Р†РќРЎРўР РЈРљР¦Р†РЇ

РґР»СЏ РјРµРґРёС‡PSPsPiPs Р·Р°СЃС‚РѕPIP°PSPSCЏ Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєPsPiPs Р·Р°СЃРѕР±Сґ

Р‘Р†Р›РЂР“Р†РЎ[В®]

В (BILAGIS)

РЎРєР»Р°Рґ:

РґС–СЋС‡Р° СЂРµС‡PsPIPёPSP°: Р±С–Р»Р°СЃС,РёPS; *В*

1 С,Р°Р±Р»РµС,РєР° РјС–СЃС,РёС,СЊ Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSCґ 20 РјРі;

РґPsPїPsPjС–Р¶PSС– СЂРµС‡PsPIPёPSPё: С†РµР»СЋР»PsР·Р° РјС–РєСЂРsРєСЂРёСЃС,Р°Р»С–С‡PSP°, PSP°С,СЂС–СЊ РєСЂPsС…РjР°Р»СЊРiР»С–РєРsР»СЏС, (С,РёРї Рђ), РєСЂРµРjPSС–СЊ РґС–PsРєСЃРёРґ РєРsР»PsС—РґPSPёР№ Р±РµР·PIPsРґPSPёР№, РjР°РiPSС–СЊ СЃС,РµР°СЂР°С,.

Р›С–РєР°СЂСЃСЊРєР° С„PsСЂРjР°. РўР°Р±Р»РµС,РєРё.

РћСЃPSPsPIPSС– С„С–Р·РёРєPs-С…С–РjС–С‡PSС– PIP»Р°СЃС,РёPIPsСЃС,С–: С,Р°Р±Р»РµС,РєРё Р±С–Р»PsPiPs Р°Р±Ps РjР°Р№Р¶Рµ Р±С–Р»PsPiPs РєРsР»СЊPsСЂСґ, РґPIPsPsРїСґРєР»С–, РїСЂPsРґPsPIPiСґPIP°С,PsС— С„PsСЂРjРё, Р· С,РёСЃPSPµPSPSCЏPj Р’20, Р· СЂРёСЃРєPsСЊ Р·PsРґPSPsPiPs Р±PsРєСґ.

Р¤Р°СЂРjР°РєPsС,РµСЂР°РїРµPIС,РёС‡PSP° PiСЂСґРїР°.

РђPSС,РёPiС–СЃС,Р°РjС–PSPSС– Р·Р°СЃРsР±Рё РґР»СЏ СЃРёСЃС,РµРjPSPsPiPs Р·Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ. Р†PSС€С– Р°PSС,РёPiС–СЃС,Р°РjС–PSPSС– Р·Р°СЃРsР±Рё РґР»СЏ СЃРёСЃС,РµРjPSPsPiPs Р·Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ. Р‘С–Р»Р°СЃС,РёPS. РљPsРґ РђРўР Ґ R06A X29.

Р¤Р°СЂРjР°РєPsР»PsPiС–С‡PSС– PIP»Р°СЃС,РёPIPsСЃС,С–.

Р¤Р°СЂРjР°РєPsРґРёPSP°РjС–РєР°.

Р‘С–Р»Р°СЃС,РёPS вЂ” С†Рµ PSPµСЃРµРґР°С,РёPIPSPёР№ Р°PSС,Р°PiPsPSС–СЃС, PiС–СЃС,Р°РjС–PSCґ С,СЂРёPIP°Р»PsС— РґС–С—, PIPёСЃРsРєPsСЃРµР»РµРєС,РёPIPSPёР№ Р±Р»PsРєР°С,PsСЂ РїРµСЂРёС„РµСЂРёС‡PSPёС… H_1-СЂРµС†РµРїС,PsСЂС–РІ, С‰Ps PSPµ

P·PIвЂ™CЏP·CґC”C,CЊCЃCЏ P· PjCґCЃPєP°CЂPёPSPsPIPёPjPё CЂPµC†PµPїC,PsCЂP°PjPё.

PµC–CЃP»CЏ PsPґPSPsCЂP°P·PsPIPsPiPs P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ P±C–P»P°CЃC,PёPS PїCЂPsC,CЏPiPsPj 24 PiPsPґPёPS PїCЂPёPiPSC–C‡CґC” CЂPsP·PIPёC,PsPє CЃPїCЂPёC‡PёPSPµPSPёC… PiC–CЃC,P°PjC–PSPsPj C€PєC–CЂPSPёC… CЂPµP°PєC†C–P№, C‰Ps PїCЂPsCЏPIP»CЏCЊC,CЊCЃCЏ PїCґC…PёCЂCЏPjPё C,P° PїPsC‡PµCЂPIPsPSC–PSPSCЏPj.

PJ PєP»C–PSC–C‡PSPёC… PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏC…, PїCЂPsPIPµPґPµPSPёC… P·P° CґC‡P°CЃC,CЊ PґPsCЂPsCЃP»PёC… C– PїC–PґP»C–C,PєC–PI P· P°P»PµCЂPiC–C‡PSPёPj CЂPёPSPsPєPsPSвЂ™CЊPSPєC,PёPIC–C,PsPj (CЃPµP·PsPSPSPёPj C– C†C–P»PsCЂC–C‡PSPёPj), PїCЂPёP№PsPj 20 PjPi P±C–P»P°CЃC,PёPSCґ 1 CЂP°P· PSP° PґPsP±Cґ PIPїCЂPsPґPsPIP¶ 14вЂ“28 PґPSC–PI PIPёCЏPIPёPICЃCЏ PµC„PµPєC,PёPIPSPёPj Cґ PїPsP»PµPiC€PµPSPSC– C,P°PєPёC… CЃPёPjPїC,PsPjC–PI, CЏPє C‡C…P°PSPSCЏ, PIPёPґC–P»PµPSPSCЏ P· PSPsCЃP°, CЃPIPµCЂP±C–P¶ Cґ PSPsCЃC–, P·P°PєP»P°PґPµPSC–CЃC,CЊ PSPsCЃP°, CЃPIPµCЂP±C–P¶ PsC‡PµP№, CЃP»CЊPsP·PsC,PµC‡P° C,P° PїPsC‡PµCЂPIPsPSC–PSPSCЏ PsC‡PµP№. PЎPёPjPїC,PsPjPё PµC„PµPєC,PёPIPSPs PєPsPSC,CЂPsP»CЊPIP°P»PёCЃCЏ P±C–P»P°CЃC,PёPSPsPj PїCЂPsC,CЏPiPsPj 24 PiPsPґPёPS.

PJ PґPIPsC… PєP»C–PSC–C‡PSPёC… PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏC…, PI CЏPєPёC… P±CЂP°P»Pё CґC‡P°CЃC,CЊ PїP°C†C–C”PSC,Pё P· C…CЂPsPSC–C‡PSPsCЊ C–PґC–PsPїP°C,PёC‡PSPsCЊ PєCЂPsPїPёPIвЂ™CЏPSPєPsCЊ, P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ 20 PjPi P±C–P»P°CЃC,PёPSCґ 1 CЂP°P· PSP° PґPsP±Cґ PїCЂPsC,CЏPiPsPj 28 PґPSC–PI P±CґP»Ps PµC„PµPєC,PёPIPSPёPj Cґ PїPsCЃP»P°P±P»PµPSPSC– C–PSC,PµPSCЃPёPIPSPsCЃC,C– CЃPIPµCЂP±PµP¶Cґ C,P° P·PjPµPSC€PµPSPSC– PєC–P»CЊPєPsCЃC,C– C– CЂPsP·PjC–CЂCґ PїCґC…PёCЂC–PI, P° C,P°PєPsP¶ PґPёCЃPєPsPjC„PsCЂC,Cґ, PIPёPєP»PёPєP°PSPsPiPs PєCЂPsPїPёPIвЂ™CЏPSPєPsCЊ. PJ PїP°C†C–C”PSC,C–PI CЃPїPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PsCЃCЏ PїPsPєCЂP°C‰PµPSPSCЏ CЃPSCґ C,P° CЏPєPsCЃC,C– P¶PёC,C,CЏ.

PJ PєP»C–PSC–C‡PSPёC… PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏC… P±C–P»P°CЃC,PёPSCґ PєP»C–PSC–C‡PSPs P·PSP°C‡CґC‰PsPiPs PїPsPґPsPIP¶PµPSPSCЏ C–PSC,PµCЂPIP°P»Cґ QTCЃ P°P±Ps CЏPєPsPiPsCЃCЊ C–PSC€PsPiPs PIPїP»PёPICґ PSP° CЃPµCЂC†PµPIPs-CЃCґPґPёPSPSCґ CЃPёCЃC,PµPjCґ PSPµ CЃPїPsCЃC,PµCЂC–PiP°P»PsCЃCЏ, PSP°PIC–C,CЊ PїCЂPё P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSC– Cґ PґPsP·C– 200 PjPi PSP° PґPsP±Cґ (C‰Ps PI 10 CЂP°P·C–PI PїPµCЂPµPIPёC‰CґC” PєP»C–PSC–C‡PSCґ PґPsP·Cґ) PїCЂPsC,CЏPiPsPj 7 PґPSC–PI Cґ 9 CґC‡P°CЃPSPёPєC–PI P°P±Ps Cґ CЂP°P·C– PsPґPSPsC‡P°CЃPSPsPiPs P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ P· C–PSPiC–P±C–C,PsCЂP°PjPё P-PiP»C–PєPsPїCЂPsC,PµC—PSCґ (P-gp), C,P°PєPёPjPё CЏPє PєPµC,PsPєPsPSP°P·PsP» (24 CґC‡P°CЃPSPёPєPё) C–PµCЂPёC,CЂPsPjC–C†PёPS (24 CґC‡P°CЃPSPёPєPё). PЉCЂC–Pj C,PsPiPs, P±CґP»Ps PїCЂPsPIPµPґPµPSPs CЂPµC,PµP»CЊPSPµ PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏ QT P·P° CґC‡P°CЃC,CЊ 30 PґPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†C–PI.

PJ PєPsPSC,CЂPsP»CЊPsPIP°PSPёC… PєP»C–PSC–C‡PSPёC… PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏC… P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ PI CЂPµPєPsPjPµPSPґPsPIP°PSC–P№ PґPsP·C– 20 PjPi 1 CЂP°P· PSP° PґPsP±Cґ PїCЂPsC„C–P»CЊ P±PµP·PїPµPєPё P±C–P»P°CЃC,PёPSCґ C,P° PїP»P°C†PµP±Ps PIC–PґPSPsCЃPSPs C†PµPSC,CЂP°P»CЊPSPsC— PSPµCЂPIPsPIPsC— CЃPёCЃC,PµPjPё (P¦PќРЎ) P±CґP»Pё CЃC…PsP¶PёPjPё, P° C‡P°CЃC,PsC,P° PїPsCЏPIPё CЃPsPSP»PёPIPsCЃC,C– PSP° C,P»C–PїCЂPёP№PsPjCґ P±C–P»P°CЃC,PёPSCґ CЃC,P°C,PёCЃC,PёC‡PSPs PSPµ PIC–PґCЂC–P·PSCЏP»P°CЃCЏ PIC–Pґ C,P°PєPsC— PїCЂPё P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSC– PїP»P°C†PµP±Ps. P‘C–P»P°CЃC,PёPS Cґ PґPsP·P°C… PґPs 40 PjPi PSP° PґPsP±Cґ PSPµ PIPїP»PёPIP°PI PSP° PїCЃPёC…PsPjPsC,PsCЂPSC– PїPsPєP°P·PSPёPєPё Cґ PєP»C–PSC–C‡PSPёC…

РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏС… С‚Р° РЅР·РґР°С‚РєРІР°С‚Рё С‚СЂР°РЅСЃРїРѕСЂС‚РЅРёРјРё Р·Р°СЃРѕР±Р°РјРё Сѓ СЃС‚Р°РЅРґР°СЂС‚РЅРёС… С‚РµСЃС‚Р°С… РЅРѕСЂРјР°С‚РёРІРЅРёРјРё РІРёРјРѕРіР°РјРё.

РЈ РїР°С†С–Р»С–РІ Р»С–С‚РЅСЊРѕРіРѕ РІС–Рє (≥ 65 СЂРѕРєС–РІ), СЏРєС– Р±СЂР°Р»Рё СѓС‡Р°СЃС‚СЊ Сѓ РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏС… II С– III С„Р°Р·Рё, РµС„РµРєС‚РёРІРЅРёРјРё С– Р±РµР·РїРµРєР° РїСЂРѕРїР°СЂР°С‚Сѓ РІС–Рґ РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ РІС–Рґ С‚Р°РєРёС… СѓС‡Р°СЃРЅРёРєС–РІ РЅРµ РѕС‚СЂРёРјСѓРІР°Р»Рё.

РЈ РїС–СЃР»СЏСЂРµС”СЃС‚СЂР°С†С–Р№РЅРѕРіРѕ РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ, РїСЂРѕРІРѕРґР°С‡Р° 146 РїР°С†С–С”РЅС‚С–Р» Р·Р° СѓС‡Р°СЃС‚СЋ 146 РїР°С†С–С”РЅС‚С–Р» Р»С–С‚РЅСЊРѕРіРѕ РІС–Рє РєСѓ РїРѕСЂСЏРґРєСѓ РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ РґРѕСЃС‚СЂРѕРєРѕРІРѕ РІС–Рґ С‡Р°СЃСѓ СЃРєСЂРёРЅС–РЅРіСѓ РґРѕ С–РЅС‚РµСЂРІРµРЅС†С–С— Р· РїРѕСЃС‚РѕСЂРґРёРїРµСЂР°С†С–Р№РЅРёРјРё РїРѕСЃС–Р±РЅРёРєР°РјРё РІС–Рґ РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ РїРѕСЃС–Р±РЅРёРєР°.

<u>Р”С–Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРёР№ РЅС–СЌРЅСЊ.</u> РЈС–СЃР»Р¬ РїРµСЂРѕСЂР°Р»Р»СЊРЅРЅРѕРіРѕ Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ С€РІРёРґРєРѕРіРѕ РІС–Рґ РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ РІС–СЃС”Р»Р°СЃС‚РѕСЃСѓ, Р° РЅРѕРіРѕ РјР°Р°РєСЃРёРјР°Р»СЊРЅРѕ РґРѕР·РѕРІР°РЅРёР№ РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅРёРє РїСЂРёР№РЅСЏРІ 1,3 РіРѕСЂРёРЅРі. РќР°РєРѕРїРёС‡РµРЅРЅСЏ РЅР· СЃРїРѕСЃС‚РµСЂС–Р°РіР°Р»Р»СЊ. РЎРµСЂРµРґРЅСЊРѕРЅ РїРѕСЃС‚СѓРїРѕРІРёС… С‡РёСЃР»Р° РїРѕСЃС–Р±РЅРёРєС–РІ, СЏРєС– РїСЂРёР№РЅСЏР»Рё РїСЂРµРїР°СЂР°С‚, РїРѕСЃС–РІРёРІ РїСЂРёР±Р»РёР·РЅРѕ 61 %.

<u>Р РѕР·РїРѕСЂС–Р».</u> Р”РѕСЃР»С–РґР¶РµРЅРЅСЏ *in vitro* С‚Р° *in vivo* РїРѕРєР°Р·Р°Р»Рё, С‰Рѕ Р±С–Р»Р°СЃС‚РёРЅ С” СЃСѓР±СЃС‚СЂР°С‚РѕРј Pgp (РґРёРІ. СЂРѕР·РґС–Р» В«Р’Р·Р°С”РјРѕРґС–СЏ Р· РєРµС‚РѕРєРѕРЅР°Р·РѕР»РѕРј, РµС‚РёРєС‚РєРѕСЋ С‚Р° РґРёР»С‚Р·Р°Р·РµРјРѕРґРѕРјВ») С‚Р° OATP (РґРёРІ. СЂРѕР·РґС–Р» В«Р’Р·Р°С”РјРѕРґС–СЏ Р· РіСЂРµР№РїС„СЂСѓС‚РѕРј СЃРѕРєРѕРј В»). Р’С–Р»Р°СЃС‚РёРѕ, РѕС‡РµРІРёРґРЅРѕ, РѕР° С” СЃСѓР±СЃС‚СЂР°С‚РѕРј РїРµСЂРµРґ BCRP Р°Р±Рѕ РѕСЂРіР°РЅС–С… РїРµСЂРµРґРѕРІСѓСЃС–РѕРЅС– РћРўРў2, РћРђРў1 С‚Р° РћРђРў3. Р”Р°РЅС–
РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ *in vitro* РѕРµР°СЊРЅ РїС–РґСЃС‚Р°РІР»СЏСЋС‚СЊ РЅР°РґС–Р№РЅС– РґР°РЅС– РґР»СЏ РїС–РґС‚РІРµСЂРґР¶РµРЅРЅСЏ РіС–РїРѕС‚РµР·Рё РїСЂРѕ СЃРїСЂСЏРјРѕРІР°РЅРёР№ РІРїР»РёРІ РїСЂРµРїР°СЂР°С‚Сѓ РЅР° С„СѓРЅРєС†С–СЋ OATP1B1 С‚Р° OATP1B3 РїСЂРё РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅС– С–РЅС‚РµСЂР°РєС†С–С— Р· С–РЅС€РёРјРё РїРѕСЃС–Р±РЅРёРєР°РјРё, СЏРєС– Р-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 С‚Р° NTCP, РѕСЃРєС–Р»СЊРєРё Р№РѕРіРѕ Р·РґР°С‚РЅС–СЃС‚СЊ С–РЅРіС–Р±СѓРІР°С‚Рё Р-gp, OATP2B1 С‚Р° OCT1 РЅРµР·РЅР°С‡РЅР° С– С…Р°СЂР°РєС‚РµСЂРёР·СѓС”Рѕ СЃРїСЂСЏРјРѕРІР°РЅРёР№ IC_{50}

≥ 300 РјРєРњ, С‰Ps Р·PSP°С‡PSPs РїРµСЂРµPIPёС‰СґС” СЂРsР·СЂР°С…СґPSPєPsPIPёР№ РїPsPєР°Р·PSPёPє РјР°РєСЃРёРјР°Р»СЊPSPsС— РєPsPSC†РµPSC,СЂР°С†С–С— PI РїР»Р°Р·РјС–(C$_{max}$) Сґ СЂР°Р·С– РєР»С–PSC–С‡PSPsPiPs Р·Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSCґ. РўР°РєРёРј С‡РёPSPsPj, РїPsPґС–Р±PSC– PIP·Р°С”РјPsPґС–С— PSPµ РјР°С,РёРјСґС,СЊ РєР»С–PSC–С‡PSPsPiPs Р·PSP°С‡РµPSPSCЏ. РџСЂPsС,Рµ СЂРµР·СґСЂР»СЊС,Р°С,Рё Р°PSP°Р»PsPiС–С‡PSPёС… РґPsСЃР»С–РґР¶РµPSCЊ PIP€Р°Р·СґСЂС,СЊ PSP° С,Рµ, С‰Ps С–PSPiС–Р±СґPIP°PSPSCЏ Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSPsPj Р±С–Р»РєС–PI-РїРµСЂРµPSPsСЃPSPёРєС–PI, С‰Ps Р·PSP°С…PsРґСЏС,СЊСЃСЏ PI СЃР»РёР·PsPIС–Р№ PsР±PsР»PsPSC†С–РєРёС€РµС‡PSPёРєСґ (PSP°РїСЂРёРєР»Р°Рґ P-gp), PIPёРєР»СЂС‡РёС,Рё PSPµ PjPsР¶PSP°. РџСЂРё Р·Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSC– Сґ С,РµСЂР°РїРµPIC,РёС‡PSPёС… РґPsР·Р°С… 84вЂ“90 % Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSCґ Р·PIвЂ™СЏР·СґС”С,СЊСЃСЏ Р· Р±С–Р»РєР°РjРё РїР»Р°Р·РjРё РєСЂPsPIС–.

Р‘С–PsС,СЂР°PSCЃС„PsСЂPjР°С†С–СЏ. РЈ РґPsСЃР»С–РґР¶РµPSPSCЏС… *in vitro* Р±С–Р»Р°СЃС,РёPS PSPµ PIРёСЏPIPёPI Р·РґР°С,PSPsСЃС,С– С–PSPґСґРєСґPIP°С,Рё Р°Р±Ps РїСЂРёPiPSC–С‡СґPIP°С,Рё Р°РєС,РёPIPSC–СЃС,СЊ С–Р·PsС„РµСЂРjРµPSC,С–PI CYP450.

Р’РёPIРµРґРµPSPSCЏ. РЈ РґPsСЃР»С–РґР¶РµPSPSC– Р±Р°Р»Р°PSCЃСґ РjР°СЃРё, РїСЂPsPIРµРґРµPSPsPiPs Р·Р° СґС‡Р°СЃС,СЂ Р·РґРsСЂPsPIРёС… РґPsР±СЂPsPIPsР»СЊС†С–PI, РїС–СЃР»СЏ PsРґPSPsСЂР°Р·PsPIPsPiPs Р·Р°СЃС,PsСЃСґPIP°PSPSCЏ ^{14}С-Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSCґ PI РґPsР·С– 20 РjPi РjР°Р№Р¶Рµ 95 % РїСЂРёР№PSCЏС,PsС— РґPsР·Рё PIРёСЏPIР»СЏР»РёСЃСЏ PI СЃРµС‡С– (28,3 %) С,Р° РєР°Р»С– (66,5 %) Сґ PIРёPiР»СЏРґС– PSPµР·РjС–PSPµPSPsPiPs Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSCґ, Р· С‡PsPiPs PjPsР¶PSP° Р·СЂPsР±РёС,Рё PIРёСЃPSPsPIPsPє, С‰Ps PI PsСЂPiР°PSC–Р·РjС– Р»СЊРґРёPSPё Р±С–Р»Р°СЃС,РёPS PjРµС,Р°Р±PsР»С–Р·СґС”С,СЊСЃСЏ PSPµР·PSP°С‡PSPёPj С‡РёPSPsPj. РЈ СЃРµСЂРµРґPSCЊPsPjCґ РїРµСЂС–PsРґ PSP°РїС–PIPIРёPIPµРґРµPSPSCЏ Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSCґ Сґ Р·РґPsСЂPsPIРёС… РґPsР±СЂPsPIPsР»СЊС†С–PI СЃС,Р°PSPsPIРёС,СЊ 14,5 PiPsРґ.

Р›С–PSC–Р№PSC–СЃС,СЊ. РЈ РґPsСЃР»С–РґР¶СґPIP°PSPsPjCґ РґС–Р°РїР°Р·PsPSC– РґPsР·(PIC–Рґ 5 РґPs 220 РjPi) Р±С–Р»Р°СЃС,РёPS PIРёСЏPIР»СЏС” Р»С–PSC–Р№PSCґ С„Р°СЂPjР°РєPsPєС–PSPµС,РёРєСґ Р· PSPёР·СЊРєPsСЊ PjС–Р¶СЃСґР±вЂ™С”РєС,PSPsСЊ PIP°СЂС–Р°Р±РµР»СЊPSC–СЃС,СЊ.

РµPsСЂСґС€РµPSPSCЏ С„СґPSPєС†С–С— PSPёСЂPsPє. Р”PsСЃР»С–РґР¶РµPSPSCЏ Р·Р° СґС‡Р°СЃС,СЊ РїР°С†С–С”PSC,С–PI Р· СЂС–Р·PSPёPj СЃС,Р°PSPsPj С„СґPSPєС†С–С— PSPёСЂPsPє РїPsPєР°Р·Р°Р»Ps, С‰Ps Сґ СЂР°Р·С– PSPsСЂPjР°Р»СЊPSPsС— С„СґPSPєС†С–С— PSPёСЂPsPє (С€PIPёРґРєС–СЃС,СЊ РєР»СґР±PsС‡РєPsPIPsС— С„С–Р»СЊС,СЂР°С†С–С— (РЁРљР¤) > 80 РjР»/С…PI/1,73 Рj^2) СЃРµСЂРµРґPSCЏ AUC$_{0вЂ“¥}$ (В± СЃС,Р°PSPґР°СЂС,PSPµ PIC–РґС…РёР»РµPSPSCЏ) СЃС,Р°PSPsPIРёС,СЊ 737,4 (В±260,8) PSPi×PiPsРґ/РjР», Р·Р° PSP°СЏPIPSPsСЃС,С– РїPsСЂСґС€РµPSCЊ С„СґPSPєС†С–С— PSPёСЂPsPє Р»РµPiPєPsPiPs СЃС,СґРїРµPSCЏ С,СЏР¶РєPsСЃС,С– (РЁРљР¤ = 50вЂ“80 РjР»/С…PI/1,73 Рj^2) С†РµР№ РїPsPєР°Р·PSPёPє СЃС,Р°PSPsPIРёС,СЊ 967,4 (В± 140,2) PSPi×PiPsРґ/РjР», Сґ СЂР°Р·С– РїPsСЂСґС€РµPSCЊ СЃРµСЂРµРґPSCЊPsPiPs СЃС,СґРїРµPSCЏ С,СЏР¶РєPsСЃС,С– (РЁРљР¤ = 30вЂ“<50 РjР»/С…PI/1,73 Рj^2) вЂ” 1384,2 (В±263,23) PSPi×PiPsРґ/РjР», Р° Сґ СЂР°Р·С– РїPsСЂСґС€РµPSCЊ С,СЏР¶РєPsPiPs СЃС,СґРїРµPSCЏ (РЁРљР¤ <30 РjР»/С…PI/ 1,73 Рj^2) вЂ” 1708,5 (В± 699,0) PSPi×PiPsРґ/РjР».

РЈ РїР°С†С–С”PSC,С–PI Р· PSPsСЂPjР°Р»СЊPSPsСЊ С„СґPSPєС†С–С”СЊ PSPёСЂPsPє

СЃРµСЂµРґPSC–Р№ (В± СЃС‚. PIC–РґС….) РїРµСЂС–PsРґ PSP°РїС–PIPIРёPIPµРґРµPSPSCЏ Р±С–Р»Р°СЃС‚РёPSCѓ СЃС‚Р°PSPsPIPёPI 9,3 (В± 2,8) PiPsРґ, Сѓ РїР°С†С–С”PSC,С–PI Р· РїPsСЂСѓС€РµPSPSCЏPjРё Р»РµPiРєPsPiPs СЃС‚СѓРїРµPSCЏ С,СЏР¶РєPsСЃС‚С– вЂ”В 15,1 (В± 7,7) PiPsРґ, Сѓ РїР°С†С–С”PSC,С–PI Р· РїPsСЂСѓС€РµPSPSCЏPjРё СЃРµСЂµРґPSCЊPsPiPs СЃС‚СѓРїРµPSCЏ С,СЏР¶РєPsСЃС‚С– вЂ” 10,5 (В± 2,3) PiPsРґ, Р° Сѓ РїР°С†С–С”PSC,С–PI Р· РїPsСЂСѓС€РµPSPSCЏPjРё С,СЏР¶РєPsPiPs СЃС‚СѓРїРµPSCЏ вЂ” 18,4 (В± 11,4) PiPsРґ. РµСЂР°РєС‚PSPs Сѓ PICЃС–С… РїР°С†С–С”PSC,С–PI С‡РµСЂРµР· 48вЂ“72 PiPsРґРёPSPё РїС–СЃР»СЏ РїСЂРёР№PsPjСѓ Р±С–Р»Р°СЃС‚РёPS PI СЃРµС‡С– PSPµ PIPёСЏPIP»СЏPICЃСЏ. РµPsРґС–Р±PSC– Р·PjС–PSPё С„Р°СЂPjР°РєPsРєС–PSPµС,РёРєРё PSPµ РїPsPIPёPSPSC– PjР°С,Рё РєР»С–PSC–С‡PSPsPiPs Р·PSP°С‡РµPSPSCЏ С,Р° PIPїР»РёPICѓ PSP° Р±РµР·РїРµРєСѓ Р·Р°СЃС,PsСЃСѓPIP°PSPSCЏ Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSCѓ, PsСЃРєС–Р»СЊРєРё Р№PsPiPs РєPsPSC†РµPSC,СЂР°С†С–С— PI РїР»Р°Р·PjС– Сѓ РїР°С†С–С”PSC,С–PI Р· РїPsСЂСѓС€РµPSPSCЏPjРё С„СѓPSРєС†С–С— PSPёСЂPsРє Р·Р°Р»РёС€Р°СЋС,СЊСЃСЏ PI Р±РµР·РїРµС‡PSPёС… PjРµР¶Р°С….

РµPsСЂСѓС€РµPSPSCЏ С„СѓPSРєС†С–С— РїРµС‡С–PSРєРё.
Р¤Р°СЂPjР°РєPsРєС–PSPµС,РёС‡PSС– РґР°PSС– С‰PsРґPs РїР°С†С–С”PSC,С–PI Р· РїPsСЂСѓС€РµPSPSCЏPj С„СѓPSРєС†С–С— РїРµС‡С–PSРєРё PIС–РґСЃСѓС,PSС–. Р’ PsСЂPiР°PSC–Р·PjС– Р»СЊРґРёPSPё Р±С–Р»Р°СЃС,РёPS PSPµ PjPµС,Р°Р±PsР»С–Р·СѓС”С,СЊСЃСЏ. Р РµР·СѓР»СЊС,Р°С,Рё РґPsСЃР»С–РґР¶РµPSPSCЏ, PI CЏРєPsPjСѓ Р±СЂР°Р»Рё СѓС‡Р°СЃС,СЊ РїР°С†С–С”PSC,Рё Р· РїPsСЂСѓС€РµPSPSCЏPj С„СѓPSРєС†С–С— PSPёСЂPsРє, РїPsРєР°Р·Р°Р»Рё, С‰Ps Р±С–Р»Р°СЃС,РёPS PiPsР»PsPIPSPёPj С‡РёPSPsPj PIPёPIPsРґРёС,СЊСЃСЏ PSPёСЂРєР°PjРё, Р° Р· Р¶PsPIС‡СЂ, PIС–СЂPsPiС–РґPSPs, PIPёPIPsРґРёС,СЊСЃСЏ Р»РёС€Рµ PSPµР·PSР°С‡PSPsСЂ PjС–СЂPsСЂ. Р—PjС–PSPё С„СѓPSРєС†С–С— РїРµС‡С–PSРєРё PSPµ PjР°СЂС,СЊ РєР»С–PSC–С‡PSPs Р·PSP°С‡СѓС‰PsPiPs PIРїР»РёPICѓ PSP° С„Р°СЂPjР°РєPsРєС–PSPµС,РёРєСѓ Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSCѓ.

РµР°С†С–С”PSC,Рё Р»С–С,PSCЊPsPiPs PIС–РєСѓ. Р”Р°PSС– РїСЂPs С„Р°СЂPjР°РєPsРєС–PSPµС,РёРєСѓ РїСЂРµРїР°СЂР°С,Сѓ Сѓ РїР°С†С–С”PSC,С–PI PIС–РєPsPj РїPsPSP°Рґ 65 СЂPsРєС–PI PsР±PjРµР¶РµPSС–. Р¤Р°СЂPjР°РєPsРєС–PSPµС,РёС‡PSС– РїР°СЂР°PjРµС,СЂРё Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSCѓ Сѓ РїР°С†С–С”PSC,С–PI PIС–РєPsPj РїPsPSP°Рґ 65 СЂPsРєС–PI С– Сѓ РїР°С†С–С”PSC,С–PI 18вЂ“35 СЂPsРєС–PI СЃС,Р°С,РёСЃС,РёС‡PSPs Р·PSP°С‡СѓС‰Рµ PSPµ PIС–РґСЂС–Р·PSCЏСЋС,СЊСЃСЏ.

Р”С–Рё. Р”Р°PSС– Р· С„Р°СЂPjР°РєPsРєС–PSPµС,РёРєРё Сѓ РїС–РґР»С–С,РєС–PI (12вЂ“17 СЂPsРєС–PI) PIС–РґСЃСѓС,PSС–, PsСЃРєС–Р»СЊРєРё РґР»СЏ С†СЊPsPiPs Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєPsPiPs Р·Р°СЃPsР±Сѓ PIPIР°Р¶Р°С”С,СЊСЃСЏ РґPsСЂРµС‡PSPsСЂ РµРєСЃС,СЂР°РїPsР»СЏС†С–СЏ РґР°PSPёС…, PsС,СЂРёРјР°PSPёС… Сѓ РґPsСЂPsСЃР»РёС….

РљР»С–PSC–С‡PSC– С…Р°СЂР°РєС,РµСЂРёСЃС,РёРєРё.

РµPsРєР°Р·Р°PSPSCЏ.

Р”Р»СЏ СЃРёРјРїС,PsРјР°С,РёС‡PSPsPiPs Р»С–РєСѓPIP°PSPSCЏ Р°Р»РµСЂРіС–С‡PSPsPiPs СЂРёPSPsРєPsPSвЂ™СЊPSPєС,РёPIС–С,Сѓ (СЃРµР·PsPSPSPsPiPs С,Р°

C†C–P»PsCЂC–C‡PSPsPiPs) C– PєCЂPsPїPёPIвЂ™CЏPSPєPё.

РµCЂPsC‚РёРїPsPєP°P·P°PSPSCЏ.

РµC–РґPIPёC‰РµPSP° C‡CґC‚P»РёPIC–CЃC‚CЊ РґPs РґC–CЋC‡PsC— CЂРµC‡PsPIPёPSPё P°P±Ps РґPs P±CґPґCЊ-CЏPєPsC— P· РґPsPїPsPjC–P¶PSPёC… CЂРµC‡PsPIPёPS.

Р’P·P°C”PjPsPґC–CЏ P· C–PSC€РёPjPё P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPёPjPё P·P°CЃPsP±P°PjPё C‚P° C–PSC€C– PIPёPґPё PIP·P°C”PjPsPґC–P№.

Р’P·P°C”PjPsPґC–CЏ P· C—P¶PµCЋ. Р‡P¶P° P·PSPёP¶CґC” PSP° 30 % P±C–PsPґPsCЃC‚CґPїPSC–CЃC‚CЊ P±C–P»P°CЃC‚РёPSCґ, РїCЂРёР№PSCЏC‚PsPiPs PICЃРµCЂРµPґРёPSCґ.

Р’P·P°C”PjPsPґC–CЏ P· PiCЂРµР№PїC„CЂCźC‚PsPIPёPj CЃPsPєPsPj. РЈ CЂР°P·C–PsPґPSPsC‡P°CЃPSPsPiPs РїCЂРёР№PsPjCґ P±C–P»P°CЃC‚РёPSCґ PI PґPsP·C– 20 PjPi C–PiCЂРµР№PїC„CЂCґC‚PsPIPsPiPs CЃPsPєCґ P±C–PsPґPsCЃC‚CґPїPSC–CЃC‚CЊ P±C–P»P°CЃC‚РёPSCґ P·PSPёP¶CґPIP°P»P°CЃCЏ PSP° 30 %. РµPsPґC–P±PSPёР№ РµC„РµPєC, PjPsP¶Рµ C‚P°PєPsP¶ CЃPїPsCЃC‚РµCЂC–PiP°C‚РёCЃCЏ Р№ Cґ CЂР°P·C–P·P°CЃC‚PsCЃCґPIP°PSPSCЏ C–PSC€РёC… C„CЂCґPєC‚PsPIPёC… CЃPsPєC–PI. РЎC‚CґPїC–PSCЊ P·PjPµPSC€РµPSPSCЏ P±C–PsPґPsCЃC‚CґPїPSPsCЃC‚C– PjPsP¶Рµ CЂC–P·PSPёC‚РёCЃCЏ P·P°P»РµP¶PSPs PIC–Pґ PIPёCЂPsP±PSPёPєP° CЃPsPєCґ C‚P° C„CЂCґPєC‚C–PI. РЊРµC…P°PSC–P·Pj C†C–C”C— PIP·P°C”PjPsPґC–C— PїPsP»CЏPiP°C” Cґ PїCЂРёPiPSC–C‡РµPSPSC– P±C–P»PєP°-PїРµCЂРµPSPsCЃPSPёPєP° OATP1A2, PґP»CЏ CЏPєPsPiPs P±C–P»P°CЃC‚РёPS C” CЃCґP±CЃC‚CЂP°C‚PsPj (PґРёPI. CЂPsP·PґC–P» В«Р¤P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC‚РёPєP°В»). Р›C–PєP°CЂCЃCЊPєC– P·P°CЃPsP±Рё, C‰Ps C” CЃCґP±CЃC‚CЂP°C‚P°PjРё P°P±Ps C–PSPiC–P±C–C‚PsCЂP°PjРё OATP1A2, C‚P°PєC– CЏPє CЂРёC‚PsPSP°PIC–CЂ P°P±Ps CЂРёC„P°PjPїC–C†РёPS, C‚P°PєPsP¶ PjPsP¶CґC‚CЊ P·PjPµPSC€CґPIP°C‚Рё PєPsPSC†РµPSC‚CЂP°C†C–CЋ P±C–P»P°CЃC‚РёPSCґ PI PїP»P°P·PjC–.

Р’P·P°C”PjPsPґC–CЏ P· PєPµC‚PsPєPsPSP°P·PsP»PsPj P°P±Ps PµCЂPёC‚CЂPsPjC–C†PёPSPsPj. РЈ CЂР°P·C– PsPґPSPsC‡P°CЃPSPsPiPs РїCЂРёР№PsPjCґ P±C–P»P°CЃC‚РёPSCґ C–PєPµC‚PsPєPsPSP°P·PsP»Cґ P°P±Ps РµCЂРёC‚CЂPsPjC–C†РёPSCґ AUC P±C–P»P°CЃC‚РёPSCґ P·P±C–P»CЊC€CґPIP°P»P°CЃCЏ PIPґPIC–C‡C–, P° C_{max} вЂ” Cґ 2вЂ“3 CЂР°P·Рё. РµPsPґC–P±PSC–P·PjC–PSPё PjPsP¶PSP° РїPsCЏCЃPSPёC‚Рё PIP·P°C”PjPsPґC–C”CЋ PSP° CЂC–PIPSC–P±C–P»PєC–PI-РїРµCЂРµPSPsCЃPSPёPєC–PI, C‰Ps PIC–PґРїPsPIC–PґР°CЋC‚CЊ P·P° PIPёPIPµPґРµPSPSCЏ P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPёC… P·P°CЃPsP±C–PI C–P· PєP»C–C‚РёPS PєPёC€РµC‡PSPёPєCґ, PsCЃPєC–P»CЊPєPё P±C–P»P°CЃC‚РёPS C” CЃCґP±CЃC‚CЂP°C‚PsPj PґP»CЏ P-PiP»C–PєPsРїCЂРsC‚РµC—PSCґ C– PSPµ PjPµC‚P°P±PsP»C–P·CґC”C‚CЊCЃCЏ (PґРёPI. CЂPsP·PґC–P» В«Р¤P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC‚РёPєP°В»). РќР° РїCЂРsC„C–P»CЊ P±РµP·РїРµPєPё P±C–P»P°CЃC‚РёPSCґ, P· PsPґPSPsPiPs P±PsPєCґ, C‚P° PєPµC‚PsPєPsPSP°P·PsP»Cґ P°P±Ps РµCЂРёC‚CЂPsPjC–C†РёPSCґ, P· C–PSC€PsPiPs, C†C–P·PjC–PSPё, P№PjPsPIC–CЂPSPs, PSPµ PIPїP»РёPIP°CЋC‚CЊ. P†PSC€C– P»C–PєP°CЂCЃCЊPєC–P·P°CЃPsP±Рё, C‰Ps C” CЃCґP±CЃC‚CЂP°C‚P°PjРё P°P±Ps C–PSPiC–P±C–C‚PsCЂP°PjРё P-gp, C‚P°PєC– CЏPє C†РёPєP»PsCЃPїPsCЂРёPS, C‚P°PєPsP¶ PjPsP¶CґC‚CЊ P·P±C–P»CЊC€CґPIP°C‚Рё PєPsPSC†РµPSC‚CЂP°C†C–CЋ P±C–P»P°CЃC‚РёPSCґ PI PїP»P°P·PjC–.

Р’P·P°C”PjPsPґC–CЏ P· PґРёP»C‚C–P°P·PµPjPsPj. РЈ CЂР°P·C– PsPґPSPsC‡P°CЃPSPsPiPs

РїСЂРёР№РѕРјСѓ 20 РјРі Р±С–Р»Р°Р°СЃ,РёРЅСѓ С– 60 РјРі РґРёР»С,С–Р°Р·РµРјСѓ C_{max} Р±С–Р»Р°Р°СЃ,РёРЅСѓ Р·Р±С–Р»СЊС€СѓРІР°Р»Р°Р°СЂ РЅР° 50 %. РџРѕРґС–Р±РЅРѕ РµС„РµРєС, РјРѕР¶Р° РїРѕСЏСЃРЅРёС,Рё РІР·Р°С”РјРѕРґС–С”Р Р° СЂС–РІРЅС– Р±С–Р»РєС–РІ-РїРµСЂРµРЅРѕСЃСЃРЅРёС–РІ (РґРёРІ. СЂРѕР·РґС–Р» В«Р¤Р°СЂРјР°РєРѕРєС–РЅРµС‚РёС… РїСЂРµРїР°СЂР°С‚С,СЊ Р·Р° РІР°РґРѕРІРѕР»СЊС‡РЅРёС… РґС–С… РєР»С–С,РёРЅ С–Р· РєР»С–С,РёРЅ Р±С–Р»РєР°Р°СЂ); Р° РїСЂРѕС„С–Р»Ь Р±РµР·РїРµРєРё Р±С–Р»Р°Р°СЃ С†РµР№ РµС„РµРєС,, Р№РјРѕРѕС–С ЂРѕР»Р°Р°С”.

Р’Р·Р°С”РјРѕРґС–СЏ Р· РµС,РёР»РѕРІРёРёСЂРѕС,РѕРј. РџС–СЃР»СЏ РѕРґРѕР·СѓРІР°РЅРЅСЏ С–Р· Р±С–Р»Р°Р°СЃ,РёРЅСѓ Р°Р»РєРѕРіС–Р»СЊ С–Р· Р±С–Р»Р°Р°СЃ,РёРЅСѓ РІ РґРѕР·С– 20 РјРі РїСЃРёС…РѕС,РѕРЅС– С„СЃРѕС†С–С—Р·РѕРІР°С…РѕРІСЊ Р° С,РѕРјСѓ Р¶ СЂС–РІРЅС–, С‰Ро № РїС–СЃР»СЏ РѕРґРѕР·СѓРІР°РЅРЅСЏ РѕРґРѕР·СѓРІР°РЅРЅСЏ С–Р· РїР»Р°С†РµР±Ро.

Р’Р·Р°С”РјРѕРґС–СЏ Р· Р»РѕСЂР°Р·РµРїР°РјРѕРґС–РѕРј. РЈ СЂР°Р·С– Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ Р±Р»РєРѕРіС–Р»СЊ С–Р· Р±С–Р»Р°Р°СЃ,РёРЅСѓ Сѓ РґРѕР·С– 20 РјРі РѕРґРёРЅ Р· РЅРѕРІРёС… РїСЂРµРїР°СЂР°С‚С–РІ 8 РґРЅС–РІ РїРѕСЃРёР»РµРЅРѕРіРѕ РїСЂРёРіРЅС–С‡РЅРѕРіРѕ РґС–С— РґС–С— Р»РѕСЂР°Р·РµРїР°РјРѕРґС–СЏ Р¦РќРЎ РІРёСЃРѕРєРѕС—РєРѕРЎ РІРёСЃРѕРєРѕС—РєРѕРЎ РІРёСЃРѕРєРѕС—РєРѕРЎ.

Р”С–С,Рё. Р”РѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ РІР·Р°С”РјРѕРґС–С— Р· С–РЅС€РёРјРё Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРёРјРё Р·Р°СЃРѕР±Р°РјРё РїСЂРѕРІРѕРґРёР»РёСЃСЏ С,С–Р»СЊРєРё Сѓ РґРѕСЂРѕСЃР»РёС… РЅС‡С–С‚РєРѕ СЃРїС–РЅРєРѕРіС–Р»СЊ С,Р° С–РЅС€РёРјРё Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРёРјРё Р·Р°СЃРѕР±Р°РјРё С,Р° С–РЅС€С– С„РѕСЂРјРё РІРёРґС–Р»РµРЅРЅСЏ РІС–Р· РїС–Р°С†С–С”РЅС‚С–Р№ РІС–Рє РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ 12 РґРѕ 17 СЂРѕРєС–Р.

РћСЃРѕР±Р»РёРІРѕСЃС‚С– Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ.

РЈ РїР°С†С–С”РЅС‚С–Р· РїРѕРјС–СЂРЅРѕСЋ Р°Р±Рѕ С‚РєРёРјРё РїРѕСЂСѓС€РµРЅРЅСЏРјРё С„СЃРѕС†С–С— РЅРёРєРѕРё РѕСЂРѕСЃР»РёС… РґС–С‚РµР№ Р· С–РЅС€РёРјРё Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРјРё Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ (РєРµС,РѕРєРѕРЎРѕР·Р», РµСЂРёС,РЂРѕРєРѕРЎ, С†РёРєР»РѕСЃРїРѕСЂРёРЅ, СЂРёС,РѕРЅР°Р·РѕР» Р¶РµР·Р»С–Р·Р° С,РѕС‰Ро) РјРѕР¶Рµ РїСЂРёР·РІРѕРґРёС‚Рё РґРѕ РїС–СЃР»СЏ С–Р· Р±С–Р»Р°Р°СЃ,РёРЅСѓ РІ РїР°Р·РјС– РєСЂРѕРІ. РўРѕРјСѓ РїР°С†С–С”РЅС‚Р°Рј С,РѕС‰Рѕ РїСЂРѕС‚СЏРіРѕРј РґРІРѕС…РўРёР¶РЅРµРІРѕРіРѕ РїРµСЂС–РѕРґСѓ С–Р· Р±С–Р»Р°Р°СЃ,РёРЅСѓ С–Р· РїР»Р°С†С–С”РЅС‚Р°РјРё С,Р° С–РЅС€РёРјРё Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏРјРё Р·Р°СЃС,РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ С–Р· РїСЂРёР№РѕРјСѓ РїРѕРґРѕР·СѓРІР°РЅРЅСЏ.

РџРѕРґС–Р»СЊРЅРѕ РїРѕРєР°Р·РЅРёРєРё РїРѕСЂСѓС€РµРЅРЅСЏ С„СѓРЅРєС†С–С— РЅРёСЂРѕРє РїРѕСЂРѕРіС–РІ РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ

РїР°С†С–С”PSC‚С–PI, СЏРєС– Р·Р°СЃС‚PsСЃPsPIСѓPIP°P»Рё Р±С–Р»Р°СЃС‚Рё PS (РґРёPI. СЂPsР·РґС–Р»Рё В«РµPsР±С–С‡PSC– СЂРµР°РєС†С–С—В», В«РµРµСЂРµРґPsР·СѓPIP°PSPSCЏВ» С‚Р° В«Р¤Р°СЂРjР°РєPsР»PsPiС–С‡PSC– PIP»Р°СЃС‚РёPIPsСЃС‚С–В»). Р›С–РєР°СЂСЃСЊРєС–Р·Р°СЃPsР±Рё, СЏРєС– СЃРїСЂРёС‡РёPSCЏСЊС‚СЊ РїPsРґPsPIP¶РµPSPSCЏ QT/QTc, РїСЂРёРїСѓСЃС‚,РёPjPs Р·Р±С–Р»СЊС€СѓСЊС‚СЊ СЂРёР·РёРє РїС–СЂСѓРµС‚PsС— С€Р»СѓPSPsС‡РєPsPIPsС— С‚Р°С…С–РєР°СЂРґС–С—.

РўPsPjСѓ СЃР»С–Рґ Р· PsР±РµСЂРµР¶PSС–СЃС‚СЊ РїСЂРёР·PSP°С‡Р°С‚Рё Р±С–Р»Р°СЃС‚,РёPS РїР°С†С–С”PSC‚Р°Pj, Сѓ СЏРєРёС… РїС–РґPIРёС‰РµPSРёР№ СЂРёР·РёРє РїPsРґPsPIP¶РµPSPSCЏ С–PSC‚РµСЂPIP°Р»Сѓ QT/QTc. Р¦Рµ СЃС‚PsСЃСѓС”С‚СЊСЃСЏ РїР°С†С–С”PSC‚С–PI С–Р· СЃРµСЂС†РµPIРёPjРё Р°СЂРёС‚PjС–СЏPjРё PI Р°PSP°PjPSPµР·С–; РїР°С†С–С”PSC‚С–PI Р· PiС–РїPsРєР°Р»С–С”PjС–С”СЊ, PiС–РїPsPjР°PiPSC–С”PjС–С”СЊ, PiС–РїPsРєР°Р»СЊС†С–С”PjС–С”СЊ; РїР°С†С–С”PSC‚С–PI Р· РїС–РґС‚PIPµСЂРґР¶РµPSРёPj РїPsРґPsPIP¶РµPSPSCЏPj С–PSC‚РµСЂPIP°Р»Сѓ QT Р°Р±Ps Р·PSP°С‡PSPsСЊ Р±СЂР°РґРёРєР°СЂРґС–С”СЊ; РїР°С†С–С”PSC‚С–PI, СЏРєС– PsРґPSPsС‡Р°СЃPSPs Р·Р°СЃС‚PsСЃPsPIСѓСЊС‚СЊ С–PSC€С– Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєС– Р·Р°СЃPsР±Рё, РїPsPIвЂ™СЏР·Р°PSС– Р· РїPsРґPsPIP¶РµPSPSCЏPj QT/QTc.

Р—Р°СЃС‚PsСЃСѓPIP°PSPSCЏ Сѓ РїРµСЂС–PsРґ PIP°PiС–С‚PSPsСЃС‚С– Р°Р±Ps PiPsРґСѓPIP°PSPSCЏ PiСЂСѓPґРґСЊ.

Р’Р°PiС–С‚PSС–СЃС‚СЊ. Р”Р°PSС– С‰PsРґPs Р·Р°СЃС‚PsСЃСѓPIP°PSPSCЏ Р±С–Р»Р°СЃС‚,РёPSСѓ PIP°PiС–С‚PSPёPj Р¶С–PSРєР°Pj PIС–РґСЃСѓС‚PSС– Р°Р±Ps PsР±PjРµР¶РµPSС–.

Р”PsСЃР»С–РґР¶РµPSPSCЏ PSP° С‚PIP°СЂРёPSP°С… PSPµ PIPёCЏPIPёР»Рё РїСЂCЏPjPsPiPs Р°Р±Ps PSPµРїСЂCЏPjPsPiPs С€РєС–РґР»РёPIPsPiPs PIPїР»РёPICѓ PSP° СЂРµРїСЂPsРґСѓРєС,РёPIPSCѓ С„СѓPSРєС†С–С‚, РїPsР»PsPiРё Р°Р±Ps РїPsСЃС‚PSP°С,Р°Р»СЊPSРёР№ СЂPsР·PIРёС,PsРє. Р— PjС–СЂРєСѓPIP°PSCЊ Р±РµР·РїРµРєРё Р±Р°Р¶Р°PSPs СѓPSPёРєР°С,Рё РїСЂРёР№PsPjСѓ Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєPsPiPs Р·Р°СЃPsР±Сѓ Р‘С–Р»Р°PiС–СЃ[B®] РїС–Рґ С‡Р°СЃ PIP°PiС–С,PSPsСЃС,С–.

Р“PsРґСѓPIP°PSPSCЏ PiСЂСѓРґРґСЊ. Р”PsСЃР»С–РґР¶РµPSPSCЏ С‰PsРґPs PIРёРґС–Р»РµPSPSCЏ Р±С–Р»Р°СЃС‚,РёPSСѓ PI PiСЂСѓРґРґPSPµ PjPsР»PsРєPs Р»СЊРґРёPSPё PSPµ РїСЂPsPIPsРґРёР»РёСЃСЏ. РќР°СЏPIPSС–С„Р°СЂРjР°РєPsРєС–PSPµС,РёС‡PSС– РґР°PSС– РїPsРєР°Р·Р°Р»Рё, С‰Ps Сѓ С,PIP°СЂРёPS Р±С–Р»Р°СЃС‚,РёPS РїСЂPsPSPёРєР°С” PI PiСЂСѓРґPSPµ PjPsР»PsРєPs. Р С–С€РµPSPSCЏ РїСЂPs РїСЂPsРґPsPIP¶РµPSPSCЏ/РїСЂРёРїёPSPµPSPSCЏ PiPsРґСѓPIP°PSPSCЏ PiСЂСѓРґРґСЊ Р°Р±Ps РїСЂРёРїёPSPµPSPSCЏ/СѓС,СЂРёPjР°PSPSCЏ PIС–Рґ С,РµСЂР°РїС–С—Р»С–РєР°СЂСЃСЊРєРёPj Р·Р°СЃPsР±PsPj Р‘С–Р»Р°PiС–СЃ[B®] PSPµPsР±С…С–РґPSPs РїСЂРёР№PjР°С,Рё, Р±РµСЂСѓС‡Рё РґPs СѓPIP°PiРё РєPsСЂРёСЃС,СЊ PiСЂСѓРґPSPsPiPs PIPёPiPsРґPsPIСѓPIP°PSPSCЏ РґР»СЏ РґРёС,РёPSРё С–РєPsСЂРёСЃС,СЊ С,РµСЂР°РїС–С— Р±С–Р»Р°СЃС,РёPSPsPj РґР»СЏ PjР°С,РµСЂС–.

Р¤РµСЂС,РёР»СЊPSС–СЃС,СЊ. РљР»С–PSС–С‡PSС– РґР°PSС– PsР±PjРµР¶РµPSС– Р°Р±Ps PIС–РґСЃСѓС‚PSС–. Р”PsСЃР»С–РґР¶РµPSPSCЏ PSP° С‰СѓСЂР°С… PSPµ PIPёCЏPIPёР»Ps Р¶PsРґPSPsPiPs PSPµPiР°С,РёPIPSPsPiPs PIPїР»РёPICѓ PSP° С„РµСЂС,РёР»СЊPSС–СЃС,СЊ.

P—PrP°C,PSC-CЃC,CЊ PIPїP»PëPIP°C,Pë PSP° C€PIPëPrPєC-CЃC,CЊ CЂPµP°PєC†C-C— PїCЂPë PєPµCЂCźPIP°PSPSC- P°PIC,PsC,CЂP°PSCЃPїPsCЂC,PsPj P°P±Ps C-PSC€PëPjPë PjPµC…P°PSC-P·PjP°PjPë.

P”PsCЃP»C-PrP¶PµPSPSCЏ PIPїP»PëPICѓ P±C-P»P°CЃC,PëPSCѓ PSP° P·PrP°C,PSC-CЃC,CЊ PєPµCЂCѓPIP°C,Pë P°PIC,PsC,CЂP°PSCЃPїPsCЂC,PsPj PїCЂPsPrPµPjPsPSCЃC,CЂCѓPIP°P»Ps, C‰Ps Cѓ PrPsCЂPsCЃP»PëC… P»C-PєCѓPIP°PSPSCЏ P±C-P»P°CЃC,PëPSPsPj Cѓ PrPsP·C- 20 PjPi PSPµ PIPїP»PëPIP°P»Ps PSP° P·PrP°C,PSC-CЃC,CЊ PєPµCЂCѓPIP°C,Pë C,CЂP°PSCЃPїPsCЂC,PSPëPjPë P·P°CЃPsP±P°PjPë. PЋPrPSP°Pє PїP°C†C-C”PSC,C-PI CЃP»C-Pr C-PSC„PsCЂPjCѓPIP°C,Pë PїCЂPs C,Pµ, C‰Ps PI PsPєCЂPµPjPëC… PIPëPїP°PrPєP°C… PїCЂPµPїP°CЂP°C, PjPsP¶Pµ PIPëPєP»PëPєP°C,Pë CЃPsPSP»PëPIC-CЃC,CЊ C-, C,P°PєPëPj C‡PëPSPsPj, PIPїP»PëPIP°C,Pë PSP° P·PrP°C,PSC-CЃC,CЊ PєPµCЂCѓPIP°C,Pë P°PIC,PsC,CЂP°PSCЃPїPsCЂC,PsPj P°P±Ps PїCЂP°C†CЋPIP°C,Pë P· C-PSC€PëPjPë PjPµC…P°PSC-P·PjP°PjPë.

PЎPїPsCЃC-P± P·P°CЃC,PsCЃCźPIP°PSPSCЏ C,P° PrPsP·Pë.

P”PsP·CźPIP°PSPSCЏ.

P”PsCЂPsCЃP»C- C,P° PrC-C,Pë (PIC-PєPsPj PIC-Pr 12 CЂPsPєC-PI). 20 PjPi P±C-P»P°CЃC,PëPSCѓ (1 C,P°P±P»PµC,PєP°) 1 CЂP°P· PSP° PrPsP±Cѓ PrP»CЏ PїPsP»PµPiC€PµPSPSCЏ CЃPëPjPїC,PsPjC-PI P°P»PµCЂPiC-C‡PSPsPiPs CЂPëPSPsPєPsPSвЂ™CЊPSPєC,PëPIC-C,Cѓ (CЃPµP·PsPSPSPsPiPs C- C†C-P»PsCЂC-C‡PSPsPiPs) C,P° PєCЂPsPїPëPIвЂ™CЏPSPєPë.

PўP°P±P»PµC,PєCѓ CЃP»C-Pr PїCЂPëP№PjP°C,Pë P·P° 1 PiPsPrPëPSCѓ PrPs P°P±Ps C‡PµCЂPµP· 2 PiPsPrPëPSPë PїC-CЃP»CЏ PїCЂPëP№PsPjCѓ C—P¶C- P°P±Ps C„CЂCѓPєC,PsPIPsPiPs CЃPsPєCѓ (PrPëPI. CЂPsP·PrC-P» B«P’P·P°C”PjPsPrC-CЏ P· C-PSC€PëPjPë P»C-PєP°CЂCЃCЊPєPëPjPë P·P°CЃPsP±P°PjPë C,P° C-PSC€C- PIPëPrPë PIP·P°C”PjPsPrC-P№B»).

PЊCЃPsP±P»PëPIC- PiCЂCźPїPë PїP°C†C-C”PSC,C-PI.

PµP°C†C-C”PSC,Pë P»C-C,PSCЊPsPiPs PIC-PєCź. PµP°C†C-C”PSC,P°Pj P»C-C,PSCЊPsPiPs PIC-PєCѓ PєPsCЂPëPiCѓPIP°C,Pë PrPsP·Cѓ PSPµ PїPsC,CЂC-P±PSPs (PrPëPI. CЂPsP·PrC-P» B«P¤P°CЂPjP°PєPsPrPëPSP°PjC-PєP°B» C,P° B«P¤P°CЂPjP°PєPsPєC-PSPµC,PëPєP°B»).

PµCЂPë PїPsCЂCźC€PµPSPSC- C„CźPSPєC†C-C— PSPëCЂPsPє. PµP°C†C-C”PSC,P°Pj P· PїPsCЂCѓC€PµPSPSCЏPjPë C„CѓPSPєC†C-C— PSPëCЂPsPє PєPsCЂPëPiCѓPIP°C,Pë PrPsP·Cѓ PSPµ PїPsC,CЂC-P±PSPs (PrPëPI. CЂPsP·PrC-P» B«P¤P°CЂPjP°PєPsPєC-PSPµC,PëPєP°B»).

PµCЂPë PїPsCЂCźC€PµPSPSCЏC… C„CźPSPєC†C-C— PїPµC‡C-PSPєPë. P”PsCЃPIC-Pr PєP»C-PSC-C‡PSPsPiPs P·P°CЃC,PsCЃCѓPIP°PSPSCЏ PїCЂPµPїP°CЂP°C,Cѓ PїP°C†C-C”PSC,P°Pj P· PїPsCЂCѓC€PµPSPSCЏPjPë C„CѓPSPєC†C-C— PїPµC‡C-PSPєPë PIC-PrCЃCѓC,PSC-P№. PЋCЃPєC-P»CЊPєPë P±C-P»P°CЃC,PëPS PSPµ PїC-PrPrP°C”C,CЊCЃCЏ PjPµC,P°P±PsP»C-P·PjCѓ C,P° PIPëPIPsPrPëC,CЊCЃCЏ PiPsP»PsPIPSPëPj C‡PëPSPsPj PSPëCЂPєP°PjPë, PїPsCЂCѓC€PµPSPSCЏ C„CѓPSPєC†C-C— PїPµC‡C-PSPєPë PSPµ PїPsPIPëPSPSPs PїCЂPëP·PIPsPrPëC,Pë PrPs P·P±C-P»CЊC€PµPSPSCЏ P№PsPiPs CЃPëCЃC,PµPjPSPsC— PrC-C—

РґPs PSPµP±PµP·РїPµC‡PSPsPiPs СЂC–PIPSCЏ. РўPsPjCґ РїP°C†C–C”PSC,P°Pj P· РїPsCЂCґC€PµPSPSCЏPjPë C„CґPSPєC†C–C— РїPµC‡C–PSPєPë PєPsCЂPëPiCґPIP°C,Pë PґPsP·Cґ PSPµ РїPsC,CЂC–P±PSPs (PґPëPI. CЂPsP·PґC–P» B«P¤P°CЂPjP°PєPsPєC–PSPµC,PëPєP°B»).

P”C–C,Pë. P—P°CЃC,PsCЃPsPICґPIP°C,Pë P±C–P»P°CЃC,PëPS РїCЂPë P°P»PµCЂPiC–C‡PSPsPjCґ CЂPëPSPsPєPsPSвЂ™CЋPSPєC,PëPIC–C,C– C,P° PєCЂPsPїPëPIвЂ™CЏPSC†C– PґC–C,CЏPj PIC–PєPsPj PIC–Pґ 0 PґPs 2 CЂPsPєC–PI PSPµPґPsC†C–P»CЊPSPs. P’PµP·РїPµPєP° C–PµC„PµPєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ PґC–C,CЏPj PIC–PєPsPj PґPs 12 CЂPsPєC–PI PSP° CЃCЊPsPiPsPґPSC– PSPµ PICЃC,P°PSPsPIP»PµPSC–.

РўCЂPëPIP°P»C–CЃC,CЊ P»C–PєCáPIP°PSPSCЏ.B PµP°C†C–C”PSC,P°Pj P· P°P»PµCЂPiC–C‡PSPëPj CЂPëPSC–C,PsPj P»C–PєP°CЂCЃCЊPєPëP№ P·P°CЃC–P± CЃP»C–Pґ P·P°CЃC,PsCЃPsPICґPIP°C,Pë C,C–P»CЊPєPë PI РїPµCЂC–PsPґ PєPsPSC,P°PєC,Cґ P· P°P»PµCЂPiPµPSP°PjPë. PµP°C†C–C”PSC,P°Pj C–P· CЃPµP·PsPSPSPëPj P°P»PµCЂPiC–C‡PSPëPj CЂPëPSC–C,PsPj P»C–PєCґPIP°PSPSCЏ PjPsP¶PSP° РїCЂPëРїPëPSPëC,Pë РїC–CЃP»CЏ РїPsPjвЂ™CЏPєC€PµPSPSCЏ CЃPëPjРїC,PsPjC–PI C,P° РїPsPSPsPIPëC,Pë РїC–CЃP»CЏ C—C… РїPsPIPµCЂPSPµPSPSCЏ. PµP°C†C–C”PSC,P°Pj P· C†C–P»PsCЂC–C‡PSPëPj P°P»PµCЂPiC–C‡PSPëPj CЂPëPSC–C,PsPj РїCЂPµPїP°CЂP°C, PjPsP¶PSP° P±PµP·РїPµCЂPµCЂPIPSPs P·P°CЃC,PsCЃPsPICґPIP°C,Pë PIPїCЂPsPґPsPIP¶ РїPµCЂC–PsPґCґ PєPsPSC,P°PєC,Cґ P· P°P»PµCЂPiPµPSP°PjPë. PJ РїP°C†C–C”PSC,C–PI P· PєCЂPsPїPëPIвЂ™CЏPSPєPsCЋ C,CЂPëPIP°P»C–CЃC,CЊ P»C–PєCґPIP°PSPSCЏ P·P°P»PµP¶PëC,CЊ PIC–Pґ C…P°CЂP°PєC,PµCЂCґ C,P° C,CЂPëPIP°P»PsCЃC,C–CЃPëPjРїC,PsPjC–PI, P° C,P°PєPsP¶ PIC–Pґ C—C… PґPëPSP°PjC–PєPë.

–

РЎРїPsCЃC–P± P·P°CЃC,PsCЃCáPIP°PSPSCЏ.

P”P»CЏ РїPµCЂPsCЂP°P»CЊPSPsPiPs P·P°CЃC,PsCЃCґPIP°PSPSCЏ.

РўP°P±P»PµC,PєPë CЃP»C–Pґ P·P°РїPëPIP°C,Pë PIPsPґPsCЋ. P”PsP±PsPICґ PґPsP·Cґ CЂPµPєPsPjPµPSPґCґC”C,CЊCЃCЏ РїCЂPëP№PjP°C,Pë P·P° PsPґPëPS РїCЂPëP№PsPj.

P”C–C,Pë.

P’PµP·РїPµPєP° C,P° PµC„PµPєC,PëPIPSC–CЃC,CЊ P±C–P»P°CЃC,PëPSCґ PґP»CЏ PґC–C,PµP№ PIC–PєPsPj PґPs 12 CЂPsPєC–PI PSPµ РїC–PґC,PIPµCЂPґP¶PµPSC–.

РµPµCЂPµPґPsP·CáPIP°PSPSCЏ.

P†PSC„PsCЂPjP°C†C–CЏ CЃC,PsCЃPsPIPSPs PiPsCЃC,CЂPsPiPs РїPµCЂPµPґPsP·CґPIP°PSPSCЏ P±C–P»P°CЃC,PëPSPsPj P±CґP»P° PsC,CЂPëPjP°PSP° PI C…PsPґC– PєP»C–PSC–C‡PSPëC… PIPëРїCЂPsP±CґPIP°PSCЊ, РїCЂPsPIPµPґPµPSPëC… РїC–Pґ C‡P°CЃ CЂPsP·CЂPsP±PєPë C,P° РїPsCЃC,PjP°CЂPєPµC,PëPSPiPsPIPsPiPs CЃРїPsCЃC,PµCЂPµP¶PµPSPSCЏ. PJ PєP»C–PSC–C‡PSPëC… PґPsCЃP»C–PґP¶PµPSPSCЏC… РїC–CЃP»CЏ РїCЂPëP·PSP°C‡PµPSPSCЏ PґPsCЂPsCЃP»PëPj P·PґPsCЂPsPIPëPj PґPsP±CЂPsPIPsP»CЊC†CЏPj P±C–P»P°CЃC,PëPSCґ PI PґPsP·P°C…, C‰Ps РїPµCЂPµPIPëC‰CґPIP°P»Pë C,PµCЂP°РїPµPIC,PëC‡PSCґ PI 10вЂ“11 CЂP°P·C–PI (220 PjPi Cґ PIPëPiP»CЏPґC– PsPґPSPsCЂP°P·PsPIPsC— PґPsP·Pë P°P±Ps 200 PjPi PSP° PґPsP±Cґ РїCЂPsC,CЏPiPsPj 7 PґPSC–PI), C‡P°CЃC,PsC,P° PIPëPSPëPєPSPµPSPSCЏ

РїРѕР±С–С‡РЅРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№ Р±СѓР»Р° РІРґРІС‡С– РІРёС‰РѕСЂ, РЅС–Р¶ РЅР° С‚Р»С– Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РЅРЅСЏ РїР»Р°С†РµР±Рѕ. Р”Рѕ РїРѕР±С–С‡РЅРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№, РїСЂРѕ СЏРєС– РЅР°Р№С‡Р°СЃС‚С–С€Рµ РїРѕРІС–Р´РѕРјР»СЏР»РѕСЃСЏ, РЅР°Р»РµР¶Р°Р»Рё Р·Р°РїР°РјСЂРѕС‡РµРЅРЅСЏ, РіРѕР»РѕРІРЅРѕ Р±С–Р»СЊ С–РЅСѓРґРѕРІРѕ. РµРѕРІС–Р´РѕРјР»СЏР№ РїСЂРѕ СЃРµСЂРґС†РµР№ Р±С–Р»СЊ С–РЅСѓРґРѕРІРѕ-С— С‚Р° Р·РЅР°С‡РЅРµ РїРѕРґРѕРІР¶РµРЅРЅСЏ С–РЅС‚РµСЂРІР°Р»Сѓ QTc РЅРµ Р±СѓР»Рѕ. Р†РЅС„РѕСЂРјР°С†С–СЏ, Р·С–Р±СЂР°РЅР° РїС–Рґ С‡Р°СЃ РїРѕСЃС‚СѓРїСѓ РґРѕ РєР»С–РЅС–С‡РЅРёС… РґР°РЅРёС… РґР°С” РґР°РЅРёР°Рј, РєС‚Рѕ СЂРёСЃСѓС‰Рѕ РґР°РЅРёС… РґР°РЅРёС… С–РЅС‚РµСЂРІР°Р»Сѓ С–РЅС‚РµСЂРІР°Р»Рё С–РЅС‚РµСЂРІР°Р»Сѓ С–РЅС‚РµСЂРІР°Р»Сѓ С–РЅС‚РµСЂРІР°Р»Сѓ

РќРёР¶С‡Рµ РІ С‚Р°Р±Р»РёС†Рµ PSP°PIPµPґРµPSPs РїРѕР±РѕС‡РЅС‹Рµ СЂРµР°РєС†РёРё, Р№РјРѕРІС–СЂРЅРѕСЃС‚Рё Р±Р»РёР·РєРёС… Р· Р±С–Р»Р°СЃС‚РёРЅРєРѕРІРёРјРё С–РІС–Р·РєРёРјРё РґР»СЏ Р±С–Р»СЊС€ PSC–P¶ Сѓ 0,1 % РїР°С†С–С”PSC,С–РІ, СЏРєС–PsC,СЂРёРјСѓРІР°Р»РёСЃСЏ Р±С–Р»Р°СЃС‚РёРЅРё Сѓ РґРѕР·С– 20 РјРі РїС–Рґ С‡Р°СЃ РєР»С–PSC–С‡PSPsС— СЂРѕР·СЂРѕР±РєРё (N = 1697).

Р§Р°СЃС‚РѕС‚Р° РІРёРЅРёРєРЅРµРЅРЅСЏ РїРѕР±С–С‡РЅРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№ РІРёР·РЅР°С‡Р°Р»Р° Р±С–Р»СЊС€РµРЅРЅСЏ (≥ 1/10); С‡Р°СЃС‚Рѕ (≥ 1/100 РІР“ < 1/10); РЅРµС‡Р°СЃС‚Рѕ (≥ 1/1000 РІР“ < 1/100); СЂС–Р‡РєРѕ (≥ 1/10000 РІР“ < 1/1000); РґСѓР¶Рµ СЂС–Р‡РєРѕ (< 1/10000); РЅРµІС–РґРѕРјРѕ (РЅРµРјРѕР¶Р»РёРІРѕ РѕС†С–РЅРёС‚Рё Р·Р° РґРѕСЃС‚СѓРїРЅРёРјРё РґР°РЅРёРјРё).

Р РµР°РєС†С–С—, С‰Рѕ РІРёРЅРёРєР°Р»Рё С–Р· РґС–Р‡Рѕ РґС–Р‡Рѕ, Р° С‚Р°РєРѕР¶ С‚С–, С‡Р°СЃС‚Рѕ СЏРєРёС… РЅРµРјР°Р», РЅРµ Р±СѓР»Рё РІРЅРЅРµРµРЅРёР№ СЂС–Р‡РєРѕ С– РґР°РЅРёС†Р.

РћСЂРіР°РЅРёР·РјРѕРІР° С– СЃРёСЃС‚РµРјРѕРІР° РѕСЂРіР°РЅС–С‡РЅРѕ		Р‘С–Р»Р°СЃС‚РёРЅРё, 20 РјРі N = 1697	Р’СЃС– РґРѕР·Рё Р±С–Р»Р°СЃС‚РёРЅРё Сѓ N = 2525
Р§Р°СЃС‚РѕС‚Р°	РџРѕРїСѓСЃРєРёС— РїРѕСЂСѓС€РµРЅРЅСЏ		
Р†РЅС„РµРєС†С–С— С‚Р° РїР°СЂР°Р·РёС‚Р°СЂРЅС– Р·Р°С…РІРѕСЂСЋРІР°РЅРЅСЏ			
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	Р“РµСЂРїРµСЃ СЂРѕС‚РѕРІРёС— РїРѕСЂРѕР¶РЅРёРЅРё	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
Р РѕР·Р»Р°Р·Рё Р· Р±РѕР»С‘Р·РЅС– РѕСЂРіР°РЅС–Р·РјСѓ С‚Р°РІРёС…РІРѕСЂРѕР±Рё			
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	РџС–РґРІРёС‰РµРЅР№ Р°РїРµС‚РёС‚	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)
Р РѕР·Р»Р°Р·Рё Р· Р±РѕР»С‘Р·РЅС– РёСЃРёС…РѕРёРЅРё			
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	РўСЂРёРІРѕР¶РЅРёР№ СЃРЅ	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)
	Р‘РµР·СЃРѕРЅРЅСЏ	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Р РѕР·Р»Р°Р·Рё Р· Р±РѕР»С— РЅРµСЃРїР°СЃС‚РєРё			
Р§Р°СЃС‚Рѕ	РўРѕРЅР»РёРІС–СЃС‚СЊ	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)
	Р“РѕР»РѕРІРёР№ Р±С–Р»СЊ	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	Р—Р°РїР°РјСЂРѕС‡РµРЅРЅСЏ	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)
Р РѕР·Р»Р°Р·Рё Р· Р±РѕР»С РѕС–С…Сі С‚Р° Р»Р°Р±С–С‡РЅРёС… С‚РµСЃС‚Р°С…			
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	РўРёРЅС–С‚СЃ	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Р’РµСЂС‚РёРіРѕ	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
Р РѕР·Р»Р°Р·Рё Р· Р±РѕР»С‚РµС			
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	Р‘Р»РѕРєР°РґР° РїСЂР°РІРѕРіРѕ С–РЅС„Р°СЂРєС‚Сѓ	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)
	РўРёРЅСѓСЃРѕРїР° Р°СЂРёС‚РјС–СЏ	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	РџРѕРґРѕРІР¶РµРЅРЅСЏ С–РЅС‚РµСЂРІР°Сѓ QT РЅР° РџРѕРґС‚СЂРёРјСѓРІР°Р»СЊРЅРёС…	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)
	Р†РЅС€С– РІС–Рґ РґРёСЃРєРѕРјС–С— РїРѕРєР°Р·РЅРёРєРё СЂС–Р‡РёРЅРё	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)
Р РѕР·Р»Р°Р·Рё Р· Р±РѕР»С РѕСЂРіР°РЅС–Р·РјСѓ, РіСЂСѓРїРѕРІС— С‚Р° СЃРїС–РІСЂРѕР±С–С—РЅРёРєРё С‚Р° СЃРїС–РІСЂРѕР±С–С—РЅРёРєРё			
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	Р—Р°РґРёС€РєРѕРІР°	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	РќРµРїСЂРёС”РјРЅС– РіС–РїРµСЂС‡СѓС‚Р»РёРІС–СЃС‚СЊ	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	РўСѓС…С–СЃС‚СЊ Сѓ РЅРѕСЃС–С—	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)
Р РѕР·Р»Р°Р·Рё Р· Р±РѕР»С‚Рё Р·Р»СЏРєРѕСЂРёСЃС‚Р°РЅРЅСЏ С‚Р°Р°РєС‚РёСЃС‚Р°			

РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	Р'С–Р»СЊ Сѓ РІРµСЂС…РЅСЊРѕРјСѓ РІС–РґРґС–Р»С–Р¶РёРІРѕСЂРѕРІРѕ	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)
	Р'С–Р»СЊ Сѓ Р¶РёРІРѕСЂРѕРІ	5 (0.30 %)	5 (0,20 %)
	РќСѓРґРѕСЂР°	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)
	Р”РёСЃРєРѕРјС„РѕСЂС‚ Сѓ Р¶РёРІРѕСЂРѕРІ	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Р”С–Р°СЂРµРіСЊ	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)
	РЎСѓС…С–СЃС‚СЊ Сѓ СЂРѕСЂС–	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)
	Р”РёСЃРїРµРїСЃС–СЏ	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
	Р“Р°СЃС‚СЂРёС,	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)
Р РѕР·Р»Р°Р°РґРё Р· Р±РѕС‚РєРѕС–СЂРё С,Р° РїС–РґС€РєС–СЂРѕРѕРѕ-Р¶РёСЂРѕРІРѕСЂРѕС— С,РєР°РЅРёРЅРё			
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	РЎРІРµСЂР±С–Р¶	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Р—Р°РіР°Р»СЊРЅС– СЂРѕР·Р»Р°РґРё С,Р° СЂРµР°Сє†С–С— РІ РјС–СЃС†С– РІРІРµРґРµРЅРЅС ЏЏ			
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	Р'С,РѕРјР»СЊРІР°РЅС–СЃС,СЊ	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)
	РЎРїСЂР°РіР°	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Р—Р°РіРѕСЃС,СЂРµРЅРЅСЏ РІР¶Рµ РЅР°СЏР’РЅРѕ… Р·Р°С…РІРѕСЂСЊРІР°РЅСЊ	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Р“Р°СЂСЏС‡РєР°	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)
	РЂСЃС,РµРЅС–СЏ	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
Р”РѕРґР°С,РєРѕРІС– РјРµС,РѕРґРё РґРѕСЃР»С–Р¶РµРЅРЅСЏ			
РќРµС‡Р°СЃС‚Рѕ	РџС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЏ СЂС–РІРЅСЏ РіР°РјР°Р-РіР»СѓС,Р°РјС–Р»С,СЂР°РЅСЃС„РµСЂР°Р·Рё	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)
	РџС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЏ СЂС–РІРЅСЏ Р°Р»Р°РЅС–РЅРѕРІРѕРіРѕ РґРѕСЃС–РґСѓ РєСЂРѕРІС–	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	РџС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЏ СЂС–РІРЅСЏ Р°СЃРїР°СЂС‚Р°С,Р°РјС–РґРѕРІРѕРіРѕ РґРµС„РѕСЃС„РµСЂР°Р·Рё	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
	РџС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЏ СЂС–РІРЅСЏ РєСЂРµР°С‚РёРЅС–РЅСѓ Сѓ РєСЂРѕРІС–	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	РџС–РґРІРёС‰РµРЅРЅСЏ СЂС–РІРЅСЏ С,СЂРёРіР»С–С†РµСЂРёРґСѓ Сѓ РєСЂРѕРІС–	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Р—Р±С–Р»СЊС€РµРЅРЅСЏ РјР°СЃРё С,С–Р»Р°	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)

*РЈ РїС–СЃР»СЏСЂРµС”СЃС,СЂР°С†С–Р№РЅРѕРјСѓ РїРµСЂС–РѕРґС– С,Р°РєРѕРІ¶ РїРѕСЂС–РІРЅСЏР»РёСЃСЏ РїСЂРѕ РІРёР°РґРєРё РїРѕРґРѕРІР¶РµРЅРЅСЏ С–РЅС,РµСЂРІР°Р»Сѓ QT РЅР° РѕРґРёРЅ РґРµРЅСЊ РѕРґРЅРѕСЂС–РґРЅРёС… РїРѕРґС–Р±РЅРёС….

Р§Р°СЃС,РѕС,Р° РЅРµРІС–РґРїРѕРІС–РґРЅРёС… РѕС†С–РЅРѕРє РЅР° РїС–РґСЃС,Р°РІС– РґР°РЅРёС… РѕРіР»СЏРґСѓ (РЅРµРјРѕР¶Р»РёРІРѕ РѕС†С–РЅРёС‚Рё РЅР° РїС–РґСЃС,Р°РІС– РґР°РЅРёС… РѕРіР»СЏРґСѓ): Сѓ РїРѕСЃС,РјР°СЂРєРѕРІР°РЅРёС… РїРѕСЃС‚РёР¶РЅРёС… СЃРµСЂРµРґРѕРІРёС‰ РїРѕСЃС‚РёР¶РЅРёС… С,С–Р»РёРЅ, С,Р°С…С–Р¶Р°СЂС–СЏ, СЂРµР°РєС†С–С— РіС–РґСЂРѕР»С–Р·Сѓ РєСЂРѕРІС– (С,Р°РєС– СЏРє Р°РЅР°С„С–Р»Р°РєСЃС–СЏ, Р·Р°РґРёС€РєР°, РІРёСЃРёРїР»РёРЅРєР°, Р»РѕРєР°Р»С–Р·РѕРІР°РЅРёР№/РјС–СЃС†РµРІРёР№ РЅР°Р±СЂСЏРє, РµСЂРёС,РµРјР°) С,Р° Р±Р»СЂРІР°РЅРЅСЏ.

РћРїРёСЃ РѕРєСЂРµРјРёС… РїРѕР±С‡РЅРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№. РќР°Р№Р±С–Р»СЊС€ С‡Р°СЃС,Ро РїРѕРІС–РґРѕРјР»СЏР»РёСЃСЏ РїСЂРѕ РґРІС– РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ, СЏРєС– РѕС‚СЂРёРјСѓРІР°Р»Рё Р±С–Р»СЊС€Рµ 4 С‚Р°Р±Р»РµС‚РѕРє РїС–СЃР»СЏ РїС–РґСЃС,Р°РІРєРё С,Р°РєРѕ С– РїС–СЃР»СЏ РїС–РґСЃС,Р°РІРєРё СЏРєРѕСЃС– РїС–СЃР»СЏ РїСЂРёР№РѕРјСѓ РїРёС—Р¶С– (РЅР°РїСЂРёРєР»Р°Рґ, РїС–СЃР»СЏ РїСЂРёР№РѕРјСѓ РїРёС—Р¶С– С–Р· РїРѕРјС–СЂР°РЅС–СЃС‚СЋ РїРѕ РїС–РґСЃС,Р°РІС– РґР°РЅРёС… РїСЂРѕ РїСЂРёР№РѕРј С—Р¶С– С–Р· РїРѕРјС–СЂР°РЅС–СЃС‚СЋ). Р'РѕРЅРё СЃРїРѕСЃС,РµСЂС–РіР°Р»РёСЃСЊ СЏРєСѓ Сѓ РїР°С†С–С”РЅС‚С–РІ СЏРєРёС… С‡РѕРіРѕСЃСЊ РЅРµ РІРґР°Р»РѕСЃСЏ РґРѕСЃСЏРіС‚Рё РїС–СЃР»СЏ РїС–РґСЃС,Р°РІРєРё С,Р°Рє С– РїС–СЃР»СЏ РїС–РґСЃС,Р°РІРєРё РїС–СЃР»СЏ РїСЂРёР№РѕРјСѓ С—Р¶С– С–Р· РїРѕРјС–СЂР°РЅС–СЃС‚СЋ. Р§РёСЃР»РѕРІС– СЃРїРѕСЃС,РµСЂРµРЅРЅСЏ 3,06 % РїСЂРѕС,Рё 2,86 %; РіРѕР»РѕСЃРіС–СЃС‚СЊ 4,01 % С– 3,38 %; Р·Р°РїР°РјСЂРѕС‡РµРЅРёР№ вЂ” 0,83 % С– 0,59 %; СЃС,РѕРјР»СЊРІР°РЅРіС–СЃС,С– вЂ” 0,83 % С– 1,32 %.

РњР°Р№Р¶Рµ РІСЃС– РїРѕР±С‡РЅС– СЂРµР°РєС†С–С—, РѕРїРёСЃР°РЅС–В РІРёС‰Рµ, Р· РѕРґРЅР°РєРѕРІРѕСЋ С‡Р°СЃС‚РѕСЋ СЃРїРѕСЃС‚РµСЂС–РіР°Р»РёСЃСЏ Сѓ РїР°С†С–С”РЅС–, СЏРєС– РїСЂРёР№РјР°Р°Р»Рё Р±С–Р»Р°СЃРёРЅРё РІ РґРѕР·С– 20 РјРі, С– РІ РїР°С†С–С”РЅС–, СЏРєС– РѕС‚СЂРёРјСѓРІР°Р»Рё РїР»Р°С†РµР±Рѕ.

Р†РЅС„РѕСЂРјР°С†С–СЏ, Р·С–Р±СЂР°РЅР° РІРїСЂРѕРіР¶
РїРѕСЃС‚Р°Р¶РµРјС‚РёРЅРіРѕРІРёС… СЃРїРѕСЃС‚РµСЂРµР¶РµРЅСЊ,
РїС–РґС‚Р’РґСѓР»Р° РїСЂРѕС„Р»Р°РєС‚РёРєРё, С‰Рѕ
СЃРїРѕСЃС‚РµСЂРіР°РІСЃСЏ РїС–Рґ С‡Р°СЃ РєР»С–РЅС–С‡РЅРёС… СЂРѕР·СЂРѕР±РєРё.

Р”С–Рё. РџС–Рґ С‡Р°СЃ РєР»С–РЅС–С‡РЅРёС— СЂРѕР·СЂРѕР±РєРё С‡Р°СЃС‚РѕС,Р°, С,РёРї С– С,СЏР¶РєС–СЃС,СЊ РїРѕР±С–С‡РЅРёС… СЂРµР°РєС†С–Р№ Сѓ РїС–Рґ»С–С,РєС–РІ (12вЂ“17 СЂРѕРєС–РІ) Р±СѓР»Рё С,Р°РєРёРјРё Р¶, СЏРє С– Сѓ РґРѕСЂРѕСЃР»РёС…. Р†РЅС„РѕСЂРјР°С†С–СЏ, Р·С–Р±СЂР°РЅР° РІ С†С–Р№ РіСЂСѓРїС– (РїС–Рґ»С–С,РєРё) РїС–Рґ С‡Р°СЃ РїРѕСЃС‚РѕР¶РµРјС‚РёРЅРіРѕРІРёС… СЃРїРѕСЃС‚РµСЂРµР¶РµРЅСЊ, Р±СѓР»Р° РїС–Рґ С‡Р°СЃ РґРѕСЂРѕСЃР»РѕРіРѕ РѕСЃС–Р±Рё С‰РѕРґРЅСЏ РєР»С–РЅС–С‡РЅРёС….

РџРѕРґРѕСЂРѕР»РµРЅРЅСЏ РїСЂРѕ РїС–Рґ»С–С‚РєСЂРІР°РЅРѕ– РїРѕР±С–С‡РЅРёС…. РџРѕРґ»С–Рґ РїСЂРѕР·СЂРѕСЃС‚СЊ РїРѕР±С–С‡РЅРёС… СЃРїРѕСЃС‚РµСЂРµР¶РµРЅСЊ РІСЃС”РѕС–С‡ СЂРѕР·СЂРѕР±РєРё РїС–Рґ»С–С,РєС–РІ РїСЂРѕС„Р»Р°РєС‚РёС‡РЅРёС… РѕСЃС–Р± РІ С†С–Р№ СЃРїРѕСЃС‚РµСЂРµР¶РµРЅРЅС– Р·Р° СЃРїРѕСЃС‚РµСЂРµР¶РµРЅРЅСЏРј РєРѕРЅС‚СЂРѕР»СЋ СЂРѕР·СЂРѕР±РєРё СЃРїРѕСЃС‚РµСЂРµР¶РµРЅРЅСЏ Р·Р° СЃРїРѕСЃС‚РµСЂРµР¶РµРЅРЅСЏРј РєРѕРЅС‚СЂРѕР»СЋ РєРѕСЂРёСЃС‚СѓРІР°РІСЃСЏ РїРѕСЃС‚СѓРїРѕРІРёРјРё РєРѕСЂРёСЃРЅРёРјРё РїС–Рґ»С–С,РєРё РїСЂРѕ Р±СѓРґСЊ-СЏРєС– РїС–Рґ»С–С‚РєРё Р·Р°СЃС‚РѕСЃСѓРІР°РІСЃСЏ РїРѕСЃС‚СѓРїРѕРІРёРјРё РїС–Рґ»С–С‚РєРё СЂРѕР°С†С–С—.

РўРµСЂРjС–РЅ РїСЂРёРґР°С,РЅРѕСЃС‚С–. 3 СЂРѕРєРё Р· РґР°С,Рё РІРёРіРѕС,РѕРІР»РµРЅРЅСЏ in bulk.

РќРµ Р·Р°СЃС,РѕСЃРѕРІР°С‚Рё РїСЂРµРїР°СЂР°С, РїС–СЃР»СЏ Р·Р°РєС–РЅС‡РµРЅРЅСЏ С,РµСЂРјС–РЅСЃ РїСЂРёРґР°С,РЅРѕСЃС‚С–, Р·Р°Р·РЅР°С‡РµРЅРѕ РЅР° СѓРїР°РєРѕРІС†С–.

РЈРіРµС†С–Р°Р»СЊРѕС– СѓРjРѕРІР»РµРЅРѕСЃС‚С–. Р—Р±РµСЂС–РіР°Р№С‚Рµ РІ РѕСЂРёРіС–РЅР°Р»СЊРѕС–Р№ СѓРїР°РєРѕРІС†С– Р¶ РїРѕС,СЂС–Р±РЅРѕ Р·Р°С…РёСЃС‚РёС‚Рё РІС–Рґ РІРѕР»РѕРіРё. РџРѕР°С†С–РІРЅРёРєРё РїС–Рґ С‡Р°СЃ СЂРѕР±РѕС‚Рё Р·Р° С‚РµРјРїРµСЂР°С‚СѓСЂРѕСЋ РІС–Рґ +15 Р° +25 В°РЎ.

РЈРїР°РєРѕРІРєР°. РџРѕ 10 С,Р°Р±Р»РµС,РѕРє Сѓ Р±Р»С–СЃС,РµСЂС–. РџРѕ 1 Р°Р±Рѕ 3 Р±Р»С–СЃС,РµСЂРё Сѓ РїР°С‡С†С–.

РљР°С,РµРіРѕСЂС–СЏ РІС–РґРїСѓСЃС‚РєСѓ. Р—Р° СЂРµС†РµРїС,РѕРј.

P’PëCЂPsP±PSPëPє. РЂРў В«Р¤Р°СЂРjР°РєВ», РЈРєСЂР°С—PSP°

(PIPëCЂPsP±PSPëC†C,PIPs Р· РїСЂPsPґСґРєС†C–C— in bulk С„C–CЂPjPë-PIPëCЂPsP±PSPëPєР° Р›Р°Р±PsCЂР°C,PsCЂC–PsCЃ РќPsCЂPjPsPS, РЎ.Рђ., Р†CЃРїР°PSC–CЏ).

РњC–CЃC†РµР·PSP°C…PsPґР¶РµPSPSCЏ PIPëCЂPsP±PSPëPєР° C,Р° Р°РґCЂРµCЃР° PjC–CЃC†CЏ РїCЂPsPIP°РґР¶РµPSPSCЏ Р№PsPiPs РґC–CЏР»CЊPSPsCЃC,C–.

РЈРєСЂР°С—PSP°, 04080, Рj. РљРёС—PI, PICґР». РљРёCЂРёР»C–PICЃCЊPєР°, 74.