

ных и отдаленных последствиях, роли в возникновении и развитии наследственных патологий и патологических состояний определяют необходимость совершенствования существующей методологии оценки генетической безопасности фармакологических средств с целью минимизации рисков их применения. На современном этапе все больше сведений указывают на самостоятельную патогенетическую роль первичных ДНК-повреждений. Их значимость отмечается не только в механизмах мутагенеза и канцерогенеза, но и в нарушениях пролиферации, дифференцировки и гибели клеток, т.е. процессов, лежащих в основе развития патологий любого генеза. Указанное определяет актуальность внедрения в систему оценки безопасности лекарственных средств методов оценки ДНК-повреждений. Целью настоящей работы явилось рассмотрение принципа и процедуры выполнения метода ДНК-комет, его применимости и значимости для экспертной оценки генотоксичности и прогноза мутагенности и канцерогенности в системе оценки безопасности лекарственных средств.

Методы. Анализ литературных данных и данных собственных исследований.

Из имеющихся на сегодняшний день в арсенале генотоксикологии методов для решения обозначенных выше задач наиболее перспективным представляется метод гель-электрофореза отдельных клеток или метод ДНК-комет. Преимуществами метода являются высокая чувствительность, дифференцированная оценка ДНК-повреждений на уровне отдельных клеток, минимальное количество материала для исследования, применимость к любым типам клеток, содержащим ДНК, приемлемая стоимость и пропускная способность. Применение метода позволяет решить одну из важнейших задач — оценку генотоксичности во «вторичных» тканях. На сегодняшний день специалистами в области генотоксикологии выработано единое мнение о необходимости включения метода ДНК-комет в качестве индикаторного теста в систему экспертной оценки генотоксичности *in vitro* и *in vivo*.

В докладе будут освещены методические и методологические особенности проведения метода, рассмотрены научные достижения, полученные с использованием метода, а также обсуждены перспективы использования метода для решения задач оценки безопасности лекарственных средств.

Рациональность назначения лекарств при внебольничной пневмонии пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

А. К. Жанбаева, У. М. Тилекеева

Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек

Цель. Изучить назначение лекарственных средств (ЛС) пожилым с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при внебольничной пневмонии в условиях стационара.

Методы. Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ. Выкопировка данных историй 163 больных (женщин 99, мужчин 64) в возрасте 65 – 80 лет.

Результаты. У всех больных внебольничная пневмония протекала на фоне двух и более сопутствующих заболеваний, таких как ХОБЛ (57,6 %), эмфизема легких (46 %), диффузный пневмосклероз (46 %); ГБ (50,9 %) КБС, атеросклероз аорты, мозговых и коронарных сосудов (31,2 %); болезни ЖКТ (20,2 %); дисциркуляторная энцефалопатия (9,8 %); СД (6,7 %); последствия перенесенного инсульта (2,3 %) и другие.

Изучение листов назначений выявило, что 163 больным число назначенных ЛС в сумме составило 1426, из них парентерально вводили 645. Лекарственная нагрузка на одного пациента составила 8,7 ЛС, из них парентерально вводили 3,9 ЛС. От 1 до 5 ЛС получали 6 % больных, 6 – 10 — 75 % и 11 – 15 препаратов 19 %. Количественная оценка используемых ЛС по фармакотерапевтическим группам показала следующее: кардиотропные составили 22,5 %; 15,5 % — противомикробные, 10,2 % бронхолитики, 8,1 муколитики, 4,3 % другие, включающие витамины, противовоспалительные, диуретики, ноотропы, электролиты, антиоксиданты и другие.

Анализ назначения антибактериальных ЛС показал, что в общей структуре они составили 15,5 %, в виде монотерапии назначены в 55,2 %, комбинировали у 37,4 % больных. Ступенчатая те-

рапия применена только лишь в 7,36 %. Препаратом выбора явился цефтриаксон, который был назначен 53,6 % пациентов.

Изучение рациональности взаимодействия выявило, нерациональные сочетания АБП с пентоксифиллином (20,2 %), фуросемид (16,5 %), которое ведет к увеличению риска кровотечения.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о нерациональном использовании ЛС, в виде полипрагмазии, широкого использования ЛС с недоказанной эффективностью, необоснованного по показаниям назначения, крайне малое число использования ступенчатой терапии. Следует особо указать, что в большинстве случаев не учитываются факторы, обусловленные возрастом пациентов, что снижает эффективность и безопасность фармакотерапии, а также повышает стоимость лечения.

О новом побочном действии калийсберегающих диуретиков

А. Ю. Жариков, В. В. Лампатов

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Цель. Изучить влияние амилорида на течение экспериментальной мочекаменной болезни.

Методы. Эксперименты проведены на 25 самцах крыс линии Wistar, которые были разделены на 2 группы: контрольная (15 крыс) и опытная (10 крыс). Моделирование экспериментальной мочекаменной болезни в обеих группах осуществлялось согласно общепринятой этиленгликолевой модели в течение 6 недель. Амилорид вводился крысам опытной группы, начиная с 4-й недели, на протяжении последующих 3 недель подкожно в дозе 500 мкг/кг. Для контроля функции почек каждые 7 дней в моче определялась концентрация ионов оксалата, а также измерялась активность маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы, г-глутамилтрансферазы, N-ацетил-в-D-глюкозаминидазы. В конце опыта крысы декапитировались, после чего на срезах почек гистохимическим методом Косса идентифицировались кальциевые депозиты и определялось их количество и размер. Статистическая обработка результатов проводилась по методу парных сравнений с использованием критерия Манна – Уитни.

Результаты. Проведенные эксперименты показали, что на фоне применения амилорида наблюдались отчетливые признаки снижения мочевой концентрации оксалат-иона с 0,7 – 0,9 мг/мл в период моделирования заболевания до 0,4 – 0,5 мг/мл во время введения препарата, что можно было расценивать в качестве положительного прогностического признака лечения мочекаменной болезни, поскольку в контрольной группе концентрация оксалата в моче в течение всего опыта находилась на стабильно высоком уровне. Однако оказалось, что, несмотря на длительное применение диуретика, активность всех трех маркерных ферментов повреждения почечных тканей у крыс опытной группы не снижалась, а сохранялась неизменной на протяжении всего эксперимента. Наконец, по результатам морфометрического исследования было установлено, что у крыс, получавших амилорид, происходило увеличение количества кальциевых депозитов в 1,9 раза относительно контроля заболевания (с 27,4 ± 3,22 до 53,0 ± 4,48 в поле зрения; $p < 0,001$).

Выводы. Длительное введение амилорида при экспериментальной мочекаменной болезни сопровождается увеличением количества кальциевых депозитов в почках, что указывает на возможное пролиферативное действие калийсберегающих диуретиков.

Влияние глибенкламида на уровень стабильных метаболитов азота при ишемическом преколонизировании тонкого кишечника

Н. И. Жернакова¹, С. А. Алехин², Л. В. Иванова², Д. И. Колмыков², Е. В. Кирмишова²

¹ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск;

²Белгородский государственный университет, Белгород

Цель. Изучение влияния глибенкламида на уровень стабильных метаболитов оксида азота при глубокой ишемии тонкого ки-

шечника, после эпизода 30-минутной реперфузии, в условиях ишемического preconditionирования.

Методы. Эксперимент выполнен на самках белых крыс линии Wistar одного возраста массой 250–280 г, распределенных на 3 группы по 20 животных в каждой (контрольная, группа с прямым ишемическим preconditionированием (ИПК), группа с введением глибенкламида на фоне ИПК). В контрольной группе воспроизводили глубокую ишемию кишечника пережатием мезентериальной артерии на 30 мин с последующей 30-минутной реперфузией. ИПК воспроизводили 10-минутной пережатием мезентериальной артерии на 30 мин до глубокой ишемии. Уровень стабильных метаболитов оксида азота определяли при помощи реактива Грисса после восстановления нитратов в нитриты и измеряли в мкмоль/дл. Глибенкламид вводили в дозировке 5 мг/кг за 1 ч до preconditionирования внутрибрюшинно.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что исходные показатели стабильных метаболитов оксида азота находились на уровне $0,728 \pm 0,046$ мкмоль/дл. При 30 минутной ишемии уровень стабильных метаболитов оксида азота повышался до $1,607 \pm 0,126$ мкмоль/дл, с последующим падением до $0,692 \pm 0,103$ мкмоль/дл при реперфузии. При действии ИПК уровень стабильных метаболитов оксида азота повышается до $1,536 \pm 0,119$ мкмоль/дл после 30-минутного эпизода ишемии, после 30-минутной реперфузии снижается до $1,091 \pm 0,106$ мкмоль/дл. При введении глибенкламида за 30 мин до прямого ишемического preconditionирования уровень стабильных метаболитов азота повышается до $1,640 \pm 0,247$ мкмоль/дл после длительной ишемии и снижается до уровня $0,712 \pm 0,167$ мкмоль/дл.

Выводы. На основании полученных данных можно сделать вывод о вовлеченности системы оксида азота в механизмы защиты тканей тонкого кишечника при ИПК и отмене его действия в отношении уровня стабильных метаболитов оксида азота при применении глибенкламида в дозировке 5 мг/кг.

Влияние препаратов Магнерот и Лаеннек на репаративную регенерацию кожи

Н. Ю. Жидоморов, Т. В. Суракова

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

Цель. Изучение репаративных возможностей препаратов «Магнерот» и «Лаеннек».

Методы. Исследование выполнено на 50 беспородных крысах-самках массой тела 180–250 г. Использовались модели травматического и ожогового поражений кожи с последующим внутрибрюшинным введением изучаемых веществ 5 раз в неделю до эпителизации раны. Обе модели воспроизводились после депиляции на коже спины в межлопаточной области. Травматическая модель предполагала полнослойное удаление кожного лоскута размером $1,5 \times 1,5$ см. Ожоговая — прикладывание к ограниченному деревянным трафаретом круглому участку кожи диаметром 1,5 см тонкостенной резиновой емкости с водой, разогретой до температуры 90°C , на 30 с (предварительные испытания показали, что данная методика позволяет воспроизводить стандартный по размеру и глубине ожог III степени). В качестве контроля использовались физиологический раствор хлористого натрия и раствор «Солкосерил» (препарат сравнения). Через 30 дней проводилось гистологическое изучение регенерата.

Результаты. Завершение эпителизации (сутки). Травматическая рана: контроль — $19,0 \pm 2,16$, солкосерил — $17,7 \pm 0,58$, магнерот — $16,3 \pm 1,50$, лаеннек — $16,5 \pm 1,00$. Ожоговая рана: контроль — $23,7 \pm 1,11$, солкосерил — $18,2 \pm 2,77$, магнерот — $22,3 \pm 1,21$, лаеннек — $20,3 \pm 2,34$. Исследование морфологических особенностей кожного регенерата при применении как магнерота, так и лаеннека дало улучшение качества регенерата по сравнению с контролем. Результаты назначения магнерота на обеих моделях проявились в появлении выпячиваний на базальном слое эпидермиса, уменьшении плотности и повышению извитости коллагеновых волокон, лучшему развитию эластических волокон. Прием лаеннека также привел к разрыхлению коллагеновых во-

локон, увеличению количества и разветвленности эластических волокон. Кроме того, у краевой зоны рубца отмечалось формирование волосяных фолликулов. Таким образом, склеротические изменения соединительной ткани в зоне повреждения у опытных животных оказались выраженными в меньшей степени, чем в контроле. Развитие волосяных фолликулов и эластических волокон под действием лаеннека или магнерота оказались выраженными больше, чем при приеме препарата сравнения.

Выводы. 1. Стимулирующее воздействие лаеннека на регенерацию кожи, давно используемое в клинике, получило экспериментальное подтверждение. 2. Применение магнерота положительно отражается на течении восстановительного процесса в кожном регенерате.

Фармакоэкономический анализ отдельных генериков амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией

А. Н. Журавлева, Н. Б. Сидоренкова, А. В. Манукян

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Целью исследования явилось изучение фармакоэкономического анализа отдельных генериков амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

В исследование было включено 69 пациентов в возрасте $46,3 \pm 4,3$ лет с АГ I–II степени высокого риска (ВНОК, 2008). После отмычного периода пациентов рандомизировали на три группы, в которых были назначены норваск («Pfizer», США), тенокс («KRKA, Словения») и калчек («IPCA Laboratories Ltd.», Индия) в дозе 5–10 мг однократно в сутки. Исходно и через 4 недели монотерапии проводили суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, транскраниальную доплерографию средней мозговой артерии. Фармакоэкономический анализ был проведен методом «стоимость/эффективность» по формуле: $CER = C/Ef$.

Через 4 недели монотерапии среднесуточное артериальное давление (АД) при использовании норваска достоверно снизилось на 15,4 %, тенокса на 14,8 %, калчека на 14,3 %. Средняя суточная доза норваска составила 7,5 мг, тенокса 8,1 мг, калчека 9,3 мг. Учитывая стоимость упаковки была рассчитана стоимость 4-недельной монотерапии препаратами амлодипина. Наибольшая цена лечения была в группе норваска, наименьшая — калчека. С учетом полученных показателей стоимости лечения, а также величины снижения АД были рассчитаны коэффициенты «стоимость/эффективность». В среднем по группам наибольшее значение коэффициента «стоимость/эффективность» было характерно для норваска, наименьшее для калчека. С учетом сопоставимой гипотензивной эффективности нами были использованы дополнительные показатели, отражающие влияние препаратов на суточный профиль АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также показатели церебрального кровотока. Анализ клинико-фармакологической эффективности изученных препаратов позволил выявить статистически значимые отличия между норваском, теноксом и калчеком по влиянию на индекс времени систолического и диастолического АД, суточный индекс диастолического АД и ЧСС при сопоставимом достоверном изменении индексов пульсаторности и резистентности. В связи с этим, был рассчитан интегративный коэффициент «стоимость/эффективность» как сумма коэффициентов «стоимость/эффективность» по выбранным показателям, соотношенная к 3, который составил для норваска — 35,6, тенокса — 28,5, калчека — 29,3.

Таким образом из выбранных для фармакоэкономического анализа препаратов амлодипина, наиболее затратным является норваск. Среди изученных препаратов амлодипина тенокс имеет преимущества по суммарному фармакоэкономическому показателю.