеваний. Средства, применяемые при эректильной дисфункции.

Литература:

1. «Диагностика и лечение пациентов с органической эректильной дисфункцией» постановление Министерства здравоохранения от 25.05.2018 г. № 45;
2. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с урологическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.09.2011 № 920);
3. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психосоциальными и поведенческими расстройствами (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 декабря 2010 г. № 1387);
4. Management of Non-neurogenic Male LUTS/ K. Hatzimouratidis et al/EAU Guidelines. 2019;
5. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism /K. Hatzimouratidis et al/EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018;
6. Пущару Д.Ю., Берников А.Н., Жиглов А.В. Эффективность, безопасность и перспективность длительного использования препарата Сиалис (тадалафил) в режиме один раз в сутки у пациентов с эректильной дисфункцией. Обзор литературы // «РМЖ» - 2011 - №5 - стр. 317-320

* Постановление №27 "Об установлении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача" от 10.04.2019

На правах рекламы. Лекарственное средство. Имеются противопоказания и побочные действия.

Предприятие-производитель: Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ» 220141, г. Минск, ул. ак. В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь т/ф 8(017) 369-77-70