

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

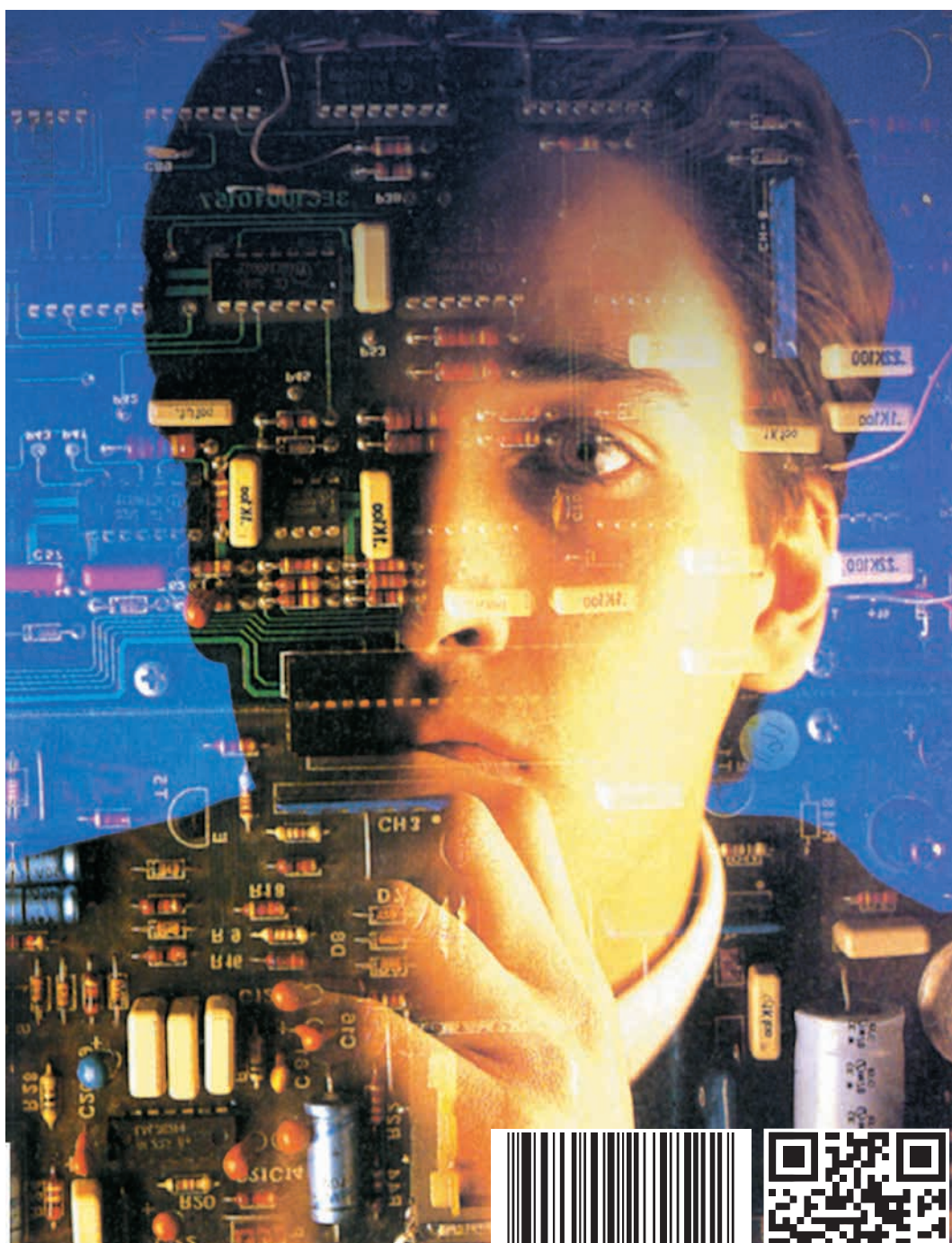
Алгоритм фармакотерапии аллергического ринита и крапивницы; комплексный подход к терапии острых вирусных респираторных инфекций; новые возможности акушерско-гинекологической службы в составе большой многопрофильной больницы

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Вопросы различных видов эквивалентности дженерических препаратов и доказательства терапевтической эффективности оригинального и дженерического продуктов; фармакогенетический анализ как одно из основных исследований персонализированной медицины

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

Результаты хемотранскриптомного анализа молекулы глюкозамина сульфата в отношении экспрессии генов в фибробластах человека как обоснование целесообразности ее использования у пациентов с патологией хряща и коморбидными заболеваниями



ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ



ЭСПА-НАЦ®

Отхаркивающее муколитическое средство для лечения кашля

- Тройное действие: муколитическое антиоксидантное противовоспалительное
- Детям с 2 лет¹
- Всего 1 пакетик в день²



ЭСПА-БАСТИН®

Таблетки для лечения аллергии

- Не оказывает седативного действия
- Принимать всего 1 раз в сутки



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций верхних и нижних дыхательных путей

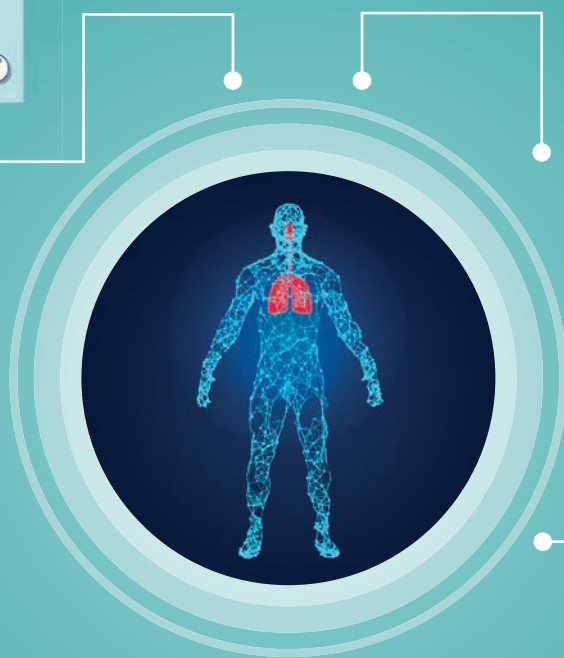
- Широкий спектр действия
- Активен в отношении «атипичных» возбудителей

¹ дозировка 200 мг

² дозировка 600 мг

³ сироп на основе тимьяна и подорожника можно применять с 1 года

⁴ средство для наружного применения на основе масел хвой сосны и листьев эвкалипта: с 2 месяцев ванны и растирания, с 5 лет паровые ингаляции



ЭВКАБАЛ®

Отхаркивающие муколитические препараты с противовоспалительным действием для лечения кашля

- Комплексный подход к лечению кашля: изнутри³ и снаружи⁴
- Растительное происхождение активных компонентов



Хроническая идиопатическая крапивница (ХИК)

Цель терапии – уменьшение эффекта высвобождаемых тучными клетками медиаторов, прежде всего гистамина, действие которого через H_1 -рецепторы на клетки эндотелия сосудов приводит к развитию отека, а на чувствительные нервные окончания – к нейрогенной гиперемии и зуду. Исходя из этого, основным симптоматическим средством терапии ХИК является постоянный прием антигистаминных препаратов – блокаторов гистаминовых рецепторов 1 типа (H_1 -АГП).

H_1 -АГП I поколения обладают выраженным антихолинергическим действием, седативным влиянием на ЦНС, взаимодействуют с алкоголем и лекарственными средствами, влияющими на ЦНС (анальгетики, снотворные, седативные средства и лекарства, повышающие настроение), а также нарушают быструю фазу сна (REM) и негативно влияют на обучение и производительность. Нарушения особенно заметны во время выполнения сложных сенсомоторных задач, таких как вождение, в связи с чем в позиционном документе GA²LEN [1] настоятельно не рекомендуется назначать H_1 -АГП I поколения при аллергии как у взрослых, так и, особенно, у детей.

H_1 -АГП II поколения

Если контроль не достигнут:
через 2–4 нед. или раньше,
если симптомы труднопереносимы

Увеличить дозу H_1 -АГП II поколения (до 4 раз) [2]

Ранние исследования показали, что эбастин в дозе 20 мг подавлял ответ кожи на гистамин у здоровых добровольцев достоверно сильнее, чем в дозе 10 мг, а также чем цетиризин в дозе 10 мг [3]. Эффективность эбастина в дозе 20 мг была показана в том числе и при дермографической крапивнице, при этом препарат не оказывал влияния на когнитивные способности [4]. Эффективность эбастина у больных с ХИК повышалась при увеличении дозировки до 40 мг, что не сопровождалось седативным эффектом [5]. Безопасность высоких доз эбастина в отношении сердечно-сосудистой системы продемонстрирована у добровольцев, принимавших 5-кратную терапевтическую дозу эбастина (50 мг), – прием препарата не вызывал удлинения интервала QTc [6].

Таким образом, эбастин является эффективным и безопасным препаратом для терапии ХИК.

Если контроль не достигнут
через 2–4 нед. или раньше,
если симптомы труднопереносимы

Добавить к H_1 -АГП II поколения омализумаб

Проводится
под наблюдением
специалиста

Если контроль не достигнут
в течение 6 мес. или раньше,
если симптомы труднопереносимы

Добавить к H_1 -АГП II поколения циклоспорин

Дополнение: при тяжелом обострении проводят короткий курс системных кортикостероидов

1. Church M.K., Maurer M., Simons F.E. et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. Allergy. 2010;65(4):459–466.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. Allergy. 2018 Jul;73(7):1393–1414.
3. Frossard N., Benabdesselam O., Purohit A. et al. Activity of ebastine (10 and 20 mg) and cetirizine at 24 hours of a steady state treatment in the skin of healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol. 2000;14:409–413.
4. Magerl M., Schmolke J., Metz M. et al. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. Clin Exp Dermatol. 2009;34:E137–40.
5. Gotse K. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses. Ind. J. Dermatol. 2011;56(5):597–598.
6. Gillen M.S., Miller B., Chaikin P., Morganroth J. Effects of supratherapeutic doses of ebastine and terfenadine on the QT interval. Br J Clin Pharmacol. 2001;52:201–205.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ»

Журнал «PMЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 1(I), 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, Москва г, Ратная ул, дом № 8
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: http://www.rmj.ru

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина
С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов
В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставодская, д. 20, стр. 3
Тираж 75 000 экз. Заказ № 256160

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответ-
ственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изда-
ний ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,750

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.03.2019

Содержание

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии

И.Ю. Торшин, О.А. Громова, А.В. Наумов, А.М. Лиля 2

Стратегия выбора дифференциальной терапии у пациентов с болью в спине: новые данные и возможности

П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, А.Ю. Казаков 10

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

О «различиях» дженериков урсодезоксихолевой кислоты на отечественном рынке

Е.Ю. Плотнокова, А.С. Сухих, Т.Ю. Грачева, К.А. Краснов 21

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Стратегия лечения аллергических заболеваний

Э.Б. Белан 26

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Гипокалиемия

В.С. Лукьянчиков 28

Организация акушерской помощи в структуре многопрофильного стационара

*А.С. Шкода, А.Д. Подтетенов, И.В. Бахарева, А.Б. Доброва,
К.А. Покровский, С.Г. Ведяшкина, М.А. Лоскутников* 33

Определение отношения российских студентов к проведению генетического тестирования и фармакогенетического анализа

*Я.В. Киричук, С.С. Царьков, А.С. Орлова, Е.В. Силина,
К.С. Керимова, В.А. Дадаева, Е.С. Акарачкова* 37

Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии

К.ф.-м.н. И.Ю. Торшин^{1,2}, профессор О.А. Громова^{1,2}, профессор А.В. Наумов³, профессор А.М. Лила⁴

¹ ФГУ ФИЦ ИУ РАН, Москва

² МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

³ ОСП ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «РГНКЦ», Москва

⁴ ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние молекулы глюкозамина сульфата (ГС) на транскрипцию в фибробластах человека линии FIBRNPC.

Материал и методы: проведен хемотранскриптомный анализ влияния молекулы ГС на транскрипцию в фибробластах человека линии FIBRNPC при инкубации клеток с ГС в течение 24 ч.

Результаты исследования: достоверные дозозависимые эффекты влияния ГС на транскрипцию (в среднем 5% и более изменений транскрипции на 1 мкмоль ГС) показаны для 4431 из 12 700 аннотированных генов человека. Анализы с использованием функциональной аннотации генов показали, что ГС в существенной мере снижал экспрессию генов, кодирующих факторы воспаления (100 генов), и генов, вовлеченных в деление клетки (66 генов). Уменьшение экспрессии этих групп генов соответствует подготовке клетки к снижению воспаления и переходу в состояние энергосбережения. ГС модулировал экспрессию генов, вовлеченных в восстановление хряща и кости (снижена экспрессия 133 генов и повышена экспрессия 188 генов). ГС способствовал преимущественному повышению транскрипции групп генов, вовлеченных в поддержание кардиопротекции (134 гена), нейропротекции (110 генов), процессов детоксикации (91 ген) и антибактериального/антивирусного иммунитета (58 генов).

Заключение: ГС достоверно снижал экспрессию провоспалительных генов, способствовал переходу клетки в состояние энергосбережения, увеличивал экспрессию генов, вовлеченных в восстановление хряща и кости, и в целом повышал выживаемость фибробластов. Полученные оценки изменений транскрипции генов соответствуют повышенной эффективности действия ГС и указывают на перспективы использования его у пациентов, страдающих одновременно и патологией хряща, и другими коморбидными заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, аритмии, цереброваскулярная патология, инфекционные заболевания, заболевания печени и почек и др.).

Ключевые слова: хемотранскриптомика, хемотранскриптомный анализ, глюкозамина сульфат, Сустагард Артро, интеллектуальный анализ данных, молекулярная фармакология, коморбидность, хрящевая ткань, хондроциты, хондропротекция.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Наумов А.В., Лила А.М. Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии. РМЖ. 2019;1(1):2–9.

ABSTRACT

Chemical transcriptome analysis of glucosamine sulfate molecule in the context of post-genomic pharmacology

I.Yu. Torshin^{1,2}, O.A. Gromova^{1,2}, A.V. Naumov³, A.M. Lila⁴

¹FRC CSC RAS, Moscow

²Lomonosov Moscow State University

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Aim: to study a glucosamine sulfate (GS) molecule effect on transcription in human fibroblasts of the FIBRNPC line.

Patients and Methods: chemotranscriptome analysis of the GS molecule effect on transcription in human fibroblasts of the FIBRNPC line was conducted during incubation of cells with GS for 24 hours.

Results: reliable dose-dependent effects of GS impact on transcription (on average, 5% or more changes in transcription per 1 μmol of GS) were shown for 4,431 of the 12,700 human genome annotation. Analyzes using functional genome annotation showed that GS substantially reduced the gene expression encoding inflammatory factors (100 genes) and genes involved in cell division (66 genes). Reducing the gene expression of these groups corresponds to the cell preparation to reduce inflammation and transition to a state of energy saving. GS modulated the gene expression involved in the restoration of cartilage and bone (reduced expression of 133 genes and increased expression of 188 genes). GS contributed to a predominant increase in the transcription of gene groups involved in maintaining cardioprotection (134 genes), neuroprotection (110 genes), detoxification processes (91 genes), and antiviral/antibacterial immunity (58 genes).

Conclusion: GS significantly reduced the pro-inflammatory gene expression, contributed to the cell transition to a state of energy saving, increased gene expression involved in the restoration of cartilage and bone, and, in general, increased fibroblast survival. Estimates of gene transcription changes correspond to an increase in the effectiveness of GS and indicate the prospects for using GS in patients suffering from both cartilage pathology and other comorbid diseases (coronary heart disease, arrhythmias, cerebrovascular pathology, infectious, liver and kidney diseases, and others).

Keywords: chemical transcriptomics, chemical transcriptome analysis, glucosamine sulfate, Sustagard Arthro, data mining, molecular pharmacology, comorbidity, cartilage, chondrocytes, chondroprotection.

For citation: Torshin I.Yu., Gromova O.A., Naumov A.V., Lila A.M. Chemical transcriptome analysis of glucosamine sulfate molecule in the context of post-genomic pharmacology. RMJ. 2019;1(1):2–9.

ВВЕДЕНИЕ

Для получения полной информации о механизме действия изучаемой молекулы важно рассматривать влияние этой молекулы на геном, транскриптом, протеом, метаболом и реактом [1–3].

Воздействия лекарственных средств на геном, транскриптом, протеом и метаболом изучаются постгеномной фармакологией. Большинство лекарств, как правило, воздействуют на активность тех или иных белков протеома, что, в свою очередь, оказывает воздействие на метаболом, реактом и, наконец, состояние генома.

Поиск в базе данных транскриптомных исследований GEO [4] показал, что всего представлено 2721 исследование эффектов 725 лекарств и потенциальных лекарств для тех или иных видов клеток. В то же время известно более 9335 лекарств [5], а число видов клеток в организме человека превышает 200. Таким образом, данные о транскриптоме доступны менее чем для 10% лекарств.

В наших предыдущих работах был проведен протеомный [1] и хемореактомный [2] анализ эффектов молекулы кристаллической субстанции глюкозамина сульфата (ГС), препарата Сустагард® Артро (производства компании «Биоиберика, С.А.У.», Испания). Протеомный анализ молекулярных механизмов действия ГС — действующего вещества препарата Сустагард® Артро — показал, что ГС взаимодействует с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, ингибирует провоспалительный транскрипционный ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB), цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, регулирует синтез иммуноглобулина А в кишечнике, миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гематопоетина и интерферонов. Дифференциальный хемореактомный анализ ГС и ряда нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) показал, что декскетопрофен и, в меньшей степени, кеторолак наиболее эффективно дополняют противовоспалительные свойства ГС [1, 2].

В постгеномной парадигме большинство лекарств являются ингибиторами белков и оказывают непосредственное (как правило, достаточно быстрое), «тактическое» действие (минуты-часы) именно за счет модуляции активности тех или иных конкретных белков протеома. Например, ацетилсалициловая кислота и НПВП ингибируют фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), что снижает синтез провоспалительных простагландинов. В то же время белки синтезируются на основе информации, закодированной в геномной ДНК. Первым шагом в синтезе любого белка является транскрипция соответствующего гена, т. е. синтез матричной РНК, соответствующей гену. После транскрипции гена образованная матричная РНК транслируется рибосомами, т. е. осуществляется собственно синтез белка. Таким образом, воздействие лекарства на транскрипцию генов обуславливает более долговременные эффекты этого лекарства (часы-дни). Соответственно, воздействие лекарств на транскрипцию как бы подготавливает клетку к последующей активности посредством привнесения определенных «стратегических» изменений в транскрипцию всего генома [6, 7].

Накопленный фармакологический опыт показывает, что далеко не для всякого лекарства характерна синергия в том смысле, что молекула этого лекарства оказывает надлежащее «тактическое» воздействие на протеом и соответствующее «стратегическое» действие на транс-

криптом. Например, некоторые противоопухолевые средства ингибируют транскрипцию генов, ассоциированных с ростом опухолей (что и обуславливает основное фармакологическое действие молекул). Вместе с тем те же самые молекулы ингибируют многочисленные белки протеома (что приводит к тяжелым побочным эффектам). Поэтому в современной биомедицине важно учитывать воздействие исследуемого лекарства и на протеом, и на транскриптом.

В базе данных GEO [4] накоплены результаты более чем 160 тыс. транскриптомных исследований (всего более 50 тыс. терабайт данных). С использованием новейших методов искусственного интеллекта для анализа «сверхбольших данных» (big data) в Институте фармакоинформатики при ФИЦ ИУ РАН был разработан метод хемотранскриптомного анализа эффектов молекул, основанный на современных методах машинного обучения [8–14].

Цель данного исследования — проведение хемотранскриптомного анализа дозозависимых эффектов воздействия ГС на транскрипцию 12 700 аннотированных генов человека в фибробластах линии FIBRNPC.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методики культивирования фибробластов приведены в работе A. Subramanian et al. (2017) [15]. Результаты транскриптомных экспериментов в базе данных GEO представлены в виде таблиц, столбцам которых соответствуют гены, а строкам — соответствующие воздействия на клетку (например, те или иные молекулы). Элементами таблиц являются изменения экспрессии гена при соответствующем воздействии. Каждой такой таблице транскриптомного эксперимента соответствуют: 1) тип клеток, для которых изучались изменения экспрессии; 2) интенсивность воздействия (прежде всего, концентрации воздействующих молекул); 3) время воздействия (6, 12, 24 ч и т. д.). Изменения экспрессии оцениваются относительно контрольных образцов (как правило, содержащих диметилсульфоксид) [15].

При задании (1) типа клеток (например, фибробласты), (2) концентрации и (3) времени воздействия каждый столбец такой таблицы соответствует химической реакции «Ген_i → мРНК_i», в результате которой осуществляется синтез *i*-й молекулы мРНК_i, соответствующей *i*-му гену (Ген_i). Данные, содержащиеся в таком столбце таблицы 1 транскриптомного эксперимента, включающей информацию об изменении экспрессии *N* генов при воздействии *n* молекул, могут рассматриваться как описание определенного элемента реактома (совокупности всех химических реакций). Соответственно, становится возможным применение теории хемографов [8, 9], методологии хемоинформационного [10] и хемореактомного анализа [11–14] для осуществления хемотранскриптомного моделирования.

ХЕМОТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ

Данный анализ осуществляется методами, основанными на комбинаторной теории разрешимости [7–9, 14, 16]. Решаются задачи распознавания изменений экспрессии различных констант (оцениваемых в количественных значениях математического ожидания и дисперсии функции распределения). На третьем этапе анализа для исследуемой молекулы для каждого гена вычислялись

Таблица 1. Категории международной номенклатуры Gene Ontology (GO), частота встречаемости которых достоверно отличалась между двумя списками (гены со сниженной экспрессией и гены с повышенной экспрессией при воздействии ГС)

п-	п+	Категория GO	Описание категории GO	p
Факторы воспаления				
6	0	[GO:0002437]	Воспалительный ответ на антиген	0,014233
5	0	[GO:2000406]	Усиление миграции Т-клеток	0,025256
18	5	[GO:0038061]	Передача сигналов через NF-κB	0,006558
16	6	[GO:0019221]	Сигнальный путь цитокинов	0,032525
25	10	[GO:0008360]	Регулирование формы клетки	0,010877
27	11	[GO:0033209]	Сигнальный путь ФНО-α	0,009108
3	14	[GO:0042102]	Повышение деления Т-клеток	0,007505
Восстановление хряща и кости				
132	167	[GO:0005615]	Внеклеточное пространство	0,035354
1	7	[GO:0030282]	Минерализация кости	0,033717
0	7	[GO:0071383]	Клеточный ответ на стероиды	0,008095
Деление клеток				
40	3	[GO:0000278]	Клеточный цикл	1,4×10 ⁻⁸
12	4	[GO:0045840]	Усиление клеточного деления	0,045069
13	5	[GO:0045727]	Усиление синтеза белков	0,058775
1	6	[GO:0071850]	Остановка клеточного цикла	0,058561
Антибактериальный/антивирусный иммунитет				
13	5	[GO:0075733]	Внутриклеточный перенос вируса	0,058775
2	8	[GO:0050853]	Передача сигналов от В-клеточного рецептора	0,057467
4	16	[GO:0030183]	Дифференциация В-клеток	0,007145
1	11	[GO:0006956]	Активация комплемента	0,003839
0	11	[GO:0030890]	Усиление деления В-клеток	0,000896
0	7	[GO:0006957]	Активация комплемента, альтернативный путь	0,008095
Детоксикация				
14	33	[GO:0005764]	Лизосома	0,005306
10	29	[GO:0020037]	Связывание гема	0,002233
3	10	[GO:0005776]	Аутофагосома	0,051822
2	8	[GO:0008757]	S-аденозилметионин метил-трансфераза	0,057467

Примечание. «п-» – число генов со сниженной экспрессией при воздействии глюкозамина сульфата; «п+» – число генов с повышенной экспрессией при воздействии глюкозамина сульфата; p – статистическая достоверность различий по критерию χ²; NF-κB – ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); ГС – глюкозамина сульфат; ФНО-α – фактор некроза опухолей α.

п-	п+	Категория GO	Описание категории GO	p
Нейропротекция				
19	33	[GO:0043005]	Рост нейритов	0,050678
22	39	[GO:0030424]	Аксон	0,028277
2	9	[GO:0050885]	Нервно-мышечный баланс	0,034559
2	11	[GO:0030170]	Связывание пиридоксальфосфата	0,012412
0	7	[GO:0004709]	Активность киназы MAP3K	0,008095
0	6	[GO:0042423]	Биосинтез катехоламинов	0,014233
0	5	[GO:0048011]	Сигнальный путь trc-рецептора нейротрофинов	0,025256
Кардиопротекция				
17	6	[GO:0006695]	Биосинтез холестерина	0,021432
3	10	[GO:0032868]	Ответ на инсулин	0,051822
3	10	[GO:0002027]	Регулирование частоты сердечных сокращений	0,051822
3	15	[GO:0042632]	Гомеостаз холестерина	0,004585
1	6	[GO:0008016]	Регуляция сокращения сердца	0,058561
0	6	[GO:0086091]	Регуляция сердечного ритма	0,014233
1	7	[GO:0005242]	Выпрямительный калиевый канал	0,033717
0	12	[GO:0017080]	Активность регулятора натриевого канала	0,000522
0	7	[GO:0086002]	Потенциал действия кардиомиоцитов	0,008095
0	11	[GO:0003091]	Гомеостаз воды в почках	0,000896
1	8	[GO:0008392]	Активность эпоксигеназы арахидоновой кислоты	0,019493
1	9	[GO:0097755]	Вазодилатация	0,011309
1	12	[GO:0042149]	Клеточный ответ на дефицит глюкозы	0,002244
0	5	[GO:0034364]	Липопротеины высокой плотности	0,025256
0	5	[GO:0000038]	Метаболизм длинноцепочечных жирных кислот	0,025256
0	5	[GO:0042573]	Метаболизм ретиноевой кислоты	0,025256

оценки активации или депривации при различных концентрациях исследуемой молекулы. Методами регрессионного анализа определяли достоверные дозозависимые изменения экспрессии в диапазоне исследуемых концентраций (0,01–10 мкмоль/л). Для каждого из отобранных трендов устанавливался знак изменения экспрессии *i*-го гена («+»-тренд – достоверное повышение экспрессии при увеличении концентрации ГС, «-»-тренд – достоверное снижение экспрессии *i*-го гена при увеличении концентрации ГС, действующего начала препарата Су-стагарт® Артро) и соответствующие трендам гены подразделялись на список генов, для которых показано повышение экспрессии («Список+») и снижение экспрессии («Список-»).

СИСТЕМНО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Списки генов с достоверным повышением или снижением экспрессии генов, которые были получены в результате применения описанного выше хемотранскриптомного подхода, анализировались посредством метода функционального связывания [3]. Анализ проводился с использованием международной номенклатуры Gene Ontology (GO), описывающей физиологические функции генов и соответствующих белков. Данный метод основан на системном рассмотрении органов, тканей, клеток и их мельчайших компонентов (белков, ДНК, метаболитов) в рамках фундаментальных основ молекулярной биологии и биохимии. Так, на основе информации определенной геномной ДНК синтезируется соответствующий белок, вы-

полняющий строго очерченный круг специфических функций. Как мутации гена, так и дефициты кофакторов белка (ионов металлов — кальция, магния, цинка; витаминов группы В и др.) будут приводить к падению активности тех или иных белков и проявлению той или иной специфической клинической симптоматики [3].

Метод анализа функциональных взаимосвязей, соединяя данные различных уровней (данные о моногенных заболеваниях, биохимические данные о кофакторах белков, данные о клеточной роли белков, симптоматику и критерии диагностики заболеваний и т. д.), позволяет систематически рассмотреть все возможные функциональные эффекты воздействия ГС на транскрипцию каждого из генов. В целом при использовании метода анализа функциональных взаимосвязей для каждого гена человека составляется аннотированная таблица изменений экспрессии генов, включающая следующие описания:

- ♦ соответствующий гену белок;
- ♦ список биохимически необходимых эссенциальных кофакторов белка (в т. ч. с указанием потребности ионов кальция для активности рассматриваемого белка);
- ♦ список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка;
- ♦ список клеточных функций белка (по номенклатуре GO и др.);
- ♦ список отдельных симптомов заболеваний, список диагнозов по МКБ-10 и другую информацию из баз данных.

Далее в полученной таблице выделяются гены, частота встречаемости функциональных описаний которых существенно отличается при достоверном повышении экспрессии по сравнению с достоверным снижением экспрессии, и проводится последующий анализ их функций на основании статистических критериев. Для статистической обработки результатов исследования используются методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверку статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводится с помощью критерия χ^2 , Т-критерия Вилкоксона — Манна — Уитни и теста Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы ГС на транскриптом фибробластов линии FIBRNPC (инкубация в течение 24 ч) показал достоверные дозозависимые эффекты ГС в отношении транскрипции 6535 из 12 700 аннотированных генов человека. Достоверные изменения транскрипции ($p < 0,05$ по t-тесту, коэффициент корреляции более 0,50, изменение транскрипции более 5% на 1 мкмоль ГС) были показаны для 4431 гена: экспрессия 2634 генов снизилась («Список-»), а экспрессия 1797 генов повысилась («Список+»).

В ходе проведения системно-биологического анализа этих двух списков генов («Список-» и «Список+») были выявлены: различия в частоте встречаемости ключевых слов в описаниях генов (данные UNIPROT), функциональных категорий генов/белков по номенклатуре GO (Gene Ontology), встречаемости различных кофакторов, встречаемости экспрессии генов в различных видах тканей; ассоциированные с генами заболевания и элементы реак-

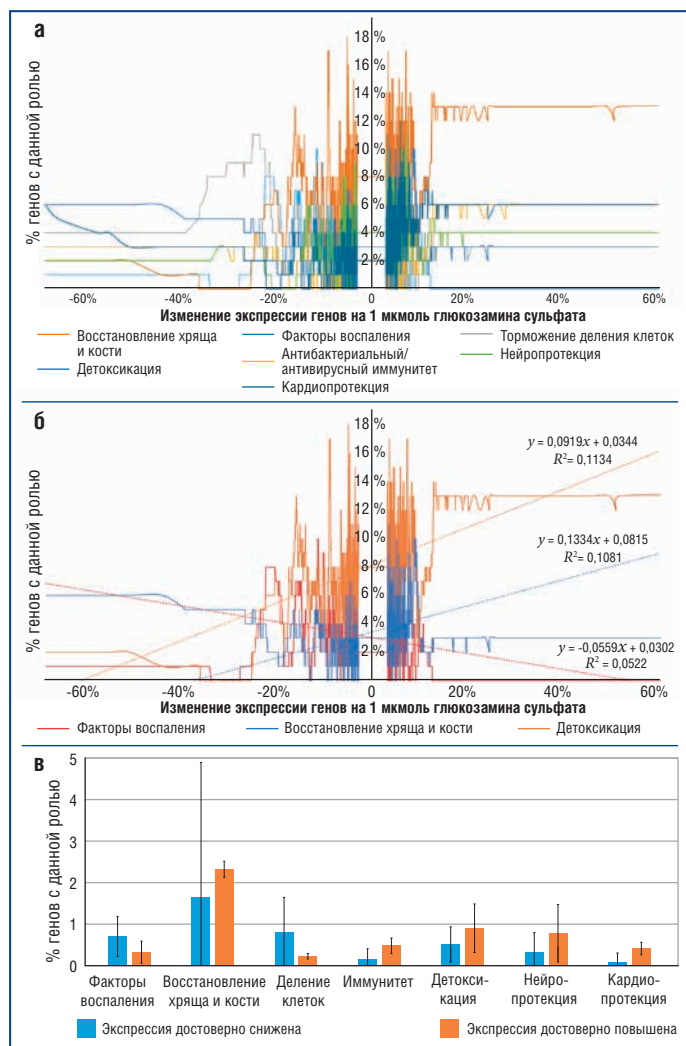


Рис. 1. Частота встречаемости генов каждой из 7 функциональных групп, экспрессия которых дозозависимо изменяется при воздействии глюкозамина сульфата на фибробласты (по результатам хемотранскриптомного анализа): **а** — профили частоты встречаемости генов 7 функциональных групп; **б** — линейные аппроксимации профилей частоты для наиболее выраженных зависимостей; **в** — попарное сравнение частоты встречаемости генов 7 групп.

Очевидно, что экспрессия генов в группах «Факторы воспаления» и «Деление клеток» преимущественно снижается, а в группах «Восстановление хряща и кости», «Иммуниет», «Детоксикация», «Нейропротекция», «Кардиопротекция» — преимущественно повышается

тома человека. Для установления детальных закономерностей в группах генов, экспрессия которых дозозависимо повышалась или снижалась при моделировании воздействия ГС, был проведен сравнительный системно-биологический анализ двух списков генов («Список-» и «Список+»). С использованием категорий международной номенклатуры GO, описывающей функции генов и соответствующих белков, было выявлено по меньшей мере 47 категорий GO, частота встречаемости которых достоверно отличается между двумя списками.

Экспертный анализ, основанный на результатах анализа ключевых слов, позволил рубрицировать эти 47 категорий в 7 функциональных групп генов, для которых отмечены выраженные отличия в частоте встречаемости: «Факторы воспаления», «Восстановление хряща и кости», «Деление клеток», «Антибактериальный/антивирусный иммунитет», «Детоксикация», «Нейропротекция» и «Кардиопротекция» (табл. 1). На рисунке 1а отражены профили частот встреча-

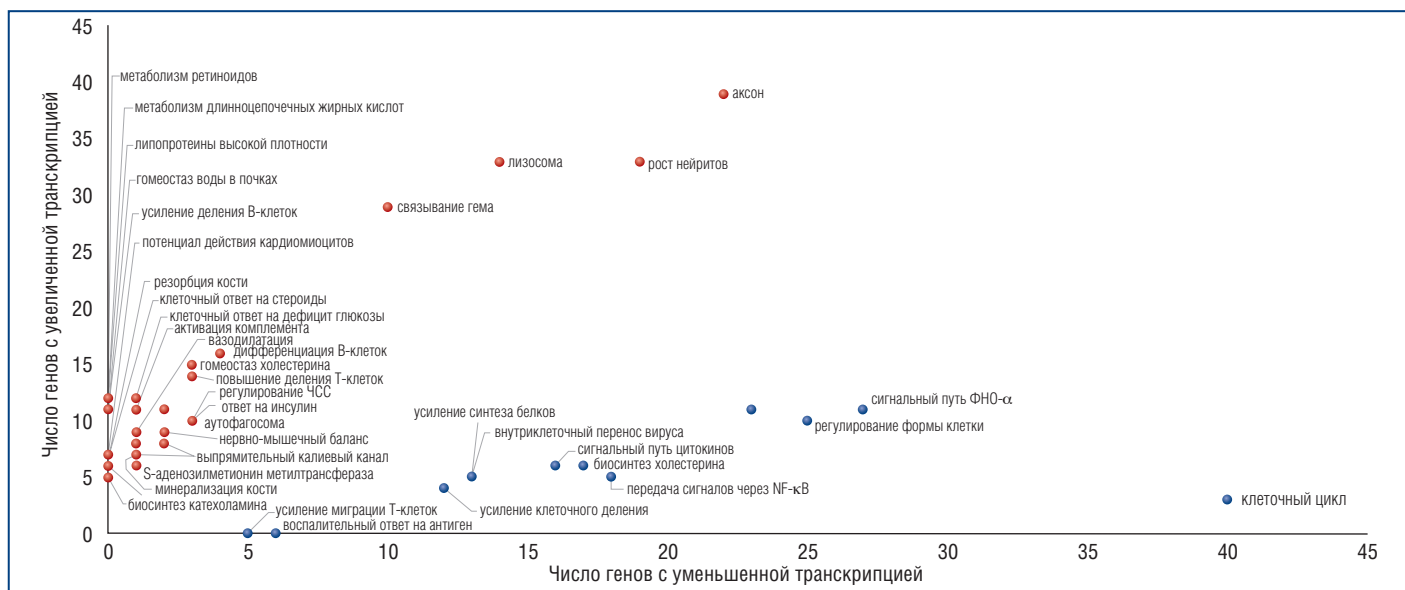


Рис. 2. Функциональные аннотации по номенклатуре Gene Ontology (GO) и изменения экспрессии генов, вызываемые глюкозамина сульфатом (по результатам хемотранскриптомного анализа).

Красным цветом обозначены группы генов по аннотации GO, экспрессия которых преимущественно повышалась. Синим цветом обозначены группы генов, экспрессия которых преимущественно снижалась. NF-κB – ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); ФНО-α – фактор некроза опухолей α.

емости генов этих 7 функциональных групп в зависимости от количественного изменения экспрессии (на 1 мкмоль ГС).

На рисунке 2 отражены числа генов «n-» и «n+», соответствующие функциональным категориям генов, перечисленным в таблице 1. Анализ линейных аппроксимаций профилей частот встречаемости генов 7 функциональных групп (рис. 1б) и данных рисунка 2 позволяет утверждать очевидное систематическое снижение экспрессии генов из групп «Факторы воспаления» и «Деление клеток». В то же время экспрессия генов из групп «Антибактериальный/антивирусный иммунитет», «Детоксикация», «Нейропротекция» и «Кардиопротекция» систематически возрастает.

Таким образом, гены, экспрессия которых дозозависимо повышается при воздействии ГС, существенно отличаются по своим биологическим функциям от генов, экспрессия которых дозозависимо понижается (рис. 1, 3, табл. 1). На наш взгляд, установленные изменения транскрипции имеют важную физиологическую интерпретацию.

Нами были применены и прочие подходы к системно-биологическому анализу двух полученных списков генов («Список-» и «Список+»), которые подтвердили приведенные выше выводы об общем направлении транскриптомного действия ГС. Например, анализ встречаемости белковых кофакторов показал, что ГС способствовал преимущественному повышению экспрессии генов, которые кодируют белки с такими кофакторами, как гем (64 гена, $p=5,58 \times 10^{-5}$), флавинадениндинуклеотид (69 генов, $p=0,005949$) и ион Mg^{2+} (232 гена, $p=0,046239$). Все перечисленные кофакторы играют важную роль в поддержании клеточного дыхания и энергетического метаболизма фибробластов и других видов клеток.

Фибробласты синтезируют соединительнотканную основу различных тканей и, следовательно, представлены практически во всех тканях. Анализ встречаемости экспрессии генов в различных видах тканей подтверждает, что ГС способствует поддержанию метаболизма «энергетических» тканей. Проведенный нами анализ показал, что ГС

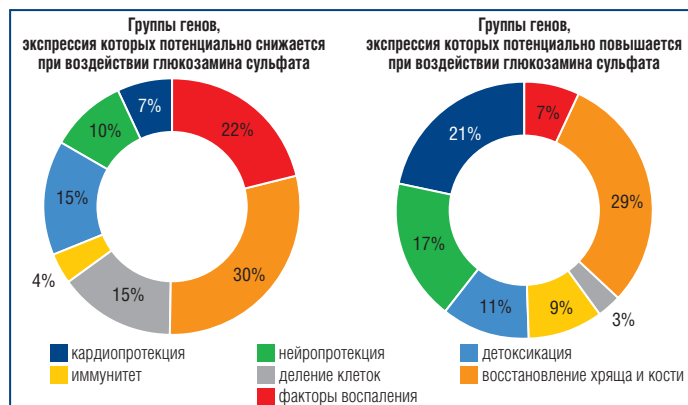


Рис. 3. Процентные соотношения встречаемости функциональных групп генов со сниженной и повышенной экспрессией при воздействии глюкозамина сульфата на клетки фибробластов линии FIBRNPC, 24 ч (по результатам хемотранскриптомного анализа)

способствовал преимущественному повышению экспрессии генов в головном мозге (458 генов, $p=3,04 \times 10^{-5}$), печени (345 генов, $p=0,00259$), почках (363 гена, $p=1,35 \times 10^{-5}$), мышцах (314 генов, $p=0,054343$), надпочечниках (45 генов, $p=0,00177$) и сетчатке глаза (45 генов, $p=0,000231$), в т. ч. в клетках-фоторецепторах (9 генов, $p=0,00267$).

Также мы провели анализ полученных списков генов с точки зрения отношения соответствующих этим генам белков к различным каскадам реактома человека. Анализ показал, что ГС приводит к достоверным изменениям экспрессии генов, кодирующих белки 229 каскадов реактома человека. Детальный анализ списка этих 229 каскадов подтвердил, что ГС приводит к снижению экспрессии генов, участвующих в процессах деления клетки и транскрипции ДНК («Разматывание ДНК», «Конденсация прометафазных хромосом», «Устранение некомplementарности в ДНК посредством MSH2: MSH3», «Коррекция D-петлевых структур в РНК», «Инициирование репликации ДНК», «РТК6 регули-

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия**^{1,2,3,4}:
схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия**⁵:
пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



• ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ
Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



• СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20
ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама



1. М.И.Удовика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017
2. А.В.Наумов, М.Н.Шаров, Н.О.Ховасова, Ю.С.Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018
4. Л.В.Васильева, А.В.Никитин, Е.Ф.Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом». Сборник тезисов/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., Спб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018
5. В.В. Бадюкин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19

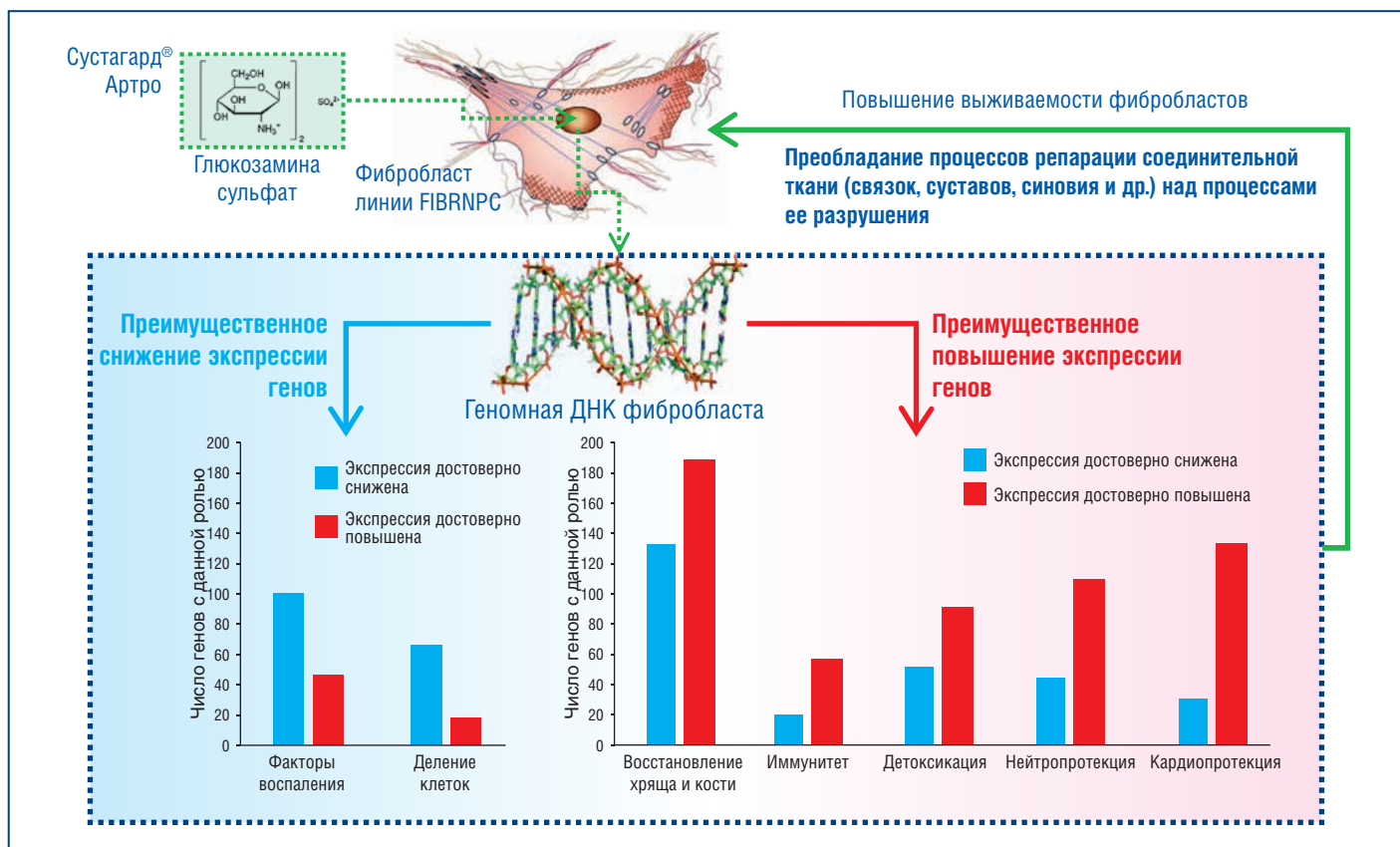


Рис. 4. Усиление процессов репарации в соединительной ткани под воздействием глюкозамина сульфата

рует клеточный цикл» и др.), нейропротекцией («RUNX3 регулирует сигнализацию WNT», «Катаболизм фенилаланина и тирозина», «Передача сигналов MAPK6/MAPK4», «Кислородозависимое пролин-гидроксилирование фактора, индуцируемого гипоксией», «NRAGE сигнализирует об апоптозе через JNK», «Цикл высвобождения нейротрансмиттера серотонина», «Цикл высвобождения ацетилхолина», «Цикл высвобождения норадреналина» и др.), противовоспалительным действием (снижение экспрессии генов в элементах транскриптома «Dectin-1 опосредованная неканоническая передача сигналов NF-kB», «NIK — неканоническая передача сигналов NF-kB», «FCER1 опосредовал активацию NF-kB», «Хемокиновые рецепторы связывают хемокины», «Передача сигналов от рецептора TCR» и др.).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Описанные выше результаты позволяют сделать несколько важных выводов о транскриптомных эффектах ГС. Во-первых, ГС может способствовать снижению транскрипции генов из функциональных групп «Факторы воспаления» и «Деление клеток». Снижение экспрессии генов, вовлеченных в поддержку факторов воспаления, очевидным образом синергично с описанным ранее противовоспалительным действием ГС на протеом [1, 2]. Снижение экспрессии группы генов под рубрикой «Деление клеток» соответствует переходу клетки в состояние энергосбережения (т. к. процессы деления клеток весьма энергоемки и на их поддержание расходуется большая часть синтезируемого в клетке АТФ). Очевидно, что режим экономии АТФ способствует повышению энергообеспеченности фибробластов в условиях воспалительного или оксидативного стресса. Иначе говоря, ГС способствует переходу

клеток в состояние своего рода «стазиса», при котором выживаемость фибробластов повышается.

Во-вторых, ГС преимущественно повышает экспрессию генов, вовлеченных в синтез компонентов внеклеточного матрикса (повышается экспрессия 167 генов, снижается экспрессия 132 генов). Кроме того, ГС способствует повышению экспрессии генов, вовлеченных в минерализацию кости ($p=0,033717$) и клеточный ответ на стероиды ($p=0,008095$). Перечисленные изменения экспрессии генов способствуют восстановлению хряща и кости.

В-третьих, ГС способствует повышению экспрессии генов из функциональных групп «Антибактериальный/антивирусный иммунитет», «Детоксикация», «Нейропротекция» и «Кардиопротекция». Повышение экспрессии этих групп генов соответствует желательным дополнительным эффектам ГС, которые могут быть весьма полезны в терапии коморбидных патологий (данный вопрос более подробно рассматривается в отдельной статье [17]).

Таким образом, хемотранскриптомный анализ эффектов ГС в отношении фибробластов указал на характерные изменения транскрипции генов, способствующие энергосбережению, противовоспалительному действию и кардиопротекции. Важным отличием настоящего исследования от опубликованных ранее транскриптомных исследований производных глюкозамина, например, работы J.N. Gouze et al. (2006) [18], является условие использования фибробластов без какой-либо внешней стимуляции (интерлейкин-1 и т. п.) при разных концентрациях исследуемого вещества. В настоящем исследовании ГС достоверно снижал экспрессию провоспалительных генов, способствовал переходу клетки в состояние энергосбережения, повышал экспрессию генов, вовлеченных в восстановление хряща и кости, и в целом повышал выживаемость фибробластов (рис. 4).

В заключение следует обратить внимание на один важный момент. Как известно, профиль (паттерн) экспрессии генов транскриптома отражает состояние фибробласта в целом. Действительно, процессы транскрипции и сигнальные процессы внутри любой клетки взаимосвязаны. С одной стороны, изменения активности внутриклеточных сигнальных каскадов приводят к изменениям в транскрипции. С другой стороны, изменения в транскрипции стимулируют изменения активности сигнальных каскадов [15].

Что же может являться физическими причинами изменений в транскриптоме, которые были установлены в результате проведения хемотранскриптомного анализа молекулы ГС? Являются ли описанные изменения результатом воздействия ГС на некоторые, еще неизвестные, таргетные белки, которые выступают факторами транскрипции? Или же изменения транскрипции под воздействием ГС отражают изменение состояния фибробластов, обусловленное действием ГС на описанные ранее таргетные белки (рецептор CD44, ингибирование ЦОГ-2 и 5-липоксигеназы, ингибирование ФНО- α , NF- κ B и др. [1])? Данный комплекс вопросов весьма сложен и не может быть однозначно разрешен в рамках настоящей статьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами хемотранскриптомного анализа молекулы ГС (являющейся действующим началом препарата Сустагард® Артро из субстанции компании «Био-иберика С.А.У.», Испания) в отношении экспрессии генов

в фибробластах человека (линия FIBRNPC) указали на несколько важных особенностей транскриптомного действия изучаемой молекулы. ГС достоверно снижал экспрессию провоспалительных генов, способствовал переходу клетки в состояние энергосбережения за счет снижения экспрессии генов, участвующих в клеточном делении (митозе), что удлиняло жизненный цикл фибробластов. Также ГС повышал экспрессию генов, вовлеченных в восстановление хряща и кости, и способствовал преимущественному повышению транскрипции групп генов, вовлеченных в кардиопротекцию (134 гена), нейропротекцию (110 генов), детоксикацию (91 ген) и поддержание антивирусного и антибактериального иммунитета (58 генов).

Установленные особенности действия молекулы ГС на транскриптом фибробластов важны для понимания как основного (хондропротекторного) действия ГС, так и для обоснования целесообразности использования ГС у пациентов, страдающих одновременно и патологией хряща, и другими коморбидными заболеваниями (ИБС, аритмии, цереброваскулярная патология, инфекционные заболевания, заболевания печени и почек и др.). Данные свойства ГС имеют большое клиническое значение, поскольку у большинства пациентов с остеоартрозом присутствуют различные коморбидные состояния, влияющие на течение патологического процесса в суставе и возможности терапии [19].

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 17-07-01419

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие в работе

XVIII ЕЖЕГОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

18 апреля 2019 года | г. Москва

Мероприятие пройдет под руководством Главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения города Москвы Н. А. Шамалова, при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы и организационно-методического отдела по неврологии ДЗМ.

Конференция включена в план конгрессно-выставочной деятельности ДЗМ.

Организаторы конференции:

Департамент здравоохранения города Москвы

ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»

ГБОУ «ФЦ ЦВП и Инсульта» Минздрава РФ

ОМО по неврологии ДЗМ

АНО «Персонализированная медицина»

Документация по данному учебному мероприятию будет представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО

В конференции примут участие Главные внештатные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы по направлениям: неврология, кардиология, нейрохирургия, терапия, реабилитология.

Будет представлена информация о современных подходах и методах лечения неотложных состояний в неврологии, прежде всего, остром периоде инсульта и постинсультных состояниях, профилактических мероприятиях при сосудистых заболеваниях, а также о комплексе мероприятий в лечении больных с деменцией, при головокружениях, когнитивных нарушениях, демиелинизирующих заболеваниях, а также о новых подходах к лечению пароксизмальных состояний и эпилепсии в амбулаторных и стационарных условиях.

Приглашаем принять участие в конференции неврологов, геронтологов, психиатров, специалистов смежных специальностей и других специалистов, интересующихся тематикой конференции!

Предварительная регистрация:

http://med-marketing.ru/meropriyatiya/meropriyatiya_1266.html

Регистрация и участие в мероприятии – бесплатные.

Координаты секретариата Конференции:
тел.: +7 (495) 641-82-39; e-mail: info@med-marketing.ru

Предварительно зарегистрировавшиеся участники получают по электронной почте программу конференции.

Стратегия выбора дифференциальной терапии у пациентов с болью в спине: новые данные и возможности

Д.м.н. П.Р. Камчатнов, к.м.н. А.В. Чугунов, д.м.н. А.Ю. Казаков

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Поясничная боль (ПБ) является одним из наиболее распространенных в амбулаторной практике скелетно-мышечных болевых синдромов. Проблема ПБ из исключительно медицинской превратилась в социально-экономическую, поскольку наличие данного синдрома ассоциировано с высокой временной нетрудоспособностью, прямыми и косвенными материальными затратами. Лечение пациентов с ПБ направлено на купирование болевого синдрома с целью обеспечения максимально возможного уровня повседневной активности и повышения качества жизни больного. Для лечения пациентов с ПБ наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты, при этом выбор лекарственного средства определяется не только его эффективностью, но и характером, особенностями болевого синдрома, а также дополнительными эффектами терапии, способствующими скорейшему восстановлению пациента. Кроме того, необходимо учитывать спектр возможных побочных эффектов терапии. В статье на примере препаратов Кетонал® и Костарокс® рассматривается возможность индивидуализированного подхода к лечению пациента с ПБ. Приведены сведения, обосновывающие целесообразность назначения больным с ПБ миорелаксанта Сирдалуд®, обладающего способностью устранять избыточное напряжение поперечно-полосатой мускулатуры.

Ключевые слова: поясничная боль, кетопрофен, Кетонал, эторикокиб, Костарокс, тизанидин, Сирдалуд.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Стратегия выбора дифференциальной терапии у пациентов с болью в спине: новые данные и возможности. РМЖ. 2019;1(1):10–14.

ABSTRACT

Choosing differential therapy strategy in patients with back pain: new data and opportunities

P.R. Kamchatnov, A.V. Chugunov, A.Yu. Kazakov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Low back pain (LBP) is one of the most common in outpatient musculoskeletal pain syndromes. LBP problem has been turned from exceptionally medical to socio-economic, since the presence of this syndrome is associated with high temporary disability and direct/indirect material costs. Patient treatment with LBP is aimed at pain syndrome relief in order to ensure the highest possible level of daily activity and improve the patient's life quality. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are in most common use for the patient treatment with LBP. In this regard, the drug choice is determined not only by its effectiveness but also by the pain syndrome nature and properties, as well as by additional therapy effects that contribute to the patient early recovery. Besides, it is necessary to consider the range of possible therapy adverse events. The article describes an individualized therapy approach to the patient with LBP exemplified by Ketonal® and Kostarox® drugs. The article also provides information justifying the prescription appropriateness of a muscle relaxant Sirdalud to the patients with LBP. This preparation has the ability to eliminate the striated muscles' excessive tension.

Keywords: low back pain, ketoprofen, Ketonal, etoricoxib, Kostarox, tizanidine, Sirdalud.

For citation: Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Kazakov A.Yu. Choosing differential therapy strategy in patients with back pain: new data and opportunities. RMJ. 2019;1(1):10–14.

ВВЕДЕНИЕ

Поясничная боль (ПБ) представляет собой наиболее распространенную форму скелетно-мышечных болевых синдромов. Широкая распространенность ПБ в популяции, склонность к частым рецидивам, снижение возможности полноценного выполнения профессиональной деятельности превращают проблему ПБ из исключительно медицинской в социально-экономическую [1]. Установлено, что именно ПБ служит одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью [2]. Как свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах мира, ПБ — одна из наиболее частых причин увеличения количества лет, прожитых с заболеванием, а также причин временной утраты трудоспособности [3, 4]. Исключительная социально-экономическая значимость

проблемы ПБ обусловлена высокими материальными затратами на лекарственное и немедикаментозное лечение, проведение реабилитационных и восстановительных мероприятий, финансовыми расходами, связанными с временной утратой трудоспособности или ограничением способности пациентов к выполнению в полном объеме трудовой деятельности, а также преждевременным выходом на пенсию или получением инвалидности [5, 6].

На сегодняшний день имеются данные о росте заболеваемости, об увеличении бремени связанных с ПБ социальных последствий. Оказалось, что суммарное количество лет, прожитых с заболеванием, среди пациентов с ПБ в 1990 г. составило 58,2 млн, а в 2010 г. возросло уже до 83,0 млн [2]. Характерно увеличение числа пациентов как с первично развившейся ПБ, так и с рецидивами заболевания, наблюда-

ется увеличение частоты случаев формирования хронического болевого синдрома [7]. Важно, что хроническая боль сама по себе является важным фактором риска дальнейшего снижения трудоспособности и дополнительных материальных расходов. Развитие ПБ связано с колоссальными материальными затратами. Так, суммарные расходы, связанные с ПБ, в 2006 г. в США составили 100 млрд долл., причем две трети этой суммы были обусловлены временной нетрудоспособностью и невозможностью выполнять привычную работу в полном объеме [8].

Серьезной проблемой, связанной с ПБ, является регистрируемое во многих странах снижение качества оказания медицинской помощи таким пациентам. В определенной степени это обусловлено недостаточно обоснованным применением дорогостоящих способов диагностики и лечения пациентов с ПБ. Так, в ряде государств наблюдается увеличение числа пациентов, госпитализированных с целью продолжения ранее начатого консервативного лечения, притом что подавляющее большинство пациентов должны получать эффективное лечение в амбулаторных условиях [3]. Обращает на себя внимание увеличение частоты необоснованного назначения и проведения инструментальных обследований, в первую очередь КТ и МРТ. Связанное с этим повышение суммарной стоимости лечебного процесса не оказывает значимого влияния на выбор терапевтической тактики и, соответственно, на его эффективность [9]. Продemonстрировано, что только в Великобритании за период с 1999 по 2013 г. число больных, госпитализированных по поводу ПБ, увеличилось с 127,09 до 216,16 на 100 тыс. населения, а количество пациентов, госпитализированных для проведения оперативного лечения, — с 24,5 до 48,8 на 100 тыс. населения [10]. Авторы указанного исследования отмечают, что связанный с этим рост затрат на лечение не связан с повышением его эффективности и улучшением его конечного результата. Более того, регистрируется увеличение числа пациентов с рецидивами острой ПБ и формированием хронического болевого синдрома.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПБ

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЦИКЛООКСИГЕНАЗНЫЙ И ЛИПОКСИГЕНАЗНЫЙ ПУТИ РАЗВИТИЯ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ

Лечение пациентов с ПБ направлено на купирование болевого синдрома с целью обеспечения максимально возможного уровня повседневной активности и повышения качества жизни больного. С целью устранения боли применяются ацетаминофен, метамизол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Выбор лекарственного средства определяется не только анальгетическим эффектом того или иного препарата, но и дополнительными эффектами терапии, способствующими скорейшему восстановлению пациента, а также характером имеющегося болевого синдрома и спектром возможных побочных эффектов.

Для лечения пациентов с разнообразными скелетно-мышечными болевыми синдромами, в т. ч. с ПБ, в настоящее время широко применяется препарат кетопрофен (Кетонал®) — неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типов, обладающий выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием. Кетопрофен способен проникать через гематоэнцефалический барьер, благодаря чему реализуется его противоболевой эффект: как за счет воздействия непосредственно в области первичного поражения, так и вследствие влияния на системы

проведения и обработки болевой импульсации в головном и спинном мозге, в т. ч. на уровне заднего рога спинного мозга [11].

Уникальной особенностью препарата является его способность подавлять фермент липоксигеназу (ЛОГ), обеспечивая таким образом комплексное действие на циклооксигеназный и липоксигеназный пути развития боли и воспаления.

Установлено, что Кетонал® обладает значительным противоболевым эффектом при ряде патологических состояний, проявляющихся болевым синдромом. Так, было продемонстрировано его обезболивающее действие для купирования боли после оперативного вмешательства в челюстно-лицевой, абдоминальной хирургии, при острой травме [12–14]. Устранение и/или предупреждение болевого синдрома, установленное в этих исследованиях, сопровождалось купированием локального воспаления и отека, притом что препарат характеризовался хорошей переносимостью. Важно, что обезболивающее действие кетопрофена оказалось достоверно более значимым, чем у препаратов, которые получали пациенты из групп сравнения [15].

Положительные результаты изучения эффективности применения кетопрофена для лечения пациентов с острыми болевыми синдромами явились основанием для изучения возможности его применения у пациентов с ПБ. Такие исследования, проведенные и в Российской Федерации, продемонстрировали его высокую эффективность при ПБ [16]. Была установлена эффективность препарата у пациентов как с изолированной ПБ, так и с болевым корешковым синдромом. Применение кетопрофена оказалось наиболее эффективным у пациентов с острым болевым синдромом, при этом авторы отметили, что у части пациентов положительный эффект был достигнут и при достаточно длительном обострении (подострый болевой синдром). Согласно инструкции препарат Кетонал® не имеет ограничений по длительности применения. Как и в проведенных ранее исследованиях, была отмечена хорошая переносимость препарата Кетонал®, а также возможность его одновременного назначения с другими лекарственными препаратами для лечения пациентов с ПБ и сопутствующими соматическими заболеваниями. Тяжелые побочные эффекты при его применении зарегистрированы не были. Высокая эффективность и хорошая переносимость кетопрофена у пациентов с мышечно-скелетными болевыми синдромами явились основанием для включения препарата в региональные и международные рекомендации по лечению больных с ПБ [17].

Несомненный практический интерес вызывает препарат Кетонал® ДУО, который выпускается в лекарственной форме «капсулы с модифицированным высвобождением». Каждая капсула содержит 2 пеллеты. Из одной пеллеты действующее вещество высвобождается сразу после поступления капсулы в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), вследствие чего обезболивающий эффект наступает немедленно. Химико-физические особенности других пеллет обеспечивают постепенное высвобождение кетопрофена, что позволяет поддерживать достаточно стабильную его концентрацию в крови до 24 ч. Это отличает Кетонал® ДУО от традиционно применяемых лекарственных форм, при назначении которых требуется двух-трехкратный прием в течение суток для поддержания адекватной концентрации препарата в крови. Применение препарата Кетонал® ДУО целесообразно у пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях, продолжающих трудовую деятельность, для которых многократный прием препарата нежелателен или неудобен.

Было проведено многоцентровое открытое исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности применения препарата Кетонал® ДУО у пациентов с ПБ. В исследовании приняли участие 349 пациентов, получавших препарат по 150 мг/сут в течение 7 сут [18, 19]. Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение интенсивности ПБ как в покое, так и в движении ($p < 0,001$); большинство пациентов и врачей (82,1% и 79,3% соответственно) сообщили о полном купировании или уменьшении интенсивности боли на 50%. Также была показана хорошая переносимость препарата Кетонал® ДУО, побочные явления развивались только у 2,8% пациентов, причем они были выражены в легкой степени. Также был отмечен высокий уровень приверженности лечению: 95,25% пациентов и 94,25% врачей посчитали однократный прием препарата Кетонал® ДУО в сутки максимально удобным для купирования острого болевого синдрома.

Кетонал® характеризуется хорошей переносимостью, в т. ч. у пациентов старших возрастных групп, с полиморбидностью, отличается низким риском лекарственных взаимодействий. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности у пациентов с кардиологическими заболеваниями, что обеспечивает возможность его применения при стабильных формах ИБС. В масштабном исследовании, проведенном по принципу «случай — контроль», был убедительно показан низкий риск развития инфаркта миокарда на фоне применения кетопрофена [20]. Также важно, что применение кетопрофена не сопровождается значимым влиянием на системную гемодинамику. При наблюдении за группой больных с остеоартритом, которые получали кетопрофен, по результатам суточного мониторинга артериального давления не было зарегистрировано его значимого повышения [21].

Уменьшение риска гастроинтестинальных осложнений достигается одновременным назначением гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы, например омепразола. Такая комбинированная терапия обладает минимальным риском лекарственного взаимодействия и не сопровождается снижением противовоспалительного эффекта кетопрофена, т. к. препараты метаболизируются различными цитохромами (CYP2C9 и CYP2C19 соответственно).

Выраженность и скорость наступления терапевтического эффекта не зависели от индивидуальных генетических особенностей пациентов, в т. ч. от различных вариаций аллелей цитохромов [22]. Итоги рандомизированных клинических исследований, в ходе которых противовоспалительную эффективность кетопрофена сравнивали с эффективностью других НПВП, подтвердили его высокую эффективность и хорошую переносимость.

Кетопрофен помимо мульгимодального, реализующегося на разных уровнях нервной системы противовоспалительного действия характеризуется рядом клинических эффектов. Так, клинически важным является отсутствие повреждающего действия на хрящевую ткань. Указанное свойство отличает кетопрофен от значительного числа НПВП, оказывающих разрушающее действие на хрящевую ткань, что ограничивает возможность их применения, в частности, у пациентов, которым требуются длительные или повторные курсы терапии. Вызывают интерес и требуют дальнейшего изучения сведения о том, что применение кетопрофена не только не оказывает повреждающего действия на хрящевую ткань, но, напротив, замедляет ее деструкцию, приводя к замедлению развития и прогрессирования остеоартрита. У кетопрофена практически отсутствует гепато-

токсическое действие, что является его несомненным преимуществом при назначении полиморбидному пациенту, нуждающемуся в одновременном применении нескольких лекарственных препаратов.

Возможности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у пациентов с ПБ

Формирование хронического болевого синдрома требует адекватной терапевтической тактики, в частности, выбора лекарственного препарата, применение которого даже в течение длительного времени не повышает существенно риска развития осложнений со стороны внутренних органов. Для лечения пациентов с длительно существующей ПБ, затянувшимся обострением, частыми рецидивами болевого синдрома обоснованным является применение селективных ингибиторов ЦОГ-2. Следует подчеркнуть, что исследования последних лет опровергли существовавшее представление о том, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются класс-специфическим риском кардиоваскулярных осложнений [23].

Одним из представителей данного класса препаратов является эторикоксиб (Костарокс®). Помимо хорошо изученных противовоспалительного и противовоспалительного эффектов, обусловленных способностью ингибировать ЦОГ, препарат оказывает обезболивающее действие и на уровне ЦНС. Обладая способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, препарат Костарокс® оказывает воздействие на ноцицептивную систему, уменьшая выраженность центральной сенситизации, предотвращая трансформацию острой боли в хроническую и/или уменьшая интенсивность хронического болевого синдрома [24]. Указанное обстоятельство имеет большое значение при лечении пациентов с неустраняемым источником боли, в частности, страдающих остеоартритом суставов позвоночника. Способность препарата Костарокс® уменьшать центральную сенситизацию была показана в клиническом исследовании у пациентов с остеоартритом [25].

В клинических исследованиях, проведенных с участием пациентов, перенесших одномоментную экстракцию двух и более межпозвоночных дисков, было показано выраженное анальгетическое действие эторикоксиба [26]. Однократное применение препарата обеспечивало достаточный контроль боли на протяжении не менее 24 ч. Проведенные впоследствии клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность эторикоксиба при лечении пациентов с ПБ, обусловленной дегенеративным поражением позвоночника, в частности остеоартритом, в связи с чем применение данного препарата было рекомендовано Российским обществом по изучению боли для лечения больных с дорсалгиями различной локализации [27].

Отличительными чертами фармакологического профиля препарата Костарокс® являются хорошая переносимость и относительно низкий риск развития нежелательных побочных эффектов. Препарат обладает низким риском возникновения атеротромботических осложнений и стойкого повышения системного артериального давления. Важно, что препарат Костарокс® имеет благоприятный профиль безопасности в отношении нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Согласно результатам метаанализа большого числа рандомизированных клинических исследований, относительный риск возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне лечения эторикоксибом существенным образом не отличается от такового при назначении плацебо [28]. Также редко наблюдаются серьезные осложнения и со стороны других органов и систем.

Кетонал®

КОНТРОЛЬ
НАД БОЛЬЮ
И ВОСПАЛЕНИЕМ
С ПЕРВЫХ МИНУТ
ЛЕЧЕНИЯ¹



П N013942/02



ЛСР-008841/08



П N013942/01



П N013942/06



П N013942/05

25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis
Division

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7(495) 660-75-09. www.sandoz.ru

RU1902960108

1. Адаптировано из Пиковский В.Ю. и др. Применение нестероидного противовоспалительного препарата кетонал (кетопрофен) в условиях догоспитального этапа, 2004; Вестник интенсивной терапии; 2: 44-45. Исследование проводилось в условиях скорой медицинской помощи у 52 пациентов с острой болью в шее, спине и пояснице, связанной с синдромом Рейтера. Обезболивающий эффект развивался уже через 8 минут после в/м введения 200 мг препарата и через 11 минут после в/м введения 100 мг. У пациентов с наибольшей выраженностью боли (до 9 см по ВАШ) боль снизилась в среднем на 5,2 см.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ КЕТОНАЛ®, КЕТОНАЛ®ДУО. П N013942/01; П N013942/02; П N013942/04; П N013942/05; П N013942/06; ЛСР-008841/08; ЛСР-010502/08. **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Кетонал® (раствор для в/в и в/м введения, 50 мг/мл; капсулы, 50 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; суппозитории ректальные, 100 мг; гель для наружного применения, 25 мг/г); Кетонал®ДУО. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** кетопрофен. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в т.ч. воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит⁽¹⁻⁴⁾; серонегативные артриты: анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева)⁽¹⁻⁴⁾; псориатический артрит⁽¹⁻⁴⁾; реактивный артрит (синдром Рейтера)⁽¹⁻⁴⁾; подагра⁽¹⁻⁴⁾; псевдоподагра⁽¹⁻⁴⁾; остеоартроз; болевой синдром при головной боли⁽¹⁻⁴⁾; мигрени⁽¹⁾; тендините, бурсите, миалгии, невралгии, радикулите, периартрите⁽¹⁻⁷⁾; травмы опорно-двигательного аппарата (в т.ч. спортивные) ушиб мышц и связок, растяжения связок, разрывы связок и сухожилий мышц⁽¹⁻⁴⁾; посттравматический и послеоперационный болевой синдром⁽¹⁻⁴⁾; в т.ч. сопровождающийся воспалением и повышением температуры⁽¹⁾; болевой синдром при онкологических заболеваниях⁽¹⁻⁴⁾; альгодисменорея⁽¹⁻⁴⁾; зубная боль^(1, 1.1); симптоматическая терапия болевого синдрома при воспалительных заболеваниях малого таза у женщин⁽¹⁻⁴⁾. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от формы выпуска и способа введения. Для снижения частоты нежелательных реакций рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу препарата. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим нестероидным противовоспалительным препаратам; полное и неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и околоносовых пазух и околоносовых пазух и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в т.ч. в анамнезе); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения⁽¹⁻⁴⁾; язвенный колит⁽¹⁻⁴⁾; болезнь Крона в фазе обострения⁽¹⁻⁴⁾; воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения⁽¹⁻⁴⁾; дивертикулит⁽¹⁻⁴⁾; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови⁽¹⁻⁴⁾; детский возраст (до 15 лет); тяжелая печеночная недостаточность⁽¹⁻⁴⁾; активное заболевание печени⁽¹⁻⁴⁾; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); прогрессирующие заболевания почек⁽¹⁻⁴⁾; подтвержденная гиперкалиемия^(1,3,5); декомпенсированная сердечная недостаточность⁽¹⁻⁴⁾; послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования⁽¹⁻⁴⁾; желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение)⁽¹⁻⁴⁾; хроническая диспепсия⁽¹⁻⁴⁾; III триместр беременности; период лактации⁽¹⁻⁴⁾; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция⁽¹⁻⁴⁾; Для Кетонал® гель/крема для наружного применения: гиперчувствительность к тиапрофеновой кислоте, фенэфибрату, блокаторам ультрафиолетовых (УФ) лучей, отдушкам; указание в анамнезе на приступы бронхиальной астмы или астматического ринита после применения НПВП и салицилатов; нарушение целостности кожных покровов (экзема, мокнувший дерматит, открытая или инфицированная рана), реакции фоточувствительности в анамнезе, воздействие солнечного света, в т.ч. прямые солнечные лучи и ультрафиолетовое облучение в солярии на протяжении всего периода лечения и еще 2-х недель после прекращения лечения препаратом. Для Кетонал® гель для наружного применения: кожная аллергия в анамнезе на солнцезащитные средства и парфюмерию. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** бронхиальная астма, язвенная болезнь (в т.ч. в анамнезе), наличие инфекции *Helicobacter pylori*; заболевания крови, почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин), дислипидемия, дислипаидемия, почечная недостаточность, гипербилрубинемия, алкогольный цирроз печени, печеночная сердечная недостаточность (обострение); хроническая сердечная недостаточность; заболевания крови; артериальная гипертензия⁽¹⁻⁴⁾; дегидратация; сахарный диабет⁽¹⁻⁴⁾; курение⁽¹⁻⁴⁾; сопутствующая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, глюкокортикоидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина; длительное применение НПВП⁽¹⁻⁴⁾; пожилой возраст⁽¹⁻⁴⁾. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ.** Так как безопасность применения кетопрофена у беременных женщин не оценивалась, следует избегать применения кетопрофена в I и II триместрах беременности. В III триместре применение кетопрофена противопоказано. На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кетопрофена в грудное молоко, поэтому применение кетопрофена во время грудного вскармливания не рекомендуется. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, НПВП-гастропатия. Для Кетонал® раствор, 50 мг/мл: бессонница, депрессия, астения. Для Кетонал® крем/гель для наружного применения: зрительная нагрузка, зуд, жжение, экзема, транзиторный дерматит легкой степени тяжести. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** при длительном применении НПВП необходимо периодически оценивать клинический анализ крови, контролировать функцию почек и печени, в особенности у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), проводить анализ мочы на скрытую кровь. При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить. Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать артериальное давление при применении кетопрофена у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Необходимо соблюдать особую осторожность при назначении кетопрофена пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, а также при лечении пожилых пациентов, принимающих диуретики, и пациентов, у которых по какой-либо причине наблюдается снижение объема циркулирующей крови (например, после хирургического вмешательства). Использование препарата должно быть прекращено перед большим хирургическим вмешательством. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций, т.к. препарат может вызывать головокружение и другие побочные реакции. Не следует сочетать прием кетопрофена с приемом других НПВП и/или ингибиторов ЦОГ-2. Кетонал® крем/гель для наружного применения: необходимо избегать попадания в глаза, на кожу вокруг глаз, слизистые оболочки. Для уменьшения риска развития фоточувствительности рекомендуется защищать обработанные гелем участки кожи одеждой от воздействия УФ-облучения на протяжении всего периода лечения и еще 2-х недель после прекращения применения. Не следует превышать рекомендованную продолжительность лечения из-за увеличения риска развития контактного дерматита и реакций фоточувствительности с течением времени.

1. Для Кетонал® раствор для в/в и в/м введения, 50 мг/мл. 2. Для Кетонал® капсулы, 50 мг. 3. Для Кетонал® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. 4. Для Кетонал®ДУО. 5. Для Кетонал® суппозитории ректальные, 100 мг. 6. Для Кетонал® гель для наружного применения, 25 мг/г. 7. Для Кетонал® крем для наружного применения, 50 мг/г.

Исходя из указанных особенностей спектра фармакологических эффектов препарата, вполне обоснованным и достаточно безопасным является его применение на протяжении длительного периода времени. Результаты ряда исследований показали возможность назначения этиорикосиба пациентам со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в т. ч. обусловленными остеоартритом, на протяжении от 18 до 30 мес. [29, 30]. Даже столь длительный курс лечения характеризовался хорошей переносимостью, приемлемым числом нежелательных побочных эффектов, а также стабильностью противоболевого эффекта.

Наличие стабильных противоболевого и противовоспалительного эффектов, хороший профиль переносимости, возможность одновременного применения с другими лекарственными препаратами обуславливают важную роль препарата Костарокс® в лечении пациентов с подострой и хронической ПБ, обусловленной остеоартритом и другими дегенеративными заболеваниями позвоночника.

С целью повышения эффективности лечения больных как с острой, так и с хронической ПБ рассматривается возможность одновременного применения лекарственных препаратов, оказывающих влияние на некоторые другие механизмы формирования скелетно-мышечной боли. Задачей их применения является сокращение сроков лечения пациента с обострением ПБ, уменьшение потребности в противоболевых препаратах, возможно, предотвращение хронизации боли, увеличение продолжительности периода ремиссии. С этой целью широко применяются препараты, обладающие способностью устранять избыточное напряжение поперечно-полосатой мускулатуры, — миорелаксанты.

Роль миорелаксантов в лечении ПБ

Миорелаксирующим эффектом с сохранением мышечной силы обладает тизанидин (Сирдалуд®), оказывающий, кроме того, умеренное противоболевое действие. Одним из наиболее ценных свойств препарата Сирдалуд® является его способность нивелировать гастроинтестинальные побочные эффекты НПВП. Препарат Сирдалуд® является наиболее предпочтительным среди миорелаксантов для комбинированной терапии с НПВП. Препарат потенцирует действие НПВП, сокращает сроки терапии, а также защищает слизистую ЖКТ от класс-эффекта НПВП в отношении ЖКТ.

При локальных болевых синдромах он эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации с НПВП. Так, результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования продемонстрировали, что применение тизанидина в дозе 2 мг 2 р/сут в сочетании с ацеклофенаком оказало достоверно более выраженное противоболевое действие по сравнению с таковым при монотерапии ацеклофенаком (рис. 1) [31]. Важно, что аддитивное противоболевое действие препарата Сирдалуд®, назначавшегося в комплексе с НПВП, не зависело от типа препарата [32]. Комбинированное лечение сопровождалось более ранним (уже к 3-му дню) и полным купированием болевого синдрома, а также расширением объема движений в позвоночнике, ограниченного вследствие болевого синдрома [33].

Систематизированные обзоры исследований, посвященных оценке противовоспалительного действия тизанидина у больных как с поражением центрального мотонейрона, так и со скелетно-мышечными болями, убедительно продемонстрировали высокую эффективность препарата [34]. Положительные результаты клинических исследований, продемонстрировавших эффективность препарата Сирдалуд®

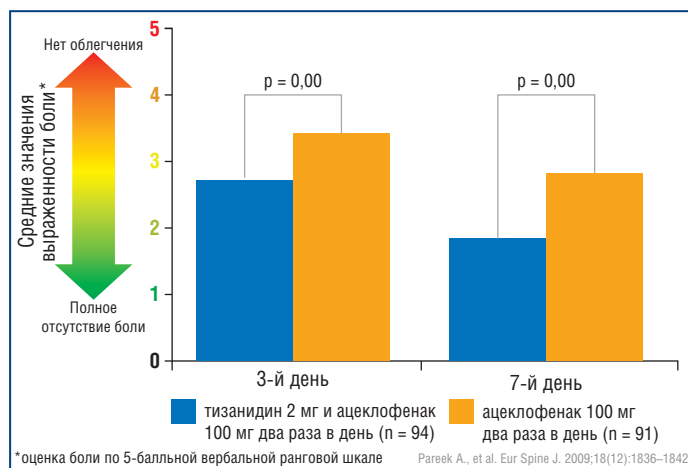


Рис. 1. Комбинация тизанидина и НПВП обладает значительно более выраженным анальгетическим эффектом по сравнению с монотерапией НПВП

у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, явились основанием для его включения в клинические рекомендации, наряду с другими миорелаксантами, по лечению пациентов с ПБ в большинстве стран Евросоюза и странах Северной Америки [35, 36].

Имеются достоверные данные о том, что препарат Сирдалуд® обладает собственным умеренным гастропротективным эффектом вследствие способности уменьшать базальную и индуцированную секрецию кислоты в желудке, а также устранения дисбаланса гликопротеидов в слизистой оболочке желудка и желудочном секрете [37].

Препарат Сирдалуд® характеризуется хорошей переносимостью, редким развитием клинически значимых нежелательных побочных эффектов. Тизанидин оказывает не только миорелаксирующее, но и седативное действие.

Указанное свойство препарата можно и нужно использовать в терапевтических целях путем назначения 2 мг препарата Сирдалуд® за 30 мин до сна либо распределяя суточную дозу препарата на вторую половину дня и на ночь, что способно обеспечить достаточное качество ночного сна, нарушенного у пациента вследствие имеющегося болевого синдрома. В случае, когда седативный эффект нежелателен, его можно контролировать путем титрации дозы, начиная лечение с минимальных разовых и суточных дозировок препарата, постепенно увеличивая дозу до оптимальной. Возможный седативный эффект препарата является кратковременным и зависит от индивидуальной чувствительности.

Препарат Сирдалуд® обладает благоприятными фармакокинетическими свойствами. При приеме внутрь он быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время для лечения пациентов с ПБ существует широкий спектр лекарственных препаратов. Пациентам с острой ПБ показано применение препарата Кетонал®, наличие различных форм которого (пероральные, парентеральные, пролонгированные) обеспечивает возможность выбора наиболее подходящей для конкретного больного лекарственной формы. Повышение эффективности лечения может быть достигнуто одновременным применением препарата Сирдалуд®.

RU1904991202

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ОСТАНОВИТЕ ПОТЕРЮ КАЛЬЦИЯ¹

КАЛЬЦЕМИН АДВАНС: кальций + D₃ + минералы

Минералы

для синтеза
коллагенового матрикса,

который удерживает
кальций²

ЧТОБЫ КОСТИ
ОСТАВАЛИСЬ
ПРОЧНЫМИ



КАЛЬЦИЙ

МИНЕРАЛЫ
+D₃

Кальцецин® Адванс. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания и применение: профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза – у женщин в период менопаузы (естественной и хирургической); у лиц, длительно принимающих глюкокортикоиды и иммунодепрессанты; терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: для улучшения консолидации травматических переломов; для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков. Способ применения и дозы: принимать во время еды, комплексная терапия остеопороза – по 1 таблетке 2 раза в день, профилактика остеопороза – по 1 таблетке в день, длительность лечения определяется врачом индивидуально. Средняя продолжительность курса для профилактики – 2 месяца; при лечении остеопороза – 3 месяца. Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата – для улучшения консолидации травматических переломов – по 1 таблетке в день, продолжительность лечения – 4–6 недель. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков с 12 лет – по 1 таблетке в день. Средняя продолжительность лечения – 4–6 недель. Побочное действие: тошнота, рвота, метеоризм, диарея, запор, гиперкальциемия и гиперкальциурия, аллергические реакции (зуд, сыпь, крапивница). Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина D, гиперкальциемия и гиперкальциурия, тяжелая почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, нефролитиаз, активная форма туберкулеза, саркоидоз, детский возраст (до 12 лет), аллергическая реакция на арахисовое масло и сою, так как в состав препарата входит соевый полисахарид. С осторожностью: почечная недостаточность. Применение в период беременности и грудного вскармливания: согласовать с врачом. Суточная доза не должна превышать 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D₃, так как гиперкальциемия может вызвать дефекты умственного и физического развития ребенка. У кормящих женщин следует учитывать, что колкальциферол и его метаболиты проникают в грудное молоко. Это следует иметь в виду при дополнительном назначении кальция и витамина D₃ ребенку. Особые указания: доза не должна превышать указанную в инструкции. Рег. номер: П N0137/01, инструкция к применению от 04.07.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

¹ Никитинская О. А. Опыт применения препарата Кальцецин Адванс у женщин в постменопаузе с остеопенией // Медицинский совет, 2009, № 3, С. 54–57. ² Тромова О. А., Торшин И. Ю., Демидов В. И., с соавт. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия // Русский медицинский журнал, 2016, № 15, С. 1009–1017.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. L.RU.MKT.CC.12.2017.2090

На правах рекламы.



О «различиях» дженериков урсодезоксихолевой кислоты на отечественном рынке

Профессор Е.Ю. Плотникова, к.м.н. А.С. Сухих, д.м.н. Т.Ю. Грачева, к.м.н. К.А. Краснов

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются вопросы различных видов эквивалентности дженерических препаратов, а также доказательства терапевтической эффективности оригинального и дженерического продуктов. Авторы сопоставляют несколько существующих в настоящее время определений понятия «терапевтическая эквивалентность». В статье перечислены признаки качественного дженерика.

Одним из препаратов, который демонстрирует достойное качество дженерических форм, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Эта желчная кислота содержится в больших количествах в медвежьей желчи и в небольших количествах в желчи человека. Авторы описывают производство и рынок УДХК, касаются вопросов ее фармакокинетики и фармакодинамики, приводят результаты исследований эффективности и безопасности применения УДХК у пациентов с билиарным сладжем. Изучаемые препараты УДХК при проведении инфракрасной спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии продемонстрировали очень высокую степень сходства — более 99%. Полученные данные говорят о практически идентичной фармацевтической эквивалентности всех препаратов, описываемых в настоящей статье. Если эти препараты продемонстрировали полную фармацевтическую эквивалентность, то это предполагает их фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность. Проводится подробный анализ излагаемых результатов исследования с участием интерниста, правоведа и специалиста по фармацевтической химии.

Ключевые слова: дженерики, фармацевтическая эквивалентность, фармакокинетическая эквивалентность, терапевтическая эквивалентность, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Сухих А.С., Грачева Т.Ю., Краснов К.А. О «различиях» дженериков урсодезоксихолевой кислоты на отечественном рынке. РМЖ. 2019;1(1):21–25.

ABSTRACT

About the «differences» of ursodeoxycholic acid generics in the domestic market

E. Yu. Plotnikova, A.S. Sukhikh, T. Yu. Gracheva, K.A. Krasnov

Kemerovo State Medical University

The article deals with the issues of different equivalence types of generic drugs and with the evidence of the original and generic product therapeutic effectiveness as well. The authors compared several currently existing definitions of «therapeutic equivalence». This article lists the qualitative generic features.

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is one of the drugs that demonstrate adequate quality in generic forms. This bile acid is found in bear bile in large amounts, as well as in human bile in small amounts. UDCA production and market, drug substance pharmacokinetics and pharmacodynamics issues, the study results on the UDCA effectiveness and safety in patients with biliary sludge are described by the authors. The studied UDCA preparations showed a very high similarity of more than 99% during infrared spectrography and high-performance liquid chromatography. The data obtained indicated almost identical pharmaceutical equivalence of all the drugs described in this article. These drugs have demonstrated full pharmaceutical equivalence, thus, this implies their pharmacokinetic and therapeutic equivalence. A detailed analysis of the study results was carried out with the participation of an internist, a lawyer and a specialist in pharmaceutical chemistry.

Keywords: generics, pharmaceutical equivalence, pharmacokinetic equivalence, therapeutic equivalence, ursodesoxycholic acid.

For citation: Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S., Gracheva T.Yu., Krasnov K.A. About the «differences» of ursodeoxycholic acid generics in the domestic market. RMJ. 2019;1(1):21–25.

ВВЕДЕНИЕ

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» вводит понятие воспроизведенного лекарственного средства, однако входит в некоторое противоречие с документами других стран. В соответствии с этим законом при проведении процедуры экспертизы воспроизведенных лекарственных средств должна быть представлена информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специа-

лизированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и/или терапевтической эквивалентности. Если говорить об исследованиях терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, то под этим термином понимается достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению [1].

Что же такое «терапевтическая эквивалентность»? По определению ВОЗ, «два лекарственных препарата являются терапевтически эквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны или являются фармацевтически альтернативными и после их применения в одной молярной дозе их эффективность и безопасность являются по существу одинаковыми, когда они применяются одним путем при условиях, описанных в инструкции» [2]. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) практически дублирует определение ВОЗ: «Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность уже установлены» [3].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) определяет, что «терапевтически эквивалентными лекарственные препараты могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам в соответствии с указаниями на этикетке» [4]. То есть в отличие от ВОЗ FDA рассматривает в качестве терапевтических эквивалентов только фармацевтически эквивалентные препараты. Таким образом, с точки зрения FDA капсулы и таблетки, например, даже в одной дозе не будут терапевтически эквивалентны. Более того, FDA после общего определения довольно конкретно описывает все условия терапевтической эквивалентности:

1. Лекарственные препараты должны быть разрешены к применению как эффективные и безопасные.
2. Препараты должны являться фармацевтически эквивалентными.
3. Препараты должны являться биоэквивалентными, т. е. должны соблюдаться условия:
 - для них не известны существующие или отсутствуют потенциальные проблемы с биоэквивалентностью, и они отвечают требованиям соответствующего стандарта при проведении испытаний *in vitro*, или
 - для них известны существующие или возможны потенциальные проблемы с биоэквивалентностью, но было показано, что они соответствуют требованиям подходящего стандарта биоэквивалентности.
4. Препараты должны иметь надлежащую инструкцию.
5. Препараты должны производиться в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP).

Как доказываются терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и дженерического продуктов? Для этого необходимо проведение специально спланированных рандомизированных клинических исследований с соблюдением всех основных условий Качественной/надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) — сравнительных, слепых, многоцентровых, контролируемых независимой организацией по проведению клинических исследований [5]. В федеральный закон США о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах с 1962 г. введена поправка Kefauver — Harris, согласно которой обязательны статистическое обоснование характеристик протокола клинических исследований

и оценка результатов с использованием методов биостатистики. Большинство российских специалистов, признавая изложенные выше факты, делают вывод о необходимости проведения прямых сравнительных исследований по изучению терапевтической эквивалентности с теми дженериками, которые уже зарегистрированы и чаще всего назначаются в клинике. Отделом профилактической фармакологии ФГБУ «ГНИЦ ПМ» предпринята попытка создания реестра клинических контролируемых рандомизированных исследований дженериков, выполненных в России [6, 7].

При отсутствии российского аналога Оранжевой книги FDA косвенными признаками качественного дженерика являются следующие [8]:

- препарат производится в соответствии со стандартом GMP;
- препарат зарегистрирован в странах с развитой контрольно-разрешительной системой, к которым относятся страны — члены PIC (Конвенции о фармацевтических инспекциях) и PIC/S (Схемы сотрудничества фармацевтических инспекций): страны Евросоюза, США (FDA), Япония, Канада, Австралия, Сингапур;
- компания-производитель предоставляет данные фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности препарата оригинальному препарату;
- с препаратом проведены ограниченные, но грамотно спланированные клинические испытания, подтверждающие его терапевтическую эквивалентность.

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА

Одним из препаратов, который демонстрирует достойное качество дженерических форм, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Эта желчная кислота содержится в больших количествах в медвежьей желчи и в небольших количествах в желчи человека.

Производство урсодезоксихолевой кислоты

В 1954 г. в Японии был разработан низкочастотный метод синтеза УДХК, в 1957 г. компания-производитель представила УДХК на фармацевтический рынок в виде холеретического препарата под торговым названием Urso. Терапевтический спектр ее применения расширялся с каждым годом: вначале УДХК применяли как холеретический препарат, после чего было установлено, что эта кислота способна растворять холестериновые желчные камни, а недавно обнаружены гепатопротективные, в частности иммунологические, свойства препарата. Еще одним преимуществом препаратов УДХК является хороший профиль безопасности [9].

Классификация УДХК, в зависимости от способа ее получения, включает синтетическую УДХК и экстракционную УДХК. Для промышленного синтеза УДХК требуется использование соответствующего исходного материала (например, желчи крупного рогатого скота), а также применение регио- и энантиоселективных ферментов для ее дериватизации. Большинство стратегий синтеза начинаются с холевой кислоты или хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК) [10].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся в гепатоцитах и кишечнике. В отличие от своих предшественников — первичных и вторич-

ных желчных кислот — она является гидрофильной. В норме ее содержание в общем пуле желчных кислот не превышает 5%. Дополнительное введение УДХК дозозависимо повышает ее уровень до 30–48%. Способность вытеснять из энтерогепатической циркуляции токсичные первичные и вторичные желчные кислоты путем конкурентного ингибирования их кишечного всасывания — один из ее гепатопротективных эффектов [11]. Механизм действия УДХК является многофакторным [12].

Несмотря на хорошее всасывание УДХК в кишечнике, ее уровень в плазме остается сравнительно низким из-за быстрого печеночного клиренса: 50–75% поступающей в организм УДХК подвергаются «эффекту первого прохождения» через печень, однако концентрация УДХК в плазме не является существенным показателем ее биодоступности, поскольку терапевтическая эффективность препарата при заболеваниях печени и желчевыводящих путей зависит от концентрации желчи в энтерогепатической системе [13].

Рынок урсодезоксихолевой кислоты

В разных регионах мира продажи УДХК растут, увеличивается количество компаний-производителей в разных странах. В последние несколько лет мировой рынок УДХК стабильно развивается со средним темпом роста 10,5%. Доля синтетической УДХК в 2017 г. составила около 73,4%, а доля экстракционной УДХК — около 26,57%. Азиатско-Тихоокеанский регион является крупнейшим потребителем УДХК в мире с долей рынка в 2017 г. почти 47%. В Китае сегодня располагаются основные производства субстанции УДХК, предназначенной для экспорта. Япония и Южная Корея являются основными странами-потребителями. В каталоге лекарств Medindia Индии в настоящее время перечислены 53 дженерика от 27 производителей УДХК. Европа является вторым по величине производителем и потребителем УДХК с долей производства 26,6%, а продаж — более 41% в 2017 г. Сегодня на европейский рынок около 20 фармкомпаний поставляют УДХК в различных формах выпуска [14]. В FDA представлены более 20 форм (таблеток и капсул) УДХК от 13 производителей [15]. В течение следующих 5 лет, по расчетам специалистов, рынок сбыта УДХК будет регистрировать ежегодный рост 10,4% [16]. В России сегодня зарегистрировано около 20 компаний — производителей УДХК, производящих разные формы препарата: таблетки, капсулы и суспензию.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Препарат Урдокса зарегистрирован на отечественном рынке в 2009 г. Производством препарата занималась фармкомпания ЗАО «Фармпроект», субстанция, применяемая для производства Урдоксы, приобреталась в Италии у компании «ИЧЕ С.П.А.». Исследование биоэквивалентности Урдоксы относительно референтного препарата было проведено в ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России в 2008 г. Сводные графики окончательных результатов этого исследования представлены на рисунке 1.

В.И. Симаненков и соавт. в 2010 г. провели исследование терапевтического эффекта препарата Урдокса [17]. В исследование включили 40 больных в возрасте от 20 до 60 лет с верифицированным диагнозом «дискинезия желчевыводящих путей» и наличием билиарного сладжа.

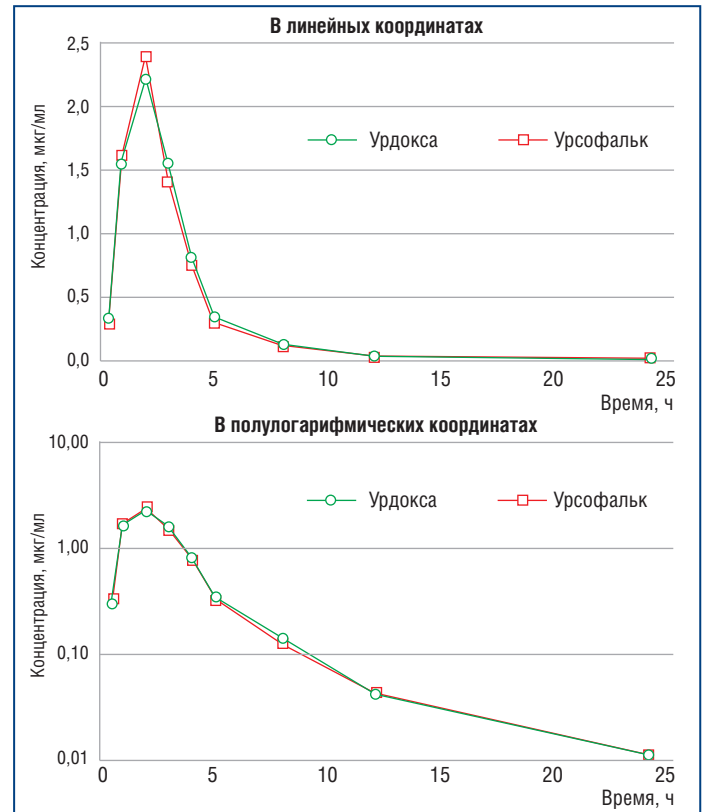


Рис. 1. Графики биоэквивалентности препаратов урсодезоксихолевой кислоты

Урдокса®

Комплексное лечение патологии гепатобилиарной системы

под ключ

НОВИНКА
УРДОКСА® 500

- клинически подтвержденная эффективность и безопасность¹
- биоэквивалентен референтному препарату УДХК²
- оптимальное соотношение «цена/качество»

Субстанция УДХК ИСЕ (Италия)

¹ Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е., Павлова Е.Е. "Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты", РМЖ, "Медицинское обозрение" №3 от 10.05.2018 стр. 45–52.
² Симаненков В.И., Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. "Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты (препарата "Урдокса") при дискинезиях желчевыводящих путей", "Гастроэнтерология Санкт-Петербурга" №2–3, 2010 г., стр.23–26. ЛСР–001873/09, ЛП–005024.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

В течение 4 нед. пациенты получали 500 мг/сут (2 капсулы по 250 мг) препарата Урдокса, всю дозу препарата пациенты принимали на ночь, с рекомендацией запивать достаточным количеством воды. Курсовая терапия Урдоксой приводила к редукции болевого синдрома и исчезновению пальпаторной болезненности в зоне проекции желчного пузыря, уменьшению выраженности основных проявлений диспепсического синдрома. Тонус желчного пузыря на фоне терапии Урдоксой существенно не менялся. У абсолютного большинства пациентов суточная доза Урдоксы 500 мг оказалась достаточной для устранения билиарного сладжа. Отмечалась хорошая переносимость исследуемого препарата.

О.Н. Минушкин и соавт. (2012) изучали эффективность и безопасность применения препарата Урдокса. Было проведено обследование 20 пациентов (средний возраст $49,9 \pm 8,9$ года) с наличием различных сонографических вариантов билиарного сладжа, сохраняющегося более 3 мес. Билиарному сладжу в 10% случаев сопутствовал хронический бескаменный холецистит. В 20% случаев билиарный сладж сочетался с хроническим панкреатитом, в 15% случаев — с хроническим стеатогепатитом. Препарат Урдокса назначался в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки однократно через час после ужина в течение месяца. Лечение препаратом Урдокса в дозе 15 мг/кг в течение месяца способствовало эффективной элиминации билиарного сладжа у 65% (13) пациентов и выраженной положительной динамике у 15% (3), привело к регрессу клинических и сонографических проявлений билиарной дисфункции. Отмечены очень хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций [18].

Еще несколько исследований по изучению препарата Урдокса были проведены в различных отечественных центрах. Их результаты позволили авторам сделать заключение о терапевтической эквивалентности различных препаратов УДХК в лечении билиарного сладжа [19–21].

В ЦНИЛ Кемеровского государственного медицинского университета были проведены исследования фармацевтической эквивалентности ряда препаратов УДХК разных производителей, в т. ч. Урдоксы. Были проанализированы инфракрасные (ИК) спектры трех препаратов, содержащих действующее вещество УДХК: Урсофальк, Урдокса и Дженирик № 1 в капсулированной форме. Урсофальк является референтным препаратом в России, т. к. оригинальный препарат недоступен. Содержимое капсул измельчали в агатовой ступке. Аналит навеской 2 мг перетирали

с 200 мг бромида калия и изготавливали диск методом прессования. В работе использовали однолучевую интерференционный (с обратным преобразованием Фурье) ИК-спектрометр ФСМ-1202 («Инфраспек», Россия). Параметры записи спектров: диапазон длин волн $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$, разрешение 4 см^{-1} , циклическая запись с количеством сканов 25. Фоновый спектр (воздух) получали непосредственно перед записью каждого спектра испытуемого образца. Управление прибором и обработку спектров осуществляли с использованием программы Fspes (версия 4.0.0.2 для Windows®, ООО «Мониторинг», Россия). ИК-спектры изучаемых препаратов представлены на рисунке 2.

Все исследованные нами образцы имели **идентичные** инфракрасные спектры. Как показано на рисунке 2, все спектры характеризуются интенсивной полосой поглощения, что может соответствовать валентным колебаниям карбоксил-карбонильной структуры ($1200\text{--}1250\text{ см}^{-1}$), (1717 см^{-1}), и сложноэфирным группировкам, в т. ч. углеводных фрагментов ($1074\text{--}1095\text{ см}^{-1}$). Все эти полосы имеют высокую степень интенсивности. Для твердых лекарственных форм с УДХК реперными полосами поглощения можно считать полосы поглощения: 1715 см^{-1} , 1455 см^{-1} , 1379 см^{-1} , 1249 см^{-1} , 1097 и 1082 см^{-1} , 1047 см^{-1} , 602 см^{-1} , 857 см^{-1} , 609 см^{-1} . Признаком, отличающим спектр препарата УДХК от других близких по строению соединений, может служить отсутствие четко выраженных полос поглощения в области от 1500 до 1600 см^{-1} .

Для более точного и глубокого анализа фармацевтической эквивалентности мы применили метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для изучения описываемых препаратов и субстанций, которые используются для производства препаратов УДХК. Препаратную и аналитическую ВЭЖХ осуществляли на жидкостном хроматографе Prominence, Shimadzu LC-20 (Япония) с рефрактометрическим детектированием RID-20A. Использовали хроматографическую колонку размером $250 \times 4,6\text{ мм}$ Kromasil C18, с размером частиц сорбента 5 мкм, подвижной фазой являлась 0,1% уксусная кислота/MeOH (30:70, об./об.), скорость потока равнялась 0,8 мл/мин. Температура детектора и колонки поддерживалась на уровне $40\text{ }^\circ\text{C}$. Объем петли 20 мкл. Растворители и реактивы, использованные в работе, произведены Sigma квалификации для ВЭЖХ-анализа, вода деионизированная. Хроматографический анализ образцов субстанций и препаратов выполнен в соответствии с рекомендациями А. Peerliwa и соавт. [22]. Линейность УДХК оценива-

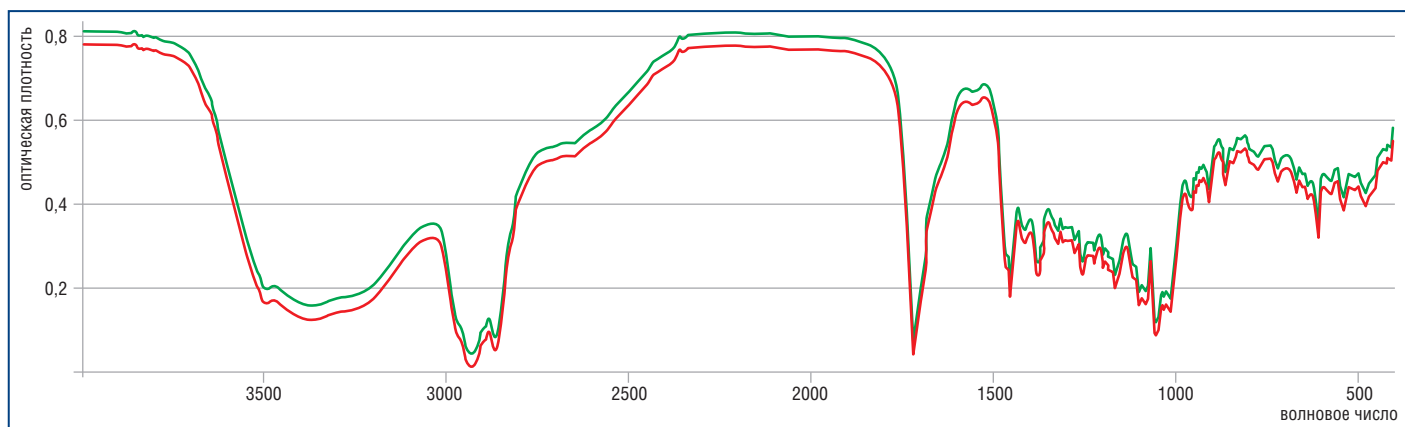


Рис. 2. ИК-спектры образцов препаратов урсодезоксихолевой кислоты в диапазоне $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ (Урсофальк — красная линия, Урдокса — зеленая линия)

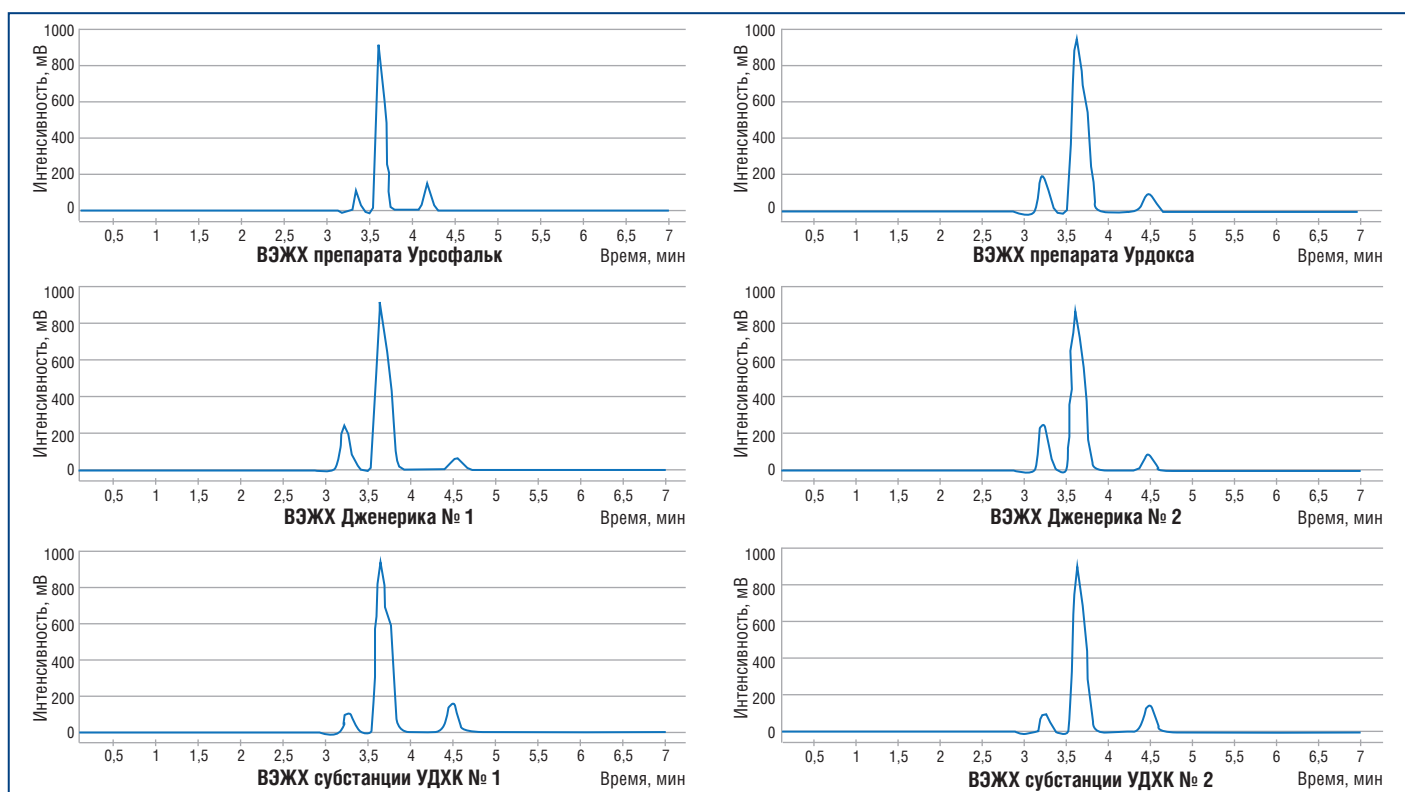


Рис. 3. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)

ли по уровням концентрации от 5 до 150% концентрации аналита (25, 50, 100, 150, 200, 250, 500 и 750 г/мл) и от 0 до 600% — концентрации соответствующего сопутствующего вещества (0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, и 3,0 г/мл). Линейность была основана на факторе ответа, рассчитанного по сумме отношений площадей соответствующих пиков. Площадь пика и концентрацию конкретного компонента вычисляли методом наименьших квадратов. Линейность анализа оценивалась по результатам воспроизведения, полученным в течение трех последовательных дней. Результаты анализа приведены на рисунке 3.

При времени удерживания $3,275 \pm 0,001$ мин элюируется ХДХК. Все образцы характеризуются наличием основного заявляемого вещества — УДХК. Выход УДХК в указанных хроматографических условиях составил $3,610 \pm 0,002\%$, для образца Дженерик № 2 — 3,6%. При времени удерживания $3,275 \pm 0,001$ мин элюируется ХДХК. Для образца субстанции № 2 данный показатель составил 0,711%, УДХК субстанции № 1 — 0,6904%. В препаратах Урдокса, Дженерик № 1, Дженерик № 2 и Урсофальк содержание данного компонента составило 1,13, 1,57, 1,83 и 1,25% соответственно. Исходя из большего содержания данных компонентов в препаратах, чем в активной субстанции, следует предположить влияние компонентов вспомогательных веществ препаратов.

Содержание ХДХК при времени элюции $4,32 \pm 0,02$ мин для образца субстанции № 1 составило 1,37%, для субстанции № 2 — 1,35%, для препаратов Дженерик № 1, Урдокса, Дженерик № 2 и Урсофальк — 0,68, 0,86, 0,829 и 0,69% соответственно. Различия по примеси (ХДХК) во всех образцах наблюдались в пределах 1–2%. Все изученные образцы обладали уникальными количественными величинами сопутствующих веществ, что не является отклонением от требований нормативно-технической документации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучаемые препараты УДХК — Урсофальк (референтный) и Урдокса при исследовании методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ продемонстрировали очень высокую степень сходства — более 99%. Полученные нами данные говорят о практически идентичной фармацевтической эквивалентности всех препаратов, описываемых в настоящей статье. Если эти препараты продемонстрировали полную фармацевтическую эквивалентность, то это соответственно предполагает их фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность.

Сегодня производством Урдоксы занимается современное фармацевтическое предприятие АО ФП «Оболenskoe», оснащенное оборудованием, соответствующим стандарту GMP и GAMP (Good Automated Manufacturing Practice — Надлежащая автоматизированная производственная практика). Препарат имеет хорошую доказательную историю по различным видам эквивалентности, а также привлекательную фармакоэкономическую позицию. Урдокса является достойным продуктом УДХК, который производится на отечественном фармацевтическом рынке.

Литература

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ. (Электронный ресурс). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 20.02.2019) [Federal Law «On Circulation of Medicinal Products» dated April 12, 2010 N 61-FZ (Electronic resource). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (access date 02.20.2019) (in Russ.)].
2. Федеральный закон от 22 февраля 2017 г. № 22-ФЗ «О внесении изменения в Федеральный закон «О промышленной безопасности опасных производственных объектов» (последняя редакция). (Электронный ресурс). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_213159/ (дата обращения: 20.02.2019). [Federal Law «On Amendments to the Federal Law «On Industrial Safety of Hazardous Production Facilities» dated February 22, 2017 No. 22-FL (last revised) (Electronic resource). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_213159/ (access date 20.02.2019) (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Фармакотерапия

Тактика фармакотерапии аллергических заболеваний

- Достижение максимального эффекта с помощью минимальных доз препаратов
- Использование оптимальных комбинаций препаратов
- Преимущество терапии

Аллергический ринит

Алгоритм терапии аллергического ринита (АР)



Симптом	Пероральные H ₁ -антигистаминные	Эндонозальные H ₁ -антигистаминные	Эндонозальные стероиды	Местные деконгестанты	Ипратропиум бромид	Назальные кромоны
Ринорея	++	++	+++	0	++	+
Чиханье	++	++	+++	0	0	+
Зуд в носу	++	++	+++	0	0	+
Заложенность носа	+	+	+++	++++	0	+
Глазные симптомы	++	0	+++	0	0	0

- Эффективность как антилейкотриеновых (монтелукаст), так и антигистаминных препаратов – эбастин (**ЭСПА-БАСТИН®**), цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин – подтверждена в многочисленных исследованиях (уровень доказательности А) [1].
- Интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС) в наибольшей степени улучшают качество жизни при аллергическом рините (уровень доказательности А) [2]. Метаанализ 84 плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности инГКС за 1996–2009 гг. показал, что оптимальный индекс эффективности/безопасности имеет мометазона фураат [3].
- Антигистаминные препараты при лечении аллергического ринита по эффективности сопоставимы с антилейкотриеновыми препаратами, но усиливают эффект друг друга в комбинации [4–6].

1. Аллергический ринит. Федеральные клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. [Allergic rhinitis. Federal clinical guidelines. M.: Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2018 (in Russ.).]
 2. Santos C.B., Pratt E.L., Hanks C. et al. Allergic rhinitis and its effect on sleep, fatigue, and daytime somnolence. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:579–586.
 3. Schafer T., Schnoor M., Wagenmann M. et al. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Rhinology. 2011;49(3):272–280.
 4. Grainger J., Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Clin. Otolaryngol. 2006;31:360–367.
 5. Rodrigo G.H., Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:779–786.
 6. Canonica G.W., Tarantini F., Compalati E., Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Allergy. 2007;62:359–366.
 7. Horiguchi T., Tachikawa S., Kasahara J. et al. Влияние эбастина на концентрации катионного белка зозинофилов в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой. Медицинский совет. 2013;38–42. [Horiguchi T., Tachikawa S., Kasahara J. et al. The effect of Ebastine on serum cationic protein concentrations in serum in patients with bronchial asthma. Medical advice. 2013;38–42 (in Russ.).]

Воздействие на естественное развитие болезни

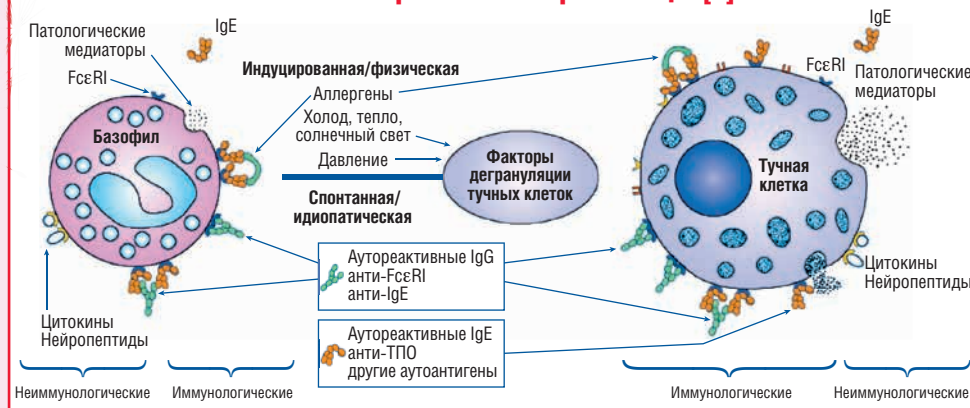
- Аллерген-специфическая иммунотерапия
- Биологические препараты (анти-IgE, анти-IL-5 и др.)

Элиминационные мероприятия

Крапивница

Ключевой момент в патогенезе хронической крапивницы – дегрануляция тучной клетки, поэтому первую линию терапии представляют антигистаминные препараты – блокаторы гистаминовых рецепторов 1-го типа (H_1 -АГП) II поколения (препараты I поколения не рекомендованы к применению).

Патогенез хронической крапивницы [1]



□ Эбастин (**ЭСПА-БАСТИН**) – единственный препарат, имеющий 2 разрешенные дозировки (10 и 20 мг).

□ В исследованиях была показана высокая эффективность применения эбастина при крапивнице:

– острая крапивница: скорость достижения контроля над симптомами увеличивается при повышении дозировки с 10 до 20 мг; по эффективности эбастин 20 мг сопоставим с левоцетиризином 5 мг, но имеет преимущества перед ним по переносимости [3];

– хроническая спонтанная крапивница: эффективность сопоставима при суточной дозе эбастина 20 мг, цетиризина 10 мг, фексофенадина 180 мг, биластина 20 мг, дезлоратадина 5 мг [4];

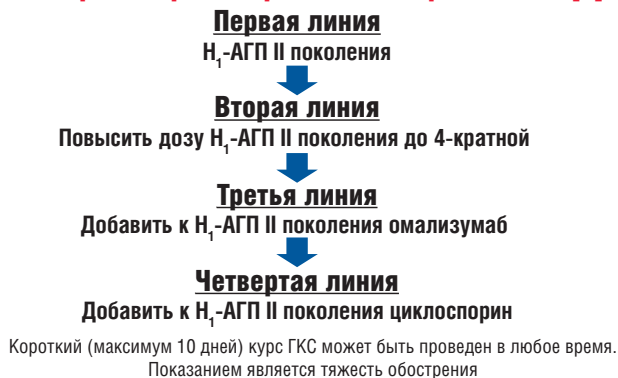
– холодовая крапивница: достижение высокой эффективности эбастина 20 мг в течение 7 дней [5];

– дермографическая крапивница: эффективно однократное назначение 20 мг [5].

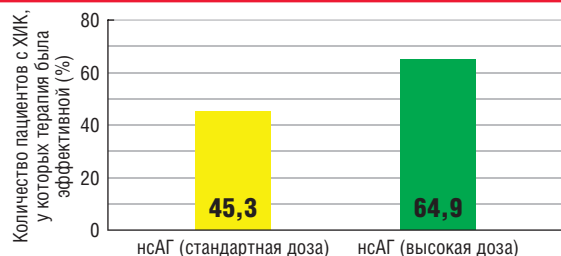
□ Длительность действия: подавление кожной реактивности сохраняется в течение 4 дней после прекращения лечения, что обеспечивает очень важное условие терапии крапивницы – непрерывность достигнутого эффекта даже при случайном пропуске приема препарата [6].

□ Безопасность: увеличение дозы эбастина до 5-кратной при хронической спонтанной крапивнице не вызвало значимых седативных и когнитивных нарушений, а также клинически значимого удлинения интервала QT [7].

Алгоритм терапии хронической крапивницы [2]



Эффективность антигистаминных препаратов в лечении крапивницы [8]



1. Beck L.A., Bernstein J.A., Maurer M.A. Review of International Recommendations for the Diagnosis and Management of Chronic Urticaria. Acta Derm Venereol. 2017;89(2):149–158.
2. Крапивница. Федеральные клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. [Urticaria. Federal clinical guidelines. M.: Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2018 (in Russ.).]
3. Goyal V., Gupta A., Gupta O. et al. Comparative efficacy and safety of ebastine 20 mg, ebastine 10 mg and levocetirizine 5 mg in acute urticaria. J Clin Diagn Res. 2017;11(3):WC06–WC09.
4. Sanchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal. J Invest Allergol Clin Immunol. 2016;26(3):177–1785.

5. Magerl M., Schmolke J., Siebenhaar F. et al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. Allergy 2007;62:1465–1468.
6. Плиева К.Т., Мельниченко О.О., Невозинская З.А. и др. Возможности контроля кожных аллергических реакций. Аллергология и иммунология 2016;1:18–20 [Plieva K.T., Melnichenko O.O., Nevozhinskaya Z.A. and other. Control possibilities of allergic skin reactions. Allergology and Immunology. 2016;1:18–20 (in Russ.).]
7. Godse K.V. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses. Indian J Dermatol. 2011;56(5):597–598.
8. Weller K., Viehmann K., Bräutigam M. et al. Management of chronic spontaneous urticaria in real life – in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(1):43–50.

Примечание: FcεRI – высокоаффинные рецепторы для IgE (high-affinity IgE receptor); ТПО – тиреопероксидаза; H_1 -АГП – антигистаминные препараты – блокаторы гистаминовых рецепторов 1-го типа; ГКС – глюкокортикостероиды; ХИК – хроническая идиопатическая крапивница; нСАГ – неседативные антигистаминные препараты.

Материал подготовлен профессором Э.Б. Белан (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России)



Сделано в Германии

Гипокалиемия

Д.м.н. В.С. Лукьянчиков

ООО «Хема-медика», Москва

РЕЗЮМЕ

Гипокалиемия — наиболее частая форма электролитного дисбаланса. Статья содержит этиологическую и патогенетическую классификацию гипокалиемии, которая включает более 20 номинаций и отражает широкий спектр состояний, сопровождаемых уменьшением уровня калия в крови до 3,5 ммоль/л и ниже. Значительная часть этиопатогенетических вариантов гипокалиемии рассмотрена подробно с точки зрения причин и механизмов ее развития. Особое внимание уделено ятрогенной гипокалиемии, которая является осложнением интенсивной терапии, а также гипокалиемии на фоне относительно редких состояний и заболеваний, малоизвестных практикующим врачам. Основная часть статьи отведена дефинициям синдрома гипокалиемии и его клинической и лабораторной диагностике. Показаны исключительная вариативность и неспецифический характер клинических проявлений этого синдрома, имитирующего разнообразную, как правило, острую патологию, что затрудняет, а фактически делает невозможной клиническую диагностику гипокалиемии. При этом верификация синдрома гипокалиемии с помощью определения уровня калия в крови также связана с рядом объективных и субъективных ограничений и затруднений. Уточнены приемы, средства и методы преодоления диагностических трудностей. Предложена схема-алгоритм диагностики основных разновидностей гипокалиемии. Проанализированы риски, сопровождающие диетическую и медикаментозную коррекцию гипокалиемии. Обсуждаются безопасные подходы к ее устранению.

Ключевые слова: гипокалиемия, осложнения интенсивной терапии, инфузионная терапия, электролитный дисбаланс, альдостеронизм, артериальная гипертензия, патология почечных канальцев, аритмия, сердечная недостаточность, почечная недостаточность.

Для цитирования: Лукьянчиков В.С. Гипокалиемия. РМЖ. 2019;1(1):28–32.

ABSTRACT

Hypokalemia

V.S. Lukianchikov

Xema-Medica LLC, Moscow

Hypokalemia is the most common form of electrolyte imbalance. The article contains the etiological and pathogenetic hypokalemia classification, which includes more than 20 categories and reflects a wide range of conditions, accompanied by a decrease in the level of potassium in the blood to 3.5 mmol/l and below. A significant part of the hypokalemia etiopathogenetic variants is considered in detail in terms of causes and mechanisms of its development. Particular attention is paid to iatrogenic hypokalemia, which is an intensive therapy complication, as well as hypokalemia in the setting of relatively rare conditions and diseases, little known to practitioners. The main part of the article is devoted to the definitions of hypokalemia syndrome and its clinical and laboratory diagnosis. The article also shows exceptional variability and nonspecific nature of syndrome clinical manifestations, simulating a variety, usually acute pathology, which in fact makes it almost impossible to diagnose hypokalemia clinically. At the same time, hypokalemia syndrome verification by the level of potassium in the blood is also associated with a number of objective and subjective limitations and difficulties. Methods, means, and ways to overcome diagnostic difficulties are specified. A scheme-algorithm for the main hypokalemia types diagnosis is proposed. The risks accompanying dietary and medical correction of hypokalemia are analyzed. Safe approaches to hypokalemia elimination are discussed.

Keywords: hypokalemia, intensive care complications, infusion therapy, electrolyte imbalance, aldosteronism, arterial hypertension, renal tubular pathology, arrhythmia, heart failure, kidney failure.

For citation: Lukianchikov V.S. Hypokalemia. RMJ. 2019;1(1):28–32.

ДЕФИНИЦИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКАЛИЕМИИ

Гипокалиемия — одна из самых частых форм электролитного дисбаланса, сопровождающаяся многочисленными тяжелыми органическими и системными нарушениями, нередко угрожающими жизни пациента.

Гомеостаз воды и электролитов, прежде всего ионов натрия и калия (Na^+ и K^+), является основой динамического равновесия физико-химических свойств трех биологических пространств: сосудистого, межклеточного и внутриклеточного. Главным из этих пространств, в т. ч. по объему, считается внутриклеточное, состояние которого зависит в основном от содержания иона K^+ в организме, его концентрации в биологических жидкостях, а также от транспорта

иона K^+ между ними. Как известно, K^+ — преимущественно внутриклеточный ион. Более 80% ионов K^+ находится в клетках, где его концентрация, в зависимости от вида клеток и ситуации, составляет 75–155 ммоль/л. Основными показателями оценки гомеостаза K^+ являются его уровень в сыворотке или плазме крови (норма 3,6–5,4 ммоль/л) и экскреция с мочой (норма 20–30 ммоль/л).

Гомеостаз K^+ — жизненно важная часть внутренней среды, т. к. ион K^+ регулирует функцию и морфологию практически всех систем, органов и тканей. Частым и опасным нарушением гомеостаза K^+ является гипокалиемия — снижение уровня K^+ в крови до 3,5 ммоль/л и ниже. Многообразие причин и механизмов развития гипокалиемии иллюстрирует представленная классификация.

Причины и механизмы развития гипокалиемии

1. Повышенное перемещение K^+ из внеклеточного пространства в клетки:
 - 1) метаболический и дыхательный алкалоз;
 - 2) катехоламинсекретирующие опухоли;
 - 3) ятрогенная или эндогенная гиперинсулинемия;
 - 4) массивное введение или эндогенный избыток агонистов β_2 -адренорецепторов (адреналин, норадреналин, допамин, добутамин);
 - 5) лечение мегалобластной анемии препаратами фолиевой кислоты и витамина B_{12} ;
 - 6) тиреотоксическая проксимальная миоплегия;
 - 7) семейный периодический гипокалиемический паралич (СПГП).
2. Нарушение гормональной регуляции водно-электролитного обмена:
 - 1) первичный альдостеронизм;
 - 2) вторичный альдостеронизм (первично-сморщенная или вторично-сморщенная почка, нефротический синдром, реноваскулярная гипертония, ренинсекретирующая опухоль, цирроз печени, хроническая сердечная недостаточность);
 - 3) транзиторный альдостеронизм у беременных (синдром Геллера);
 - 4) болезнь Иценко — Кушинга, синдром Кушинга, синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ), врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) с дефицитом 11-гидроксилазы или 17-гидроксилазы.
3. Усиленная потеря калия вследствие нарушения функции почечных канальцев:
 - 1) почечный канальцевый ацидоз;
 - 2) синдром Барттера;
 - 3) синдром Гительмана;
 - 4) синдром Лиддла;
 - 5) гипомагниемия.
4. Функциональная и ятрогенная гипокалиемия:
 - 1) применение диуретиков, токолитиков, бронхолитиков, кофеина, пенициллинов, гентамицина, амфотерицина В; кортикостероидов; препаратов лакрицы, некоторых растительных слабительных, жевание табака;
 - 2) длительная рвота или диарея;
 - 3) продолжительное использование назогастрального зонда или наличие желудочно-кишечных свищей;
 - 4) несахарный диабет;
 - 5) недостаточное поступление калия с пищей;
 - 6) избыточное поступление натрия с пищей или в виде инфузии;
 - 7) миелогенный моноцитарный или лимфобластный лейкоз;
 - 8) геофагия (поедание глины, земли, золы, грязи).

Отмечая многообразие этиологических и патогенетических форм гипокалиемии, врач обязан помнить, что гипокалиемия бывает ятрогенной, сопровождая применение многих лекарственных препаратов, особенно при интенсивной терапии. Так, гипокалиемия нередко возникает при инсулинотерапии, в особенности при инфузии «поляризующих» растворов, вследствие усиления транспорта K^+ в клетки. В этих случаях гипокалиемия редко распознается, т. к. имитирует или сопровождает гипогликемический синдром, проявления которого отчасти совпадают с симптомами гипокалиемии.

Часто осложняется гипокалиемией эндогенный гиперинсулинизм при инсулиноме и других апудомах, тогда как гипокалиемия, сопровождающая феохромоцитому или параганглиому, не бывает выраженной и практического значения не имеет.

Лечение мегалобластной анемии витаминами B_9 и B_{12} сопровождается ускоренной пролиферацией и быстрым созреванием клеток эритропоэза, которые усиленно поглощают калий, что вызывает гипокалиемию [1].

Гипокалиемия, гипокальциемия и дисфункция моторных нейронов спинного мозга — причины периодической или стойкой проксимальной миоплегии при тиреотоксикозе, хотя патогенез гипокалиемии при данном состоянии не совсем понятен. Предполагается дефицит Na^+K^+ -АТФазы с нарушением трансмембранного транспорта ионов [2].

СПГП, или периодическая миоплегия Вестфала, является доминантно наследуемой патологией клеточных мембран мышечных волокон с нарушением транспорта калия [2, 3]. При данном заболевании патогенез гипокалиемии также нуждается в уточнении, поскольку возникающие, как правило, ночью приступы миоплегии у больных СПГП обычно сопровождаются гипокалиемией, хотя у некоторых больных она может отсутствовать.

Самым частым вариантом гипокалиемии вследствие нарушения гормональной регуляции обмена K^+ является альдостеронизм. Этиология, патогенез и диагностика первичного альдостеронизма и коморбидных форм альдостеронизма рассмотрены во многих публикациях [3–6].

Потеря K^+ с мочой и гипокалиемия сопровождают почечный канальцевый ацидоз (ПКА) и ряд эпонимических синдромов с наследственным или спорадическим дефектом реабсорбции Ca^{2+} , Mg^{2+} , бикарбоната и K^+ в дистальных (ПКА 1-го типа) или проксимальных (ПКА 2-го типа) почечных канальцах, а также вследствие сочетания этих дефектов (ПКА 3-го типа) [6]. Здесь нужно упомянуть о ятрогенном синдроме Барттера, когда стойкое нарушение функции почечных канальцев обусловлено токсической нефропатией либо длительным применением диуретиков [6].

Известно, что диуретики, за исключением калийсберегающих, так же как и осмотический диурез, например при декомпенсации сахарного диабета, могут вызвать гипокалиемию и без формирования вторичного синдрома Барттера, т. е. не в связи с гиперренинемией, а из-за выраженной калиурии.

Самостоятельной причиной гипокалиемии служит гипомагниемия, поскольку при дефиците Mg^+ нарушается реабсорбция K^+ в почечных канальцах. Самыми частыми причинами гипомагниемии, наряду с синдромом Гительмана, являются алкоголизм, сахарный диабет, диарея, диуретики и длительная терапия антибиотиками [3, 5, 6].

Гипокалиемия, осложняющая терапию глюкокортикоидными или минералокортикоидными гормонами, пояснения не требует, так же как патогенез гипокалиемии при несахарном диабете, при котором в почечных канальцах нарушается реабсорбция не только воды, но и электролитов.

Гипокалиемия может развиваться вследствие гастроинтестинальных потерь K^+ при длительной рвоте, продолжительной аспирации содержимого желудка, при наличии кишечного свища или при диарее (в т. ч. при синдроме панкреатической холеры, карциноиде, саркоидозе). Гипокалиемия при указанных состояниях должна быть ожидаемой и не представлять диагностической сложности. Более ред-

кой причиной гипокалиемии является снижение поступления калия с пищей, например при нервной анорексии. Избыток Na^+ в пище или его массивное парентеральное введение могут вызвать гипокалиемию в силу реципрокных отношений между ионами Na^+ и K^+ .

Гипогликемию, иногда возникающую у больных с моноцитарным и миеломоноцитарным лейкозом, связывают с повышенной почечной экскрецией K^+ .

Крайне редкой, в сущности, казуистической причиной гипокалиемии является геофагия, т. е. поедание глины, земли, золы, грязи, что практикуется в некоторых африканских племенах. Такой пикацизм иногда возникает у беременных или при психических расстройствах.

Патофизиология и клинические проявления гипокалиемии

Среди разнообразных симптомов гипокалиемии чаще всего отмечают психоэмоциональную лабильность и неуравновешенность, мышечную слабость и быструю физическую истощаемость, одышку, полиурию, диарею или запор, метеоризм, страбизм, повышенное или низкое артериальное давление, тахикардию или брадикардию, аритмию, боль и судороги в икрах, снижение сухожильных рефлексов и дрожание рук, парестезии, транзиторные парезы и даже параличи конечностей.

Очевидно, что перечисленные и другие жалобы и симптомы, сопровождающие снижение уровня циркулирующего K^+ , неспецифичны, и это дает основание говорить не о клинической картине гипокалиемии, а о многочисленных клинических масках. Самыми частыми фантомами являются кардиальный синдром, психоэмотивные и нейромиопатические синдромы, синдром полиурии-полидипсии, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет.

Практически постоянно гипокалиемия сопровождается нарушением частотных, объемных и других характеристик работы сердца, но прежде всего аритмией, часто тяжелой, вплоть до фибрилляции желудочков. У 15% больных с первичным альдостеронизмом ритмия становится причиной внезапной смерти [7]. Хроническая гипокалиемия и гипокалигистия (снижение содержания K^+ в клетках) вызывают нарушения не только функции, но и морфологии миокарда и кровеносных сосудов, такие как гипокалиемический кардиофиброз и ангиофиброз, аневризмы коронарных сосудов и аорты [7, 8].

Кардиоповреждающее действие дефицита K^+ рано проявляется изменениями на ЭКГ, которую можно использовать как индикатор скрытой гипокалиемии. Постоянными ЭКГ-признаками гипокалиемии являются частые желудочковые экстрасистолы, пролонгация комплекса QRS, снижение сегмента ST, депрессия или инверсия зубца T, выраженный U-зубец.

Наряду с миокардом гипокалиемической дистрофии подвержены скелетные мышцы. Самой тяжелой формой системной гипокалиемической миопатии является рабдомиолиз — асептический некроз скелетных мышц, часто массивный, что особенно характерно для пациентов пожилого возраста [9].

Хроническая гипокалиемия сопровождается функциональным и структурным повреждением центральной, периферической и автономной нервной системы. Дисфункция центральной нервной системы проявляется психоэмотивны-

ми расстройствами: астеническим, тревожно-депрессивным или ипохондрически-сенестопатическим синдромами.

Нарушения соматической нервной системы при гипокалиемии обозначают термином «нейросенсорно-миопатический синдром». Это полиморфные сенсорные нарушения, представленные легкими парестезиями лица и конечностей, либо утратой болевой и тактильной чувствительности, либо, напротив, выраженной гиперестезией. Нейромоторные симптомы коррелируют с глубиной и длительностью гипокалиемии, варьируя от слабости мышц конечностей и низких сухожильных рефлексов до восходящего паралича, включая паралич дыхательных мышц.

Возможно, как отражение сопутствующей легкой гипокалиемии часто у больных с гипокалиемией выявляется «судорожная готовность» (положительные симптомы Хвостека, Шлезингера, Вейса, Труссо), а нередко фиксируются локальные и даже общие судороги. У пожилых гипокалиемическая невропатия проявляется цервикоторакальной или люмбаосакральной плексопатией с парезами и болевым синдромом [9].

Нейровегетативные расстройства протекают в виде симпатоадреналового дисвегетоза — приступов тремора, гипергидроза и гиперемии кожи, спонтанного дермографизма и пилоэрекции. Указанный гипокалиемический дисвегетоз дополняют тахикардия и гипертонические кризы [7].

Обусловленное гипокалиемией функциональное и морфологическое повреждение почек реализуется снижением концентрационной функции, полиурией и кистозно-фиброзной дегенерацией почечной паренхимы [3, 4].

Морфологические изменения в почках при хронической гипокалиемии характеризуются тремя типами нарушений:

1. Тубулоинтерстициальным нефритом, развивающимся в результате прямого деструктивного действия избытка альдостерона и дефицита K^+ , бактериального воспаления (пиелонефрита), аутоиммунного воспаления, индуцированного повреждением почечной ткани.
2. Калийпенической тубулопатией, представляющей специфическое повреждение почечных канальцев, возникающее при усиленной почечной экскреции ионов K^+ .
3. Гипертоническим гломерулосклерозом, рассматриваемым как неспецифическое осложнение злокачественной или длительной артериальной гипертензии любого генеза.

Почечные симптомы альдостеронизма и гипокалиемии могут имитировать несахарный диабет, т. к. гипокалиемия тормозит действие антидиуретического гормона (АДГ), а несахарный диабет, в свою очередь, нередко сопровождается гипокалиемией. Уточнить, какой из синдромов первичный или ведущий, можно *ex juvantibus*, а именно назначив десмопрессин (адиуретин, минирин) и препараты калия. После устранения полиурии-полидипсии и достижения нормокалиемии десмопрессин отменяют, что при истинном несахарном диабете сопровождается рецидивом предшествовавших симптомов.

Гипокалиемия снижает толерантность к углеводам и может стать причиной манифестации сахарного диабета, поскольку при дефиците калия нарушаются секреция инсулина и его действие в тканях [9].

В итоге перечисленные симптомы и синдромы должны настораживать врача в отношении гипокалиемии и служить поводом к проведению лабораторного скрининга.

ДИАГНОСТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ

Как уже отмечено, жалобы и симптомы гипокалиемии непатогномичны, поэтому часто интерпретируются ошибочно. Например, у детей с тубулопатиями и у пожилых людей, склонных к гипокалиемии на почве инволюционной дисфункции почек и кишечника, эти симптомы, как правило, объясняют ситуативными обстоятельствами или возрастной дисфункцией. В подобных случаях решающее значение приобретает информированность и настороженность врача.

Гипокалиемию нужно исключать у всех пациентов с кардиоаритмией, артериальной гипертензией, положительными пробами на «судорожную готовность» (симптомы Хвостека и др.), а также при ЭКГ с частыми желудочковыми экстрасистолами, пролонгацией комплекса QRS, депрессией сегмента ST, низким и уплощенным зубцом T, выраженным зубцом U. Однако все эти признаки неспецифичны, варьируют по форме, тяжести и частоте, а между их выраженностью и степенью гипокалиемии нет корреляции.

К сожалению, столь же проблематична и лабораторная диагностика синдрома гипокалиемии, несмотря на его логичное название по принципу *idem per idem* (обозначение через обозначаемое). Гипокалиемия — это результат лабораторного тестирования уровня калия в сыворотке крови, когда этот уровень составляет 3,5 ммоль/л или ниже. Вместе с тем данный показатель не всегда отражает истинный дефицит K^+ . Есть ряд причин, почему чувствительность теста на определение уровня калия в крови в качестве скрининг-теста не выше 80%, а специфичность еще меньше.

Во-первых, утренняя гипокалиемия может маскироваться ортостатическим подъемом уровня калия, что является физиологической реакцией. Во-вторых, даже недолгое, тем более продолжительное наложение жгута

перед венепункцией, массаж предплечья и традиционное сжимание-разжимание кулака для усиления венозного оттока и наполнения подкожных вен, неизбежно повышают концентрацию калия в венозной крови данной конечности, в связи с чем легкая гипокалиемия нивелируется. В-третьих, больные, страдающие артериальной гипертензией, часто практикуют низкосолевою, обогащенную калием диету, что также маскирует гипокалиемию.

Наряду с ложноотрицательными, возможны и ложноположительные результаты определения K^+ в крови, к примеру псевдогипокалиемия при состояниях с высоким лейкоцитозом. Лейкоциты активно экстрагируют K^+ из плазмы, и его концентрация в исследуемой пробе снижается. Такая же псевдогипокалиемия регистрируется, если проба крови до анализа долго содержалась при комнатной температуре.

Но даже при полном исключении перечисленных факторов, что практически невозможно, чувствительность теста на гипокалиемию не может быть высокой. Так, у 10–30% больных с альдостеронизмом любой природы гипокалиемия носит транзиторный характер, а еще у 10% имеется нормокалиемический альдостеронизм [4, 10]. Что касается малой специфичности, т. е. ложноположительных результатов теста на гипокалиемию, то главной причиной ее служит недавний или продолжающийся прием диуретиков. Известно, что частота гипокалиемии на фоне лечения диуретиками достигает 60%. Но и без диуретиков приблизительно у 5% больных с эссенциальной гипертензией имеется гипокалиемия.

Чтобы повысить информативность теста на определение уровня калия в крови, предложено соблюдать ряд условий:

1. За 4 нед. до исследования сывороточного калия отменяют диуретики и гипотензивные препараты. Если



Рис. 1. Диагностика причины гипокалиемии.

AT-II – ангиотензин II; ВСД – вегетососудистая дистония; ДГЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат

полная отмена гипотензивной терапии невозможна, назначают препараты с относительно малым влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, например верапамил, гидралазин, доксазозин, теразозин.

2. Если пациент придерживается низкосолевой диеты или, напротив, любит соленую пищу, за 3–4 дня до исследования ограничивают потребление поваренной соли до 5–6 г в день.
3. Отбор образцов крови для определения калия в крови производят утром натощак до вставания с постели, при этом необходимо избегать физических нагрузок, длительного наложения жгута и массажа конечности, из которой производят забор крови.
4. Кровь после отбора немедленно центрифугируют, чтобы исключить диффузию калия из эритроцитов или гемолиз.
5. Анализ проводят 3–4 дня подряд, т. к. гипокалиемия может быть эпизодической, а также чтобы исключить случайную лабораторную ошибку.

Схема диагностики причины синдрома гипокалиемии представлена на рисунке 1.

КОРРЕКЦИЯ ГИПОКАЛИЕМИИ

Выше подчеркнута, что уровень калия в биологических средах является одной из важнейших констант организма, стабильность которой обеспечивает мощная многоуровневая система регуляции. Тем не менее гипокалиемия часто осложняет многие распространенные болезни и даже физиологические состояния и процессы, а нередко становится следствием лечебно-диагностических мероприятий.

Применительно к синдрому гипокалиемии трудна не только клиническая и лабораторная диагностика, но и адекватная коррекция, поскольку даже не очень быстрое внутривенное введение калийсодержащих растворов вызывает сильную боль по ходу вены и сопровождается риском флебита. Но главная опасность заключается в том, что инфузия препаратов калия, тем более передозировка с развитием гиперкалиемии, чревата серьезными, опасными для жизни осложнениями. При гиперкалиемии, даже временной, возникшей на фоне инфузии, появляются или усиливаются нарушения нервно-мышечной передачи с парестезиями, нарастающей мышечной слабостью и арефлексией, дисфагией, восходящим параличом и риском острой дыхательной недостаточности, нарушается атриовентрикулярная (AV) проводимость с AV-блокадой, брадикардией, фибрилляцией желудочков и даже асистолией. Индикаторами гиперкалиемии служат ЭКГ-признаки: депрессия сегмента ST, расширение комплекса QRS и его слияние с зубцом T, который становится остроконечным, высоким, иногда двухфазным.

С учетом сказанного внутривенную инфузию калийсодержащих растворов следует рассматривать как процедуру высокого риска и по возможности отдавать предпочтение неинвазивному способу коррекции гипокалиемии, т. е. назначению калия и магния аспаргината внутрь и включению в диету пациента богатых калием продуктов: бобовых, шпината, картофеля, овсяной и гречневой круп, грибов, бананов, орехов, изюма, кураги, томатного и морковного соков.

Если инфузия препаратов калия жизненно необходима, рекомендуется соблюдать следующие правила: 30 мл стандартного 3% раствора хлористого калия (содержит приблизительно 1 г K⁺) развести в 1 л 5% раствора глюкозы, полученный раствор вводить в периферическую вену со скоростью 500 мл/ч (при выраженной гипокалиемии скорость инфузии указанного раствора можно увеличить до 1 л/ч). Инфузию необходимо проводить под мониторингом ЭКГ, частоты дыхательных движений, двигательных функций, уровня калия в сыворотке крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо подчеркнуть, что субклиническая и манифестная гипокалиемия в клинической практике очень распространены, но часто остаются нераспознанными. Причиной серьезных затруднений при распознавании синдрома гипокалиемии служит многообразие ее клинических проявлений, их варибельность и динамичность, в связи с чем гипокалиемия убедительно имитирует различную системную и органную патологию. Трудность диагностики усугубляют относительно низкая чувствительность и недостаточная специфичность теста на определение концентрации калия в крови, хотя этот тест является основным, точнее единственным, методом верификации диагноза гипокалиемии. Врач любой специальности должен постоянно помнить, что гипокалиемия часто бывает ятрогенной, может маскироваться под многие заболевания и клинические ситуации, а также о том, что это нарушение гомеостаза может быть жизнеугрожающим, особенно у пожилых пациентов с кардиологическими заболеваниями [11].

Литература

1. Внутренние болезни. Пер с англ. Ред. Е. Браунвальд и др. М.: Медицина; 1993. [Internal diseases. Translation from English. Ed. E. Braunvald and others. M.: Medicine; 1993 (in Russ.).]
2. Соковец Т.Г., Богданов Э.И. Гипокалиемические миоплегии. Казанский медицинский журнал. 2013;94(6):933–938. [Sokovets T.G., Bogdanov E.I. Hypokalemic myoplegia. Kazan Medical Journal. 2013;94(6):933–938 (in Russ.).]
3. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2. Пер с англ. М.: Бином; 2011. [Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 2. Translation from English. M.: Binom; 2011 (in Russ.).]
4. Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Юкина М.Ю. и др. Первичный альдостеронизм. Сборник методических рекомендаций. Под ред. Е.А. Трошиной. Тверь: Триада; 2017. [Molashenko N.V., Platonova N.M., Yukina M.Yu. et al. Primary aldosteronism. Collection of guidelines. Ed. E.A. Troshina. Tver: Triada; 2017 (in Russ.).]
5. Хейтц У. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. Пер с англ. М.: Бином; 2009. [Heitz W. Water-electrolyte and acid-base balance Translation from English. M.: Binom; 2009 (in Russ.).]
6. Кое Ф., Касапалья С. Внутренние болезни. Пер с англ. Ред. Е. Браунвальд и др. М.: Медицина; 1995. [Koe F., Casapalia S. Internal Diseases. Translation from English. Ed. E. Braunvald and others. M.: Medicine; 1995 (in Russ.).]
7. Космачева Е.Д., Чихладзе Н.М., Атаманхакова Д.М. и др. Нарушения ритма сердца у больных артериальной гипертензией с первичным альдостеронизмом. Кардиология. 1990;3:97–98. [Kosmacheva E.D., Chikhladze N.M., Atamankhakova D.M. and others. Disorders of heart rhythm in patients with arterial hypertension with primary aldosteronism. Cardiology. 1990;3:97–98 (in Russ.).]
8. Safi A., Kwan T., Afflu E. et al. Coronary artery aneurysms, aortic dissection and hypertension secondary to primary aldosteronism: a rare triad. A case report. Angiology. 1999;50(6):503–508.
9. Chow C., Symonds C., Zochodne D. Hyperglycemia, lumbar plexopathy and hypocalcemic rhabdomyolysis complicating Conn's syndrome. Canad. J. Neurol. Sci. 1997;(1):67–69.
10. Хигинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов. Пер с англ. М.: Бином; 2004. [Higgins K. Interpretation of clinical laboratory tests. Translation from English. M.: Binom; 2004 (in Russ.).]
11. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;11:26–29 [Ekusheva E.V. Elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. RMJ. Medical Review. 2018;11:26–29 (in Russ.).]

Организация акушерской помощи в структуре многопрофильного стационара

Д.м.н. А.С. Шкода¹, Д.м.н. А.Д. Подтетенов¹, Д.м.н. И.В. Бахарева², А.Б. Доброва¹,
Д.м.н. К.А. Покровский¹, С.Г. Ведяшкина¹, к.м.н. М.А. Лоскутников¹

¹ ГKB № 67, Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлены новые возможности акушерско-гинекологической службы в составе большой многопрофильной больницы ГKB № 67. Улучшение качества оказания медицинской помощи стало возможным благодаря модернизации московского здравоохранения, проведенной в 2014–2017 гг. Структурные реформы позволили повысить экономическую эффективность работы медицинского учреждения, оптимизировать логистические потоки акушерских и гинекологических пациенток, сделать медицинскую помощь более доступной и пациентоориентированной. В статье приведен клинический случай пациентки А., госпитализированной в стационар на 28–29-й нед. беременности в крайне тяжелом состоянии. При КТ-ангиографии было диагностировано острое внутрижелудочковое кровоизлияние вследствие разрыва артериовенозной мальформации (АВМ) вертебробазиллярного бассейна. После оперативного родоразрешения (кесарева сечения) было проведено консервативное лечение в отделении нейрореанимации ГKB № 67 с последующим радиохирургическим лечением АВМ в НИИ им. Н.В. Склифосовского, родильница выписана в удовлетворительном состоянии. Комплексная медицинская помощь пациентам в тяжелом состоянии осуществляется при тесном взаимодействии клинических центров ГKB № 67 с применением новых медицинских технологий и мультидисциплинарного подхода, а также при координации работы больницы с другими медицинскими учреждениями Москвы.

Ключевые слова: акушерско-гинекологическая служба, неотложные состояния, внутрижелудочковое кровоизлияние, ОНМК, артериовенозная мальформация, беременность, КТ-ангиография, новые медицинские технологии, пациентоориентированность.

Для цитирования: Шкода А.С., Подтетенов А.Д., Бахарева И.В. и др. Организация акушерской помощи в структуре многопрофильного стационара. РМЖ. 2019;1(1):33–36.

ABSTRACT

Obstetric care organization in the multidisciplinary hospital structure

A.S. Shkoda¹, A.D. Podtetenov¹, I.V. Bakhareva², A.B. Dobrova¹, K.A. Pokrovskii¹, S.G. Vediashkina¹, M.A. Loskutnikov¹

¹City Clinical Hospital No. 67, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article presents new opportunities for obstetric and gynecological service in a large multidisciplinary hospital — City Clinical Hospital No. 67. Quality improvement of the health care delivery became possible due to Moscow healthcare system modernization, handled between 2014 and 2017. Structural reforms have made it possible to increase the economic efficiency of the medical facility, to optimize the logistical patient flows of the obstetric and gynecological area, and to make health care delivery more accessible and patient-oriented. A clinical case of a patient, hospitalized in 28–29 weeks of pregnancy in critical condition, is presented in this article. Within CT angiography, she was diagnosed with acute intraventricular hemorrhage in consequence of the arteriovenous malformation (AVM) rupture of the vertebrobasilar basin. Conservative treatment was conducted after operative delivery (cesarean section) in the Department of Neurological Resuscitation of the City Clinical Hospital No. 67 with the subsequent radiosurgical treatment of AVM in the N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of First Aid. The parturient was discharged in a satisfactory condition. Comprehensive health care delivery for patients with the severe condition is carried out in close collaboration of all the clinical centers of the City Clinical Hospital No. 67 with the use of new medical technologies and multidisciplinary approach, as well as the hospital work coordination with other Moscow medical facilities.

Keywords: obstetric and gynecological service, medical emergencies, intraventricular hemorrhage, ACVA, arteriovenous malformation, pregnancy, CT angiography, new medical technologies, patient-orientation.

For citation: Shkoda A.S., Podtetenov A.D., Bakhareva I.V. et al. Obstetric care organization in the multidisciplinary hospital structure. RMJ. 2019;1(1):33–36.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений развития современного здравоохранения является снижение материнской и детской заболеваемости и смертности. Достижению данной цели способствуют современные технологии управления, повышающие эффективность работы крупных многопрофильных больниц [1].

Исторически в дореволюционной России и СССР родовспомогательные учреждения и фельдшерско-акушерские пункты в большинстве случаев были юридически самостоятельными, их работа во многом ограничивалась оказанием специализированной акушерской помощи [2]. В случае родов у пациенток с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями качество оказания медицинской помощи

не соответствовало требуемому уровню [3]. Аналогичная проблема возникала при преждевременных родах, когда новорожденным требовалась реанимационная помощь [4]. Ситуация начала меняться в 1970-х гг. с возведением родильных домов на территории многопрофильных больниц. Но параллельно со строительством таких медицинских центров продолжалось возведение отдельно стоящих акушерских стационаров. Это привело к тому, что в начале XXI в. в Москве самостоятельно работало около 10 родильных домов, которые периодически сталкивались с медицинскими проблемами, возникающими при родоразрешении беременных из групп высокого риска.

По данным ВОЗ, в экономически развитых странах Европы в настоящее время только 25–30% от общего числа родов относят к физиологическим. Аналогичная ситуация наблюдается и в России [5]. Это затрудняет оказание многопрофильной медицинской помощи в монопрофильных стационарах, в первую очередь, интенсивной терапии и реанимационной помощи [6]. Для выхода из сложившейся ситуации в 2014 г. в Москве была проведена интеграция самостоятельных акушерских учреждений в систему многопрофильных больниц. Проведенная модернизация позволила не только улучшить качество оказываемой помощи, но и сделала работу больниц экономически более эффективной, позволила успешнее решать вопросы материально-технического обеспечения.

Важным этапом модернизации акушерско-гинекологической помощи населению стало введение в структуру больниц женских консультаций в 2017 г. В результате этого объединения специалисты амбулаторного звена значительно проще решают вопросы проведения сложных лабораторных исследований, привлечения смежных специалистов, обследования пациентов с использованием высокотехнологичного оборудования. Кроме того, удалось решить ряд юридических проблем. Так, порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» регламентирован теперь приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [7]. Соблюдение данного порядка в ряде случаев возможно только при наличии полноценной лабораторной базы, смежных специалистов и высокотехнологичного оборудования, которые не всегда имелись в небольших акушерских стационарах.

Впервые в Москве сложилась благоприятная ситуация, когда для получения качественной многопрофильной помощи беременной не нужно самостоятельно искать необходимого узкого специалиста или лабораторию. Все вопросы логистики в течение короткого времени может решить лечащий врач или, в сложной ситуации, консилиум врачей.

Сложно переоценить важность проведенной модернизации, т. к. именно проблемы логистики в здравоохранении вызывали наибольшие сложности. Известно, что обращение за медицинской помощью в зарубежные клиники и лечение за границей во многом обусловлены не отсутствием нужных специалистов в России, а непониманием пациента, как попасть к ним на лечение.

Примером работы крупного медицинского объединения является структура ГКБ № 67, которая состоит из нескольких ключевых центров: анестезиологии и реанимации;

хирургии; терапии; акушерства и гинекологии; сосудистого центра. Руководитель каждого центра определяет и курирует работу отделений. Тесное взаимодействие руководителей центров между собой позволяет в течение короткого времени (в экстренных случаях — в течение минут) организовать комплексную медицинскую помощь тяжелым пациентам. Руководитель центра в случае необходимости имеет возможность согласовать оказание помощи с главным внештатным специалистом по своему профилю. Общее решение руководителей центров, отраженное в заключении мультидисциплинарного консилиума, представляется главному врачу больницы. В сложных случаях консилиумы проходят под личным руководством главного врача.

Деятельность каждого руководителя в рамках своего профиля и тесное взаимодействие руководителей центров позволяют существенно сократить время до принятия общего окончательного решения, что имеет принципиальное значение в случаях тяжелых акушерских кровотечений, эмболии, эклампсии, внутричерепных кровоизлияний и других осложнений беременности и послеродового периода.

Клинический случай

В качестве примера работы центров ГКБ № 67 и координации работы больницы с другими учреждениями Москвы приводим случай родоразрешения и лечения пациентки А.

Пациентка А., 30 лет, 30.06.2018 в 20:45 была доставлена машиной скорой помощи в крайне тяжелом состоянии с жалобами на головную боль, светобоязнь, которые появились около 18:30. Соматический анамнез — без особенностей. Срок беременности при поступлении 28–29 нед., данная беременность первая, течение беременности в I и II триместрах без осложнений. Состояние при поступлении крайне тяжелое. Телосложение нормостеническое, нормального питания. Температура 36,7 °С. Кожные покровы обычной окраски, сухие, теплые. Периферических отеков нет. Дыхание самостоятельное, при аускультации жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. SpO₂ 98%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 65 уд./мин, артериальное давление 110/65 мм рт. ст. Пульсация на периферических артериях сохранена. Живот мягкий, увеличен за счет беременной матки соответственно 28–29-й нед. беременности. Уровень сознания — глубокое оглушение, по шкале комы Глазго (ШКГ) соответствует 11 баллам. Дезориентирована, не критична, контакту доступна с трудом: команды выполняет избирательно, быстро истощается. Речь тихая, дизартрии нет. Ригидность затылочных мышц 3 см, двусторонний симптом Кернига. Глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакция сохранена. Объем движения глазных яблок — не следит. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Четких данных за парезы конечностей нет. Сухожильные рефлексы и тонус симметричные, равные. Нарушений чувствительности не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон.

Проведение КТ-ангиографии головного мозга выявило картину сосудистой мальформации основания мозга (в области межжировой цистерны) с формированием острого внутрижелудочкового кровоизлияния. Был поставлен клинический диагноз: «Острое нетравматическое внутрижелудочковое кровоизлияние вследствие разрыва артерио-

венозной мальформации вертебробазиллярного бассейна. Беременность 28–29 нед.».

Руководители центров акушерства и гинекологии, анестезиологии и реанимации, сосудистого центра и центра хирургии, проведя консилиум, пришли к заключению: крайняя тяжесть состояния беременной была обусловлена острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу вследствие разрыва артериовенозной мальформации (АВМ). Принимая во внимание крайне неблагоприятный прогноз развития заболевания, было решено выполнить экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения. Учитывая локализацию АВМ в зоне базальной цистерны в межжировом пространстве, близость жизненно важных структур продолговатого мозга, невозможность безопасного открытого доступа к АВМ, проведение оперативного вмешательства открытым доступом признали нецелесообразным. Было принято решение об эндоваскулярном выключении АВМ из кровотока и проведении контрольной КТ головного мозга после родоразрешения с целью исключения нарастания объема кровоизлияния и формирования окклюзионной гидроцефалии.

30.06–01.07.2018 в 23:55–00:40 под эндотрахеальным наркозом была выполнена операция «нижнесрединная лапаротомия, истмико-корпоральное кесарево сечение». В целом плодном пузыре извлекли живого недоношенного ребенка женского пола с оценкой по шкале Апгар 4–5 баллов, массой 1363 г, ростом 39 см. Ребенок был передан выездной бригаде неонатологов-реаниматологов ГКБ № 24 и переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Общая кровопотеря за время операции составила 800 мл.

01.07.2018 для уточнения строения АВМ была проведена церебральная ангиография, при которой выявили признаки АВМ, заполнявшейся в большей степени из мелких афферентных ветвей базиллярной артерии и в меньшей степени из мелких артериальных ветвей бассейна правой внутренней сонной артерии. Крупные афференты не определялись. Крупная эфферентная вена впадала в нижний сагиттальный синус. В теле АВМ определялась интранидальная аневризма размером 2,5 мм, не имевшая прямого афферента. Размер АВМ составил менее 3 см.

01.07.2018 в 13:00 был проведен консилиум с привлечением главного внештатного нейрохирурга А.А. Гринь, главного невролога Минздрава России Н.А. Шамалова. Учитывая анатомические особенности строения АВМ, ее локализацию, высокий риск интраоперационных осложнений (как геморрагических, так и ишемических), от эндоваскулярного выключения АВМ из кровотока решено было отказаться. Данные за наличие окклюзионной гидроцефалии отсутствовали. Планировалось консервативное ведение пациентки в условиях нейрореанимационного отделения. При стабильном состоянии пациентки планировалось проведение повторного мультидисциплинарного консилиума через 2 нед. с целью определения тактики ведения (эндоваскулярное трансвенозное выключение АВМ, применение радиохирургического метода лечения — гамма-ножа).

01.07.2018 в 18:00 родильница была экстубирована. В послеоперационном периоде основные жалобы родильницы были обусловлены сильными головными болями вследствие основного заболевания. 04.07.2018 в 14:00 у пациентки открылось носовое кровотечение, остановленное прижатием ватным тампоном. На 6-е сут (05.07.2018) пребывания в нейрореанимации у пациентки сохраня-

лись жалобы на головную боль в области висков и затылка, периодически усиливающуюся. Неврологический статус: сознание ясное, по ШКГ 15 баллов. Ориентирована, контактна. Вяла, адинамична, быстро истощается. Сохранялась умеренная общемозговая симптоматика. Регрессировал менингеальный синдром. Зрачки OD=OS, фотореакция живая. Установочный горизонтальный нистагм. Лицо симметрично. Сухожильные рефлексы D=S, умеренные. Двигательные нарушения не определялись. По данным КТ головного мозга отмечался постепенный лизис внутричерепного геморрагического компонента, без признаков рецидива кровоизлияния; данные за гидроцефалию и признаки поперечной или аксиальной дислокации отсутствовали.

05.07.2018 в 12:00 была проведена люмбальная пункция и получен ликвор, оттекавший под повышенным давлением. 06.07.2018 г. в 10:00 отмечен эпизод гипертермии — 39 °С, купированный медикаментозно, была усилена антибактериальная терапия. По результатам КТ головного мозга от 07.07.2018 отмечалась положительная динамика в виде обратного развития кровоизлияний, КТ-признаки окклюзионной гидроцефалии не определялись, КТ-признаки свежих кровоизлияний не визуализировались.

В условиях нейрореанимационного отделения проводили консервативное лечение, включающее поддержание целевого артериального давления, профилактику отека мозга и тромбоэмболических осложнений, гастропротекторную и антианемическую терапию, обезболивание, антибактериальную терапию, нутритивную поддержку.

09.07.2018 выполнили КТ-ангиографию (артериальную и венозную фазы), по результатам которой убедительных данных за синус-тромбоз и тромбоз ранее описанной АВМ, а также за свежие очаги кровоизлияний не получено. Отмечалась слабopоложительная динамика в сравнении с данными от 07.07.2018.

09.07.2018, учитывая анатомические особенности строения АВМ, ее локализацию, высокий риск интраоперационных осложнений (как геморрагических, так и ишемических), консилиум постановил, что на данный момент эндоваскулярное выключение АВМ из кровотока не показано. Данные за наличие окклюзионной гидроцефалии отсутствовали. Отмечалась положительная динамика по данным КТ. Объем крови в желудочках уменьшался. Планировалось консервативное ведение пациентки в условиях нейрореанимационного отделения. Цефалгический синдром был обусловлен внутрижелудочковым кровоизлиянием.

16.07.2018 в состоянии пациентки отмечена положительная динамика, цефалгический синдром купирован, гемодинамические показатели стабильны, гипертермия не регистрировалась. Пациентка была переведена в неврологическое отделение.

17.07.2018 для дальнейшего нейрохирургического лечения АВМ с использованием гамма-ножа родильницу перевели в НИИ им. Н.В. Склифосовского, откуда после проведенной операции выписали в удовлетворительном состоянии.

Медицинские учреждения города Москвы, оказавшие медицинскую помощь пациентке А.: Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова, ГКБ № 67, ГКБ № 24 Перинатальный центр, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

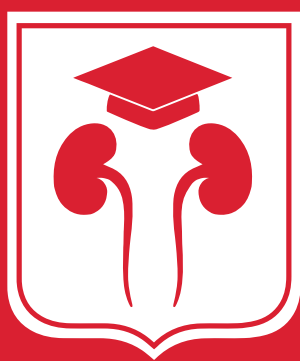
Оптимизация системы здравоохранения города Москвы в сфере акушерско-гинекологической помощи привела к экономии финансовых средств за счет сокращения административного аппарата, бухгалтерии, экономического блока, сотрудников лаборатории и др. Главным результатом оптимизации следует считать качество медицинской помощи, которое вышло на принципиально новый уровень за счет мультидисциплинарных возможностей ГКБ № 67. Открытие на базе больницы отделения пренатальной диагностики, кабинета невынашивания, кабинета лечения бесплодия позволило увеличить число пролеченных больных. При этом акушерские койки были сокращены со 170 до 120, что позволило организовать более комфортное пребывание пациенток в палатах за счет увеличения площади на одного стационарного больного.

Перспективным направлением дальнейшего развития ГКБ № 67 является открытие нового Перинатального центра, строительство которого находится на завершающем этапе.

Таким образом, взаимная интеграция подразделений многопрофильной больницы, развитие новых медицинских технологий, модернизация медицинской помощи позволяют не только улучшить качество медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам, но и сделать эту помощь более доступной и пациентоориентированной.

Литература

1. Шарапова О.В., Байбиков Д.Р., Баклаенко Н.Г. Деятельность медицинских организаций родовспоможения в условиях оптимизации и интеграции с многопрофильными больницами. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;(4):4–14. [Sharapova O.V., Baibikov D.R., Baklaenko N.G. The activity of medical organizations of obstetric care in terms of optimization and integration with multidisciplinary hospitals. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2016;(4):4–14 (in Russ.).]
2. Куриленко Л.И. Организация специализированной акушерской и гинекологической помощи М.: Медицина; 1978. [Kurilenko L.I. Organization of specialized obstetric and gynecological care M.: Medicine; 1978 (in Russ.).]
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. v.2.0. М.: Status Praesens; 2017. [Radzinsky V.E. Obstetric aggression. v.2.0. M.: Status Praesens; 2017 (in Russ.).]
4. Антонов А.Ч., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Руководство по организации и деятельности перинатального центра. Под ред. акад. РАМН, проф. Володина Н.Н., акад. РАМН, проф. Кулакова В.И., проф. Хальфина Р.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Antonov A.Ch., Baybarina E.N., Degtyarev D.N. Guide to the organization and activities of the perinatal center. Ed. acad. RAMS, prof. Volodina N.N., acad. RAMS, prof. Kulakov V.I., prof. Khalfina R.A. M.: GEOTAR-Media; 2007 (in Russ.).]
5. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Obstetrics: national guideline. Ed. Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinsky V.E. 2nd ed., revised edition. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).]
6. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание 3-е, доп. и переработ. Под ред. Куликова А.В., Шифмана Е.М. М.: Медицина; 2018. [Anesthesia, intensive care and resuscitation in obstetrics and gynecology. Clinical guidelines. Treatment protocols. Third edition, supplemented and revised. Ed. Kulikova A.V., Shifman E.M. M.: Medicine; 2018 add. (in Russ.).]
7. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 572n dated November 1, 2012, "On approval of the procedure for providing medical care in obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)" (in Russ.).]



VIII МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА

18-19 апреля 2019
Москва

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ

- Онкоурология
- Андрология
- ДГПЖ
- Мочекаменная болезнь
- Реконструктивно-пластическая урология
- Урогинекология
- Нейроурология

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ ОБРАЩАЙТЕСЬ:

Мария Киселева
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 203
E-mail: uroschool@ctogroup.ru

urostandart.moscow

Определение отношения российских студентов к проведению генетического тестирования и фармакогенетического анализа

Я.В. Киричук¹, С.С. Царьков², к.м.н. А.С. Орлова¹, профессор Е.В. Силина¹, К.С. Керимова³, к.м.н. В.А. Дадаева⁴, д.м.н. Е.С. Акарачкова⁵

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

³ ООО «МЕДИСПА», Москва

⁴ ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, Москва

⁵ Автономная некоммерческая организация «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств»

РЕЗЮМЕ

Генетическое тестирование является одним из основных исследований персонализированной медицины, вносит серьезный вклад в диагностику генетических и мультифакторных заболеваний. На основании результатов фармакогенетического анализа появляется возможность осуществить точный подбор, дозировку и рациональное время введения лекарственных средств. Однако в настоящее время население недостаточно осведомлено о возможностях применения этих исследований.

Цель исследования: оценка осведомленности студентов различных учебных учреждений (медицинских и немедицинских) о генетическом тестировании и отношении к его проведению.

Материал и методы: проведено анкетирование 982 человек, из которых 539 обучались в медицинских учреждениях, а 443 являлись студентами других учебных организаций. Исследование проводилось в различных городах России на условиях анонимности. Анкета была размещена в сети Интернет на базе сервиса Google Формы и содержала 14 вопросов, касающихся различных аспектов генетического исследования. В ходе опроса участникам были разъяснены значения основных понятий.

Результаты исследования: было выявлено, что студенты-медики были в большей степени осведомлены о персонализированной медицине (75,6 против 49,0% студентов других вузов, $p=0,0002$). Из общего числа респондентов 81,2% положительно отнеслись к прохождению генетического тестирования, 84,6% — выразили желание пройти фармакогенетический анализ, 84,1% — были готовы изменить образ жизни при условии высокого риска развития заболевания, 73,1% — высказались в пользу всеобщего проведения генетического исследования. Кроме того, по мнению большинства опрошенных, генетическое тестирование целесообразно при планировании беременности (58,9%), а также в детской популяции (70,9%). Лишь 42,9% респондентов сообщили, что готовы принять участие в исследовании непроверенного препарата при наличии у них соответствующих заболеваний. Значимых различий в ответах студентов медицинских и других вузов не выявлено.

Заключение: полученные результаты показали необходимость дальнейшего развития фармакогенетики, изучения биоэтических и социально-экономических аспектов, а также повышения информированности населения.

Ключевые слова: персонализированная медицина, генетическое тестирование, генетические заболевания, мультифакторные заболевания, анкетирование, студенты, планирование беременности, фармакогенетический анализ, биоэтика.

Для цитирования: Киричук Я.В., Царьков С.С., Орлова А.С. и др. Определение отношения российских студентов к проведению генетического тестирования и фармакогенетического анализа. РМЖ. 2019;1(1):37–42.

ABSTRACT

Study of the Russian student's attitude to genetic testing and pharmacogenetic analysis

Ya.V. Kirichuk¹, S.S. Tsarkov², A.S. Orlova¹, E.V. Silina¹, K.S. Kerimova³, V.A. Dadaeva⁴, E.S. Akarachkova⁵

¹Sechenov University, Moscow

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

³MediSPA LLC, Moscow

⁴National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

⁵International Association for the Study and Effective Control of the Stress and Related Disorders, Moscow

Genetic testing is one of the main studies of personalized medicine with a considerable impact on diagnosis of genetic and multifactorial diseases. The results of pharmacogenetic analysis give an opportunity for the precise selection of drugs with optimal dosing range and time of administration. Nevertheless, people are not aware of the real-life implications of such studies.

Aim: to evaluate the awareness and attitude about genetic testing and its implementation of students of various (medical and non-medical students) educational institutions.

Patients and Methods: a total of 982 respondents — 539 and 443 medical and non-medical students, respectively, participated in a survey. The survey was performed in different regions of the Russian Federation and was anonymous. The questionnaire was available on the Internet on the basis of the Google Forms service and contained 14 questions concerning different aspects of genetic testing. All basic concepts were explained to the participants during the survey.

Results: it was revealed that medical students are more likely to be aware of personalized medicine (75.6%, against 49% of non-medical students, $p=0.0002$). A substantial part (81.2%) among all participants reacted positively to undergo genetic testing; 84.6% expressed a desire to undergo pharmacogenetic analysis; 84.1% were ready for lifestyle changes in case of a high risk of disease development. 73.1% of

the respondents were in favor of universal genetic testing. Furthermore, the majority of respondents stated that genetic testing in pregnancy planning (58.9%) and genetic testing of children (70.9%) are reasonable to conduct. Only 42.9% of respondents were ready to participate in a clinical trial of an unregistered drug in case of a relevant disease. There were no significant differences in the responses between medical and non-medical students.

Conclusion: *obtained results showed that it is essential to continue the genetic testing development, to study bioethical aspects and to inform the population on its benefits.*

Keywords: *personalized medicine, genetic testing, genetic disease, multifactorial disease, survey, students, pregnancy planning, pharmacogenetic analysis, bioethics.*

For citation: *Kirichuk Ya.V., Tsarkov S.S., Orlova A.S. et al. Study of the Russian student's attitude to genetic testing and pharmacogenetic analysis. RMJ. 2019;1(1):37–42.*

ВВЕДЕНИЕ

Персонализированная медицина (ПМ) играет важную роль в развитии современной медицины. Она способна объяснить генетическую природу здоровья и заболеваний человека [1]. По словам президента Европейского института персонализированной медицины и здоровья Е.В. Барановой, «главная цель персонализированной медицины сегодня — научить человека жить в гармонии со своими генами» [2].

На данный момент ПМ активно развивается во всем мире и уже стала одним из главных трендов здравоохранения в развитых странах. Однако многие аспекты этой области нуждаются в дальнейших обсуждениях и исследованиях [3].

Отдельного внимания заслуживает вопрос проведения генетического тестирования. Данное исследование позволяет предусмотреть развитие серьезного заболевания не только у взрослого человека, но уже при планировании беременности и в дальнейшем у будущего ребенка. Становится возможной диагностика определенных наследственных особенностей, ведущих к повышенному риску развития генетических и мультифакторных заболеваний [4, 5]. Тем не менее остается спорным вопрос его обязательного прохождения и внедрения в повседневную клиническую практику. Необходимо помнить о нежелательной и неприятной для пациента информации о предрасположенности к заболеванию, т. к. данный факт может быть потрясением для него [6]. С. Lickleder et al. указывают на повышение тревожности, появление после генетического исследования депрессии и попыток суицида у пациентов с выявленной предрасположенностью к болезни Гентингтона [7]. Информация о возможном заболевании способна вызвать беспокойство о здоровье родственников, что может привести к неверной самодиагностике [6]. Также важно учитывать, что религиозные и морально-этические взгляды некоторых пациентов могут быть причиной отказа от проведения генетического тестирования [3]. Потенциальной проблемой является дискриминация в обществе по генетическим признакам. Генетическая дискриминация — негативное отношение к человеку, определяемое его генетическими признаками, а не личными достоинствами [8].

Вместе с тем проведение генетического тестирования дает возможность более детальной постановки диагноза, точного прогнозирования рисков для здоровья, своевременной профилактики и лечения различных заболеваний [9]. На основе фармакогенетического теста появляется возможность индивидуального выбора подходящих лекарственных средств, дозировок и рационального режима использования [10]. Получение отрицательного результата исследования на предрасположенность к предполагаемому заболеванию уменьшает тревожность пациента, тем самым улучшая качество его жизни [11].

Поскольку ПМ является сравнительно молодой областью медицинской науки, социально-этические аспекты генетического исследования еще не определены. Вместе с тем актуальным вопросом является информированность населения о ПМ и о проведении различных исследований в ее рамках.

Цель исследования: оценить осведомленность студентов различных учебных учреждений о генетическом тестировании и отношении к его проведению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения данного исследования была разработана анкета из 14 вопросов, позволяющая узнать мнение респондентов о ПМ и оценить отношение к проведению молекулярно-генетического тестирования. К участию в опросе приглашались все желающие — анкета была размещена в сети Интернет на базе сервиса Google Формы, а приглашения респондентам рассылались по электронной почте и через социальные сети. Исследование проводилось на условиях анонимности. За период проведения опроса (октябрь — декабрь 2017 г.) было получено 982 анкеты (из них 70 анкет исключили в связи с некорректным заполнением).

Всего в анкетировании приняли участие 912 человек в возрасте от 16 до 30 лет (средний возраст $20,9 \pm 2,3$ года) — 500 студентов-медиков (113 мужчин и 387 женщин) и 412 студентов немедицинских вузов (128 мужчин и 284 женщины).

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 22.0., Statistica 8.0 for Windows (StatSoftInc., USA) и BioStat (издательский дом «Практика», 2006) по общепринятым методикам. Различия считались значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования на вопрос об информированности относительно существования ПМ положительно ответили 378 (75,6%) студентов медицинских вузов, в то время как среди респондентов, обучающихся в немедицинских вузах, знали о ПМ 202 (49,0%) человека ($p = 0,0002$; критерий Фишера 0,0001). Сравнительная характеристика представлена в таблице 1.

Ответы на вопрос о желании провести себе генетическое тестирование были распределены следующим образом: выразили желание провести генетическое тестирование 421 (84,2%) студент-медик и 319 (77,4%) студентов других вузов. Примечательно, что у обучающихся в медицинских вузах причиной положительного ответа чаще являлось желание узнать больше о своем геноме — 220 (44,0%) человек, чем желание узнать о генетических

Таблица 1. Отношение к проведению генетических исследований студентов-медиков и студентов немедицинских вузов

Ответ	Студенты-медики			Студенты немедицинских вузов		
	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего
Знали ли Вы о существовании персонализированной медицины?						
Да	88 (77,9%)	290 (74,9%)	378 (75,6%)	52 (40,6%)	150 (52,8%)	202 (49,0%)
Нет	25 (22,1%)	97 (25,1%)	122 (24,4%)	76 (59,4%)	134 (47,2%)	210 (51,0%)
Хотели бы Вы провести себе генетическое тестирование?						
Да	90 (79,6%)	331 (85,6%)	421 (84,2%)	96 (75%)	223 (78,5%)	319 (77,4%)
Нет	23 (20,4%)	56 (14,4%)	79 (15,8%)	32 (25%)	61 (21,5%)	93 (22,6%)
Готовы ли Вы узнать, что больны неизлечимым заболеванием?						
Да	88 (77,9%)	253 (65,4%)	341 (68,2%)	89 (69,5%)	175 (61,6%)	264 (64,1%)
Нет	25 (22,1%)	134 (34,6%)	159 (31,8%)	39 (30,5%)	109 (38,4%)	148 (35,9%)
Стали бы Вы использовать непроверенный препарат (тестировать, принимать участие в исследовании)?						
Да	57 (50,4%)	169 (43,7%)	226 (45,2%)	52 (40,6%)	115 (40,5%)	167 (40,5%)
Нет	56 (49,6%)	218 (56,3%)	274 (54,8%)	76 (59,4%)	169 (59,5%)	245 (59,5%)
Согласились бы Вы кардинально изменить свой образ жизни в случае обнаружения высокого риска возникновения заболевания?						
Да	87 (77,0%)	335 (86,6%)	422 (84,4%)	99 (77,3%)	246 (86,6%)	345 (83,7%)
Нет	26 (23,0%)	52 (13,4%)	78 (15,6%)	29 (22,7%)	38 (13,4%)	67 (16,3%)
Считаете ли Вы, что необходимо проводить генетическое тестирование при планировании семьи?						
Необходимо мужчинам и женщинам перед вступлением в брак	28 (24,8%)	71 (18,3%)	99 (19,8%)	23 (18,0%)	45 (15,8%)	68 (16,5%)
Необходимо мужчинам и женщинам при планировании беременности	62 (54,9%)	259 (66,9%)	321 (64,2%)	51 (39,8%)	170 (59,9%)	221 (53,6%)
Необходимо только беременным женщинам	1 (0,9%)	2 (0,5%)	3 (0,6%)	2 (1,6%)	4 (1,4%)	6 (1,5%)
Необходимо лицам с наследственными заболеваниями	14 (12,4%)	41 (10,6%)	55 (11,0%)	25 (19,5%)	47 (16,5%)	72 (17,5%)
Нет необходимости	8 (7,1%)	14 (3,6%)	22 (4,4%)	27 (21,1%)	18 (6,3%)	45 (10,9%)
Как Вы считаете, надо ли проводить генетическое тестирование детям?						
Да	82 (72,5%)	304 (78,5%)	386 (77,2%)	72 (56,3%)	194 (68,3%)	276 (64,6%)
Нет либо только по желанию ребенка	31 (27,5%)	83 (21,5%)	114 (22,8%)	56 (43,7%)	90 (31,7%)	146 (35,4%)
Если бы Вы знали, что больны генетическим заболеванием, рассказали бы о нем своим близким?						
Да	90 (79,6%)	318 (82,2%)	408 (81,6%)	110 (85,9%)	242 (85,2%)	352 (85,4%)
Нет	23 (20,4%)	69 (17,8%)	92 (18,4%)	18 (14,1%)	42 (14,8%)	60 (14,6%)
Если бы Вам назначили препарат для лечения тяжелого заболевания, захотели бы Вы провести фармакогенетическое тестирование, чтобы узнать об индивидуальной реакции на препарат?						
Да	99 (87,6%)	332 (85,8%)	431 (86,2%)	101 (78,9%)	240 (84,5%)	341 (82,8%)
Нет	14 (12,4%)	55 (14,2%)	69 (13,8%)	27 (21,1%)	44 (15,5%)	71 (17,2%)
Считаете ли Вы, что необходимо ввести повсеместное исследование генетического кода?						
Да	83 (73,5%)	285 (73,6%)	368 (73,6%)	87 (68,0%)	212 (74,6%)	299 (72,6%)
Нет	30 (26,5%)	102 (26,4%)	132 (26,4%)	41 (32,0%)	72 (25,4%)	113 (27,4%)

заболеваниях — 201 (40,2%) человек. В группе студентов немедицинских вузов, наоборот, большая часть респондентов — 165 (40,0%) — положительно отнеслась к шансу получить информацию о возможном заболевании, и меньшая — 154 (37,4%) — проявила интерес к информации о геноме. Опасение узнать о неизлечимом заболевании выразили 17 (3,4%) и 15 (3,6%) студентов медицинских и немедицинских вузов соответственно. Заслуживает внимания тот факт, что чаще высказывали опасение, чем

юноши (27 против 5). Отрицали необходимость проведения генетического тестирования 32 (7,8%) студента немедицинских вузов (17 [13,3%] юношей и 15 [5,3%] девушек) и 18 (3,6%) студентов-медиков (7 [6,2%] юношей и 11 [2,8%] девушек). При этом 41 (8,2%) и 41 (10,2%) студент медицинских и немедицинских вузов соответственно сообщил о том, что не могут позволить себе проведение генетического тестирования по причине нехватки времени или финансовых средств. Юноши-медики чаще

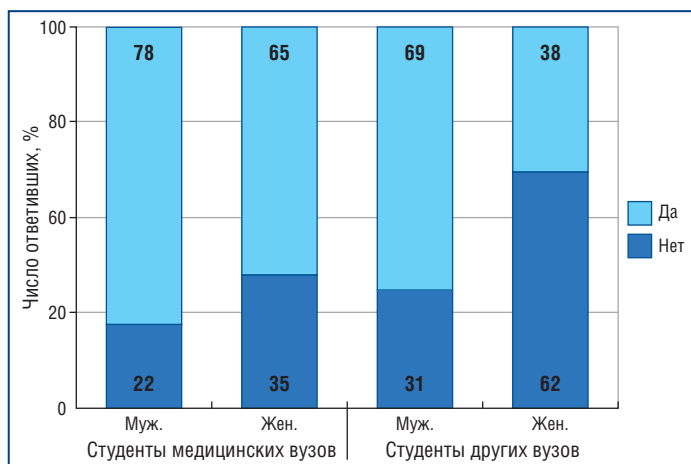


Рис. 1. Распределение ответов на вопрос: «Готовы ли Вы узнать, что больны неизлечимым заболеванием?»

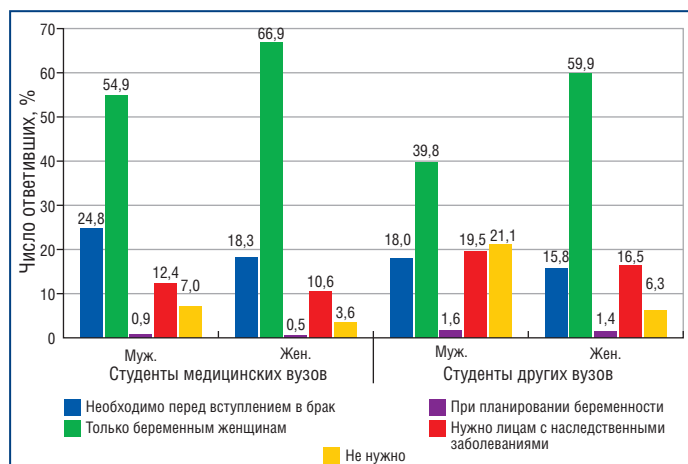


Рис. 2. Отношение к проведению генетического тестирования при планировании семьи

указывали на недостаток времени — 4 (3,5%) — в сравнении со студентками — 1 (0,3%). Тревогу в отношении дискриминации высказал 1 (0,1%) участник исследования (студент медицинского вуза). Два (0,4%) студента-медика и 5 (1,2%) студентов других вузов соответственно высказали опасение в связи с вероятностью врачебной ошибки. Следует отметить, что никто из респондентов не был против проведения генетического тестирования по мотивам вероисповедания.

Распределение ответов на вопрос: «Готовы ли Вы узнать, что больны неизлечимым заболеванием?» — представлено на рисунке 1.

Ответы показали, что большинство студентов готовы изменить образ жизни в случае обнаружения высокого риска заболевания: 422 (84,4%) студента медицинских вузов и 345 (83,7%) студентов немедицинских вузов.

Положительно отнеслись к проведению фармакогенетического анализа 431 (86,2%) студент-медик и 341 (82,8%) студент других вузов.

В то же время 274 (54,8%) студента-медика и 245 (59,5%) студентов немедицинских вузов выразили нежелание проводить генетическое тестирование или использовать непроверенный препарат.

Ответы на вопрос о проведении генетического тестирования детям между студентами-медиками и студентами-немедиками распределились следующим образом: на целесообразность тестирования во время беременности указали 267 (53,4%) и 145 (35,2%), согласились бы на тестирование после рождения своего ребенка 119 (23,8%) и 121 (29,4%), отметили необходимость учитывать желание ребенка 65 (13,0%) и 94 (22,8%), не считали нужным проводить тестирование 49 (9,8%) и 52 (12,6%) респондента соответственно.

Генетическое тестирование может быть выполнено на этапе планирования семьи. Отношение респондентов к этому вопросу представлено на рисунке 2.

По результатам опроса выяснилось, что 760 (83,3%) студентов рассказали бы о своем заболевании близким.

Высказали желание ввести повсеместное исследование генетического кода 368 (73,6%) студентов медицинских вузов, (из 160 человек обучались на младших курсах, 208 человек - на старших курсах) и 299 (72,6%) студентов из других вузов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования при ответе на первый вопрос анкеты выяснилось, что студенты, обучающиеся в вузах немедицинского профиля, значительно меньше осведомлены о возможных тестированиях в области ПМ. Примечательно, что и студенты медицинских вузов не в полной мере информированы относительно ПМ. Для повышения информированности необходимо проведение лекций, семинаров по данной тематике. В ответах на остальные вопросы не отмечено статистически значимой разницы между студентами-медиками и студентами других вузов, а также между студентками и студентами. В основном анкетированные проявляли интерес к проведению генетического тестирования, что говорит об интересе к этой области медицинской науки и необходимости ее развития.

Подобные исследования, проведенные ранее S. Oliveri и соавт. (2016), показали, что 67% опрошенных не знали о доступности проведения генетического тестирования, но большинство посчитали его полезным [12]. Н.Н. Седова и Б.А. Навроцкий (2015) отметили, что среди 328 пациентов и 378 врачей, проживающих в Германии, большинство (96 и 52% соответственно) положительно отнеслись к проведению фармакогенетических тестов, однако врачи выражали настороженность в отношении дискриминации по месту работы. Аналогичный опрос был проведен в Томске, где выяснилось, что 85% опрошенных хотели бы знать о предрасположенности к заболеваниям, а 88,5% при установлении высокого риска заболевания изменили бы образ жизни [13]. Это особенно важно, учитывая недостаточную информированность о здоровом образе жизни, а также низкую престижность и социальную значимость занятий спортом среди молодежи [14]. Наши данные подтверждают, что большинство респондентов хотели бы провести фармакогенетическое исследование и были заинтересованы в изменении образа жизни при необходимости. При этом опасение в отношении дискриминации отметил лишь один участник опроса, что может быть связано с неактуальностью дискриминации для российского здравоохранения в связи с иной системой страхования. Таким образом, нами определена информированность о ПМ среди студентов России, а также выявлено их отношение к проведению генетического и фармакогенетического исследований.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Максимальная сила*

ТЕРАФЛЮ



высокая температура



головная боль



озноб



боли в мышцах и суставах



заложенность носа



боли в пазухах носа



боли в горле



CHRUS/CHTRFL/0062/18

При наиболее беспокоящих симптомах гриппа и простуды^{1,2}

*Максимальное содержание парацетамола (1000 мг) в линейке продуктов ТераФлю | Регистрационное удостоверение: РУ № ЛСР-006670/09 от 20.08.2009
1. Centers for Disease Control and Prevention. 2018. Cold Versus Flu. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/coldflu.htm>. Accessed: November 19, 2018. 2. GSK. TheraFlu Max Patient Information Leaflet – Russian Federation. January 2016. 3. Chambial

Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлаксоСмитКляйн». АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10. Тел: +7 (495) 777-98-50.

Торговое наименование: ТераФлю Макс.

Фармакологическая группа: ОРЗ и «простуды» симптомов средство устранения (анальгезирующее ненаркотическое средство +альфа-адреномиметик + витамин)

Международное непатентованное или группировочное название: Парацетамол + Фенилэфрин + Аскорбиновая кислота

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь

Описание: порошок от светло-желтого до желтого цвета с характерным запахом лимона, без крупных агломератов, с включением бесцветных блестящих кристаллов.

Состав: 1 пакетик содержит: действующие вещества: Парацетамол 1000,0 мг Аскорбиновая кислота 100,0 мг; вспомогательные вещества: сахароза 1936 мг, натрия цитрат 501 мг, лимонная кислота 812 мг, ацесульфам калия 65 мг, аспартам 25 мг, краситель хинолиновый желтый 1 мг, ароматизатор лимонный 875928 30 мг, ароматизатор лимонный 87А069 240 мг, ароматизатор лимонный 875060240 мг, ароматизатор лимонный 501.476 AP0504 40 мг.

Фармакологические свойства: ТераФлю Макс с лимонным вкусом является комбинированным лекарственным средством, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами, оказывает жаропонижающее, анальгезирующее и сосудосуживающее действие, устраняет симптомы «простуды».

Показания к применению: ТераФлю Макс применяется для устранения симптомов простудных заболеваний и гриппа, таких как повышенная температура, головная боль, озноб, боль в суставах и мышцах, ощущение заложенности носа, боли в пазухах носа и в горле.

Противопоказания: гиперчувствительность; выраженная почечная или печеночная недостаточность; гипертиреоз; заболевания сердечно-сосудистой системы (выраженный аортальный стеноз, острый инфаркт миокарда, тахикардия); артериальная гипертензия; гиперплазия предстательной железы; закрытоугольная глаукома; одновременный прием трициклических антидепрессантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (в т.ч. в течение 14 дней после их отмены), других парацетамолсодержащих препаратов; сахарный диабет и наследственные нарушения всасывания глюкозы; детский возраст (до 18 лет); заболевания системы крови.

С осторожностью при доброкачественных гипербилирубинемиях, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Способ применения и дозы: внутрь, по 1 пакетик каждые 4-6 часов (не более 4 пакетиков в сутки). Содержимое пакетика растворяют в 250 мл горячей воды до полного растворения.

Препарат не рекомендуется применять более пяти дней без консультации с врачом.

Реклама

ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ