

**Редакционная коллегия**

Алиев М.А., академик
Абдукаримов Б.У., проф.
Абылайулы Ж., проф.,
зам. гл. редактора
Атарбаева В.Ш. д.м.н.
Нурпеисов Т.Н., проф.
Полимбетов Д.С., проф.
Шалхаров С.Ш., проф.
Шынгысова Ф.С., доц.
отв. секретарь

Редакционный совет

Беркимбаев С.Ф. (Актобе)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Каражанова Л.К. (Алматы)
Кулмагамбетов М.Р.
Муминов Т.А. (Алматы)
Султаналиев Т.А. (Алматы)
Даирбеков О.Д. (Шымкент)
Шокарева Г.В. (Алматы)

Главный редактор
Джусипов А.К., профессор

Редактор-издатель
Кабдрахманов К.Б.

Терапевтический

Терапия

хабаршысы

ВЕСТНИК

Адрес редакции

г. Алматы, 480091, ул. Айтеке би, 120
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК
Тел. (327) 2796973, эл. почта: medinformbureau@nursat.kz

«Терапевтический вестник», №1 (17), 2008 г.
Учредитель - РГКП «НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК»
Свидетельство о регистрации - № 4754-ж от 02.03.2004
Тип. «Идан» Тираж 1000 экз.
Журнал выпускается 1 раз в 3 мес.
Подписной индекс **75230**

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных
Комитетом по надзору и аттестации в сфере науки
Министерства образования и науки РК для публикации научных трудов

Содержание

Организация терапевтической службы

Проблемы совершенствования консультативно-диагностической помощи в условиях НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК. *Шынгысова Ф.С., Рысбеков Е.Р., Аманов Т.И., Абзалиева С.А., Ошакбаев К.П.* (2)

Роль первичной профилактики артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца для пациентов в школах здоровья в условиях ПМСП. *Аманов Т.И.* (7)

Кардиология

Артериальная гипертония как основной детерминант развития когнитивных расстройств. *М.К. Тундыбаева* (10)

Влияние терапии метотрексатом, сульфасалазином и глюкокортикоидами на активность болезни и прогрессирование эрозивного процесса у больных ранним ревматоидным артритом. *Тогизбаев Г., Абишев Г.А., Сейсенбаев А.Ш., Каратеев Д.Е.* (12)

Применение изосорбида динитрата в клинической практике. *Чаянова Е.В.* (17)

Роль полиморфизма гена ангиотензиногена в развитии артериальной гипертонии. Обзор литературы. *М.Ж. Тохтасунова* (20)

Снижение частоты сердечных сокращений - обоснованная и необходимая стратегия в лечении ишемической болезни сердца. *Беркинбаев С.Ф., Ким И.С.* (23)

Общие вопросы терапии

Лечение узлового зоба: новые подходы. *Ж. Абылайулы, А.М. Раисова* (27)

Проблема направленного транспорта лекарственных веществ в клинической практике. *Бегдуллаев А.К., Маншарипова А.Т., Джусупов А.К., Абылайулы Ж. А., Гильманов М.К., Ахсан Али* (32)

Атопиялық және инфекциялық аурулар арасындағы байланыс. *О.А. Митковская* (37)

Лечение заболеваний костно-суставной системы: от радужных мифов к ежедневной реальности. *Желябина О.В., Поддубная Н.Ю., Титаренко С.В., Турсунова А.Т., Шишкаева Д.С.* (41)

Исследование трудоспособности и качества жизни больных раком ободочной кишки на амбулаторном этапе наблюдения. *А.А.Хожжаев* (44)

Инвалидность больных раком прямой кишки при прохождении МСЭК и их трудоспособность. *А.А.Хожжаев* (46)

Частота рецидивов после проведения эрадикационной терапии у *helicobacter pylori*-ассоциированных больных язвенной болезнью желудка. *Курмангалиева С.С.* (48)

Применение нового анальгетика Катадолон(флупиртин)в клинической практике. *Камчатнов П.Р.* (50)

Опыт применения препарата липидекс ср при гипертриглицеридемии у больных прогрессирующей стенокардией. *Имантаева Г.М., Мусагалиева А.Т., Тохтасунова С.В., Егембаева Ж.М., Кожобекова Б.Н., Абзалиева С.А., Оспанова Г.Е., Удербаетова Г.К.* (54)

Фармакобиологическое обоснование эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки. *Курмангалиева С.С.* (57)

Опыт применения Эгилонк ретард в лечении артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. *Морозова Т.В., Саджитова А.Т., Саламахина О.А., Червоткина С.Г., Пархатова Г.А., Настычук Г.* (60)

Купирование и профилактика гастроинтестинального синдрома при лечении онкологических больных. *Жусупова Б.Т., Кокошко А.И., Емцова И.И., Тажибекова П.М., Рутжанова Ж.Ю.* (63)

Лечение тяжелых бактериальных инфекций цефалоспоридами IV поколения: оценка эффективности применения ЦЕФ IV в отделении интенсивной терапии новорожденных. *Антонова Г.Л., Аубакирова А.К., Измайлова Ф.Х., Зал - Улы А.С.* (65)

Применение Долгит® крема в локальной терапии остеоартроза. *Желябина О.В., Поддубная Н.Ю., Титаренко С.В., Шишкаева Д.С., Турсунова А.Т.* (67)

Эффективность карвидила у больных инфарктом миокарда с высоким риском развития сердечной недостаточности. *Бейшенкулов М.Т., Баитова Г.М.* (69)

Метаболические и клинические эффекты ИНДАПа® индапамида у пациентов с артериальной гипертонией. *Поддубная Н.Ю., Желябина О.В., Турсунова А.Т., Титаренко С.В., Дуйсен Г.М.* (73)

Сравнительная фармакоэкономическая оценка омес (омепразола) и блокаторов h2- гистаминовых рецепторов кваматела (фамотидина), ранитидина. *Зординова К.А., Касымова Л.М., Жубаниязова К.К.* (75)

Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и ОРВИ. *Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В.* (82)

Публикации практических врачей

Клиническая эффективность ДАПРИЛА® (Лизиноприла) в лечении больных артериальной гипертонией. *Гюнтер Т.Г.* (87)

Применение комбинированного растительного препарата Мараславин в ЛОР-практике. *Л.А. Искакова* (88)

Проблемы совершенствования консультативно-диагностической помощи в условиях НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

Шынгысова Ф.С., Рысбеков Е.Р.,
Аманов Т.И., Абзалиева С.А., Ошакбаев К.П.

Қазақстан республикасы региондарының денсаулық сақтау жүйесінде және кардиология және ішкі аурулар ғылыми зерттеу институтында, кардиология және ішкі аурулар ғылыми зерттеу институтының кеңес-диагностикалық сала қызыметін

Analytic evaluation of the activity of the consultative diagnostic services of the Scientific research institute of cardiology and internal diseases will allow taking concrete steps for its modernization, efficacy improvement and continuation in the public health services

сараптап бағалау, оның нәтижелілігін және қолдану қолайлылығын жақсартып, жетілдіруге нақты шаралар қабылдауға мүмкіндік береді.

system of the republic of Kazakhstan and the scientific research institute of cardiology and internal diseases.

В мае 1998 года на 51-ой сессии Всемирной Ассамблеи Здравоохранения ВОЗ был принят лозунг глобальной политики «Здоровье для всех в XXI веке», напомнивший всему миру, что «основная цель системы здравоохранения - улучшение здравоохранения».

По определению ВОЗ, под качеством медицинской помощи населению предполагается такой комплекс медицинских услуг, который ведет к достижению оптимальных результатов для здоровья пациента (населения) в соответствии с уровнем медицинской науки и биологическими особенностями пациентов, достигаемых с минимальным риском осложнений и максимально возможной степенью удовлетворения потребности пациента (населения).

Как отмечает Лисицын Ю.П., оценка качества медицинской помощи населению является наиболее трудной и актуальной проблемой здравоохранения.

Если в отечественной литературе четких критериев качества медицинской помощи не выделяют, то в зарубежной литературе критериям качества посвящено достаточно много серьезных исследований. В качестве четырех основных критериев, наиболее часто встречающихся в зарубежной литературе, можно выделить следующие:

- эффективность и своевременность оказания медицинской помощи;
- эффективное использование ресурсов;
- удовлетворение потребностей пациента;
- результативность медицинской помощи.

Эти критерии качества вполне соответствуют сущности термина и могут быть взяты за основу оценки качества медицинской помощи населению.

Интегральная оценка удовлетворенности пациентов качеством оказанной медицинской помощи складывается из многих компонентов, отражающих ее доступность, порядок организации и санитарно-гигиенические условия выполнения, обеспеченность кадрами, профессионализм медицинского персонала, соблюдение ими этических и деонтологических норм при взаимодействии с пациентом, но главное

- это удовлетворение пациента результатом консультативного, диагностического и лечебного процесса.

Предоставление медицинских услуг учреждениями здравоохранения регламентируется действующим законодательством, приказами и другими нормативными документами территориальных органов управления здравоохранением, приказами руководителей.

В целях улучшения организации медицинской помощи населению РК были изданы: закон РК №430-11 от 4.06.2003 г. «О системе здравоохранения» по осуществлению гарантированного бесплатного объема медицинских услуг, приказ МЗ РК №968 от 26.12.2003 г. «О координации по оказанию высокоспециализированной медицинской помощи населению», принято Постановление Правительства РК №1296 от 12.12.2005 г. «Об утверждении перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи на 2006-2007 гг.», изданы приказы МЗ РК №655 от 30.12.2005 г. «Об утверждении периодических протоколов диагностики и лечения» и №156 от 06.04.2006 г. «Об утверждении перечня ВСМП».

Специализированная терапевтическая служба, включающая широкий спектр медицинских услуг населению РК, в т.ч. по кардиологии, эндокринологии, аллергологии и по другим разделам, обеспечивала консультативно-диагностическую, лечебную, реабилитационную помощь населению РК в результате деятельности республиканской консультативной поликлиники и многопрофильной республиканской больницы. Однако они были ликвидированы в ходе реформирования здравоохранения, что привело к нарушению организационно-методической работы этих учреждений с главными специалистами областей и негативно отразилось на оказании специализированной медицинской помощи населению РК. Высокоспециализированная помощь (ВСМП) осуществлялась НИИ кардиологии (с 2001 г. РГКП НИИ кардиологии и внутренних болезней), задачей

которого было оказание научно-методической, консультативно-диагностической, организационно-практической помощи структурам здравоохранения регионов.

В решении этих проблем особое место в системе ЛПУ занимает консультативно-диагностическая служба. В соответствии с приказом МЗ Каз. ССР №71 от 26.01.1984 г. «О закрытии республиканского кардиологического диспансера и организации поликлиники консультативно-диагностической помощи в составе НИИ кардиологии» было организовано консультативно-диагностическое отделение с приемными покоем, которое стало самостоятельным структурным подразделением РГКП НИИ КиВБ МЗ РК.

В соответствии с поставленными задачами в структуру деятельности отделения входили:

- госпитализация больных для оказания высокоспециализированной медицинской помощи;
- рациональное распределение госпитализируемых больных с учетом установленной квоты из регионов Республики Казахстан;
- проспективное наблюдение за отдельными категориями больных с целью обеспечения научно-исследовательской работы института;
- организация и проведение отбора больных соответственно программе научно-исследовательских работ института и для оказания высокоспециализированной медицинской помощи;
- консультативно-диагностическая помощь по гарантированному бесплатному объему;
- взаимодействие клиниками других НИИ, НЦ;
- взаимодействие с республиканскими организациями здравоохранения;
- взаимодействие с областными департаментами здравоохранения, городскими департаментами здравоохранения г. Алматы, Астаны.

Нами была поставлена задача – провести аналитическую оценку деятельности консультативно-диагностического отделения института с приемным покоем в динамике за 2004–2006 гг.

Изучение обращаемости в консультативно-диагностическое отделение выявило, что в динамике ее уровень имеет тенденцию снижения, особенно в 2006 г., когда обращаемость в сравнении с 2004 г. сократилась в 3,5 раза, что можно связать с переходом работы поликлиники на хозрасчетную основу. При этом удельный вес посещений иногородними жителями составил в динамике 46,7%, 39,5%–45,4%, городскими жителями (в основном г. Алматы) – превышал, составляя соответственно 2004–2006 гг. 53,3%, 60,5% и 54,6%.

В разрезе регионов в динамике за 2004, 2005, 2006 гг. наиболее высок удельный вес обращаемости по г. Алматы (53,3%; 60,5% и 54,6%) и по Алматинской области (40,4%; 32,1%; и 35,2%), в то время как по другим областям колеблется от 1,1% до 0,1%.

Структура обращаемости в основном складывалась из БСК, удельный вес которых в динамике за 2004, 2005, 2006 гг. составил 88,7%, 90,0% и 80,2%, в том числе уровень обращаемости был высок по поводу ИБС с тенденцией роста в динамике (54,8%;

59,2% и 62,0%) и АГ (20,0%, 20,2% и 12,3%). При этом ИБС в 33,0% сочеталась с АГ.

В динамике соответственно за 2004, 2005, 2006 гг. на фоне снижения уровня общей обращаемости возрос удельный вес посещений гастроэнтерологических (0,3%, 0,6% и 2,2%), аллергологических (0,5%, 0,3% и 2,6%), эндокринологических (2,1%, 2,1% и 7,1%), кардиохирургических (0,9%, 0,6% и 4,9%) больных, в то же время отмечалась тенденция снижения обращаемости нефрологических, гематологических и прочих больных. Среди сопутствующих нозологических форм болезней чаще встречаются остеохондрозы, сахарный диабет, ожирение, язвенная болезнь желудка, в динамике отмечается рост удельного веса болезней печени и желчных путей, болезней почек.

В возрастном аспекте наибольший удельный вес в уровне обращаемости приходится на возрастную группу 50–59 лет (34,5%, 31,0% и 28,5%) хотя с некоторой тенденцией снижения, далее на возрастную группу 40–49 лет (23,5%, 25,4% и 24,9%). В возрастной группе до 40 лет в 2005–2006 гг. отмечался значительный рост удельного веса посещений по сравнению с 2004 г. – с 7,6% до 20,0% в 2005 г. и 14,5% в 2006 г., в 60–69 лет – до 27,8% против 18,5 и 17,3%, отмечается снижение удельного веса обращаемости в возрасте 70 лет и старше (5,9%, 6,3% и 4,3%).

В разрезе пола в динамике наибольший удельный вес посещений как среди мужчин (34,6%, 32,3% и 28,10%), так и среди женщин (34,5%, 31,0% и 28,9%) в возрасте 50–59 лет, далее – в 40–49 лет (21,9%, 25,0%; 25,1% – мужчин, 23,5%, 25,4%; 24,9% – женщин). Самый низкий уровень посещений как среди мужчин (6,2%, 6,7% и 5,1%), так и среди женщин (5,9%, 6,3% и 3,6%) в возрастной группе 70 лет и старше. Отмечается такая же тенденция снижения обращаемости по регионам в разрезе возрастных и половых групп. Из общего числа посещений удельный вес больных, направленных на госпитализацию, составил от 4,2% до 3,2%.

В 2004–05 гг. на основании постановления Правительства РК от 25.07.2002 г. №828 «Правила оказания платных медицинских услуг в организациях государственной системы здравоохранения» и приказа директора НИИ КиВБ №14 от 01.03.2004 г. оказаны платные услуги сотрудниками научных подразделений института, удельный вес посещений к которым составил 2,9% и 4,4% соответственно 2004–2005 гг., в консультативно – диагностическое отделение 97,1% и 95,6%.

В работе консультативно-диагностического отделения при оказании платных услуг участвовали научные сотрудники отделения миологии, СН и АГ; коронарной болезни сердца (КБС); группы аллергологии, ревматологии, эндокринологии, гематологии, гепатологии, лаборатории генетики, биохимических и иммунологических исследований.

Структуру функциональных исследований отделения в 2005 г. составили 77% исследований ЭКГ, 18,1%–эхокардиографии 3,7% – УЗИ органов брюшной полости, 1,2% – УЗИ щитовидной железы.

С целью урегулирования проспективного наблю-

дения за больными после реваскуляризации миокарда в 2006 г. на 1 этапе проведена работа по выборке архивных материалов за истекшие 10 лет, на 2 этапе работа по созданию картотеки по архивным данным больных по годам и на 3 этапе проводится работа по динамическому наблюдению за пациентами, установление связи с местными ЛПУ

С целью выполнения приказа МЗ РК №62 от 10.02.2006 г. «О проведении мероприятий по реализации комплексной программы «Здоровый образ жизни» отделением с выездом оказана консультативная помощь населению в 4-х поликлинических учреждениях г.Алматы, проведен декадник по профилактике ССЗ (по АГ в возрастной группе 25–35 лет, по ИБС в возрастной группе 40–50 лет) с публикациями в средствах массовой информации, а также в местах массового посещения населения г.Алматы (в парках и т.д.), осуществлены выступления научных сотрудников института по профилактике болезней системы кровообращения. Также проведен «День открытых дверей» в консультативно-диагностическом отделении НИИ К и ВБ по профилактике ССЗ, посвященный 70-летию Алмалинского района г.Алматы.

С целью оказания гарантированного бесплатно объема медицинских услуг план госпитализации на 2006 г. НИИ КиВБ по форме 020/у составил 2848; ВСМП - 2422, НИР - 284, АДМ - 142, перевыполнение составило 2,2% (63). Из всех регионов показатели только Атырауской области соответствует плану, а по ряду регионов наблюдается значительное перевыполнение - Кызыл-Ординской, Восточно-Казахстанской, Южно-Казахстанской, Северо-Казахстанской областям и т.д. В то же время наблюдается невыполнение плана по таким регионам, как Алматинская Акмолинская, Западно-Казахстанская, Павлодарская области. С целью соблюдения планомерности работы и недопущения нарушений в направлении больных для оказания ВСМП институтом регионам представлены планы для обеспечения госпитализации на год по месяцам, в комитет контроля качества медицинских услуг (КККМУ) и областные управления здравоохранения - списки больных, которым отказано в госпитализации из-за несоответствия перечню приказа МЗ РК №967 от 26.01.2003 г. и №156 от 06.04.2006 г. «Об утверждении перечня ВСМП».

Однако, рассматривая ЛПУ любого ранга с точки зрения системного анализа, необходимо помнить о важности каждого из составляющих его элементов (наличие необходимых специалистов, обеспеченность ими, уровень профессионализма, материально-техническое оснащение, уровень качества обследования и лечения и т.д.), которые неразрозненно, а в комплексе призваны оказывать квалифицированную помощь.

Сохраняющаяся тенденция роста уровня заболеваемости, увеличения среди амбулаторных и госпитализированных удельного веса пациентов из регионов, имеющих, как правило, множество сопутствующей патологии и осложнений основного заболевания, увеличивает их потребность в консультации

врачей-специалистов. Развитие консультативной помощи (КП) в консультативно-диагностическом отделении и в многопрофильных стационарах имеет важное значение в улучшении качества лечебно-диагностического процесса, способствуя уменьшению диагностических ошибок, сокращению сроков пребывания больных в стационаре, повышению эффективности использования коечного фонда. Так, по данным Гуламова А.А., общее число специальностей врачей-консультантов, принимавших участие в диагностике и лечении больных только с заболеванием сахарного диабета в городской больнице г.Курска составило 22, где привлекались врачи специалисты терапевтического и лечебно-реабилитационного профилей и консультативная помощь в 53,4% случаях оказывалась в течение 1 суток пребывания пациента в стационаре, в 26,8% случаях - в течение 24–48 часов, в 19,8% - в течение 2–3-х суток.

В условиях реформирования здравоохранения необходимо совершенствование деятельности ЛПУ, внедрение ресурсосберегающих форм медицинской помощи населению, как дневные стационары, стационары на дому, центры амбулаторной помощи по специальностям и т.д., которые объединены под термином «стационарозамещающая помощь».

В РК дневные стационары функционируют с 1986 г., изучены медико-экономические аспекты использования дневных стационаров в системе терапевтической помощи, являющейся одной из главных разделов медицинской помощи в деле охраны здоровья населения. Актуальность данной проблемы подтверждена в законе «О системе здравоохранения» от 04.07.2003 г. №430-III З РК, где отдельной статьей (п.30) выделена «стационарозамещающая помощь» и говорится, что «органы здравоохранения» могут создавать стационарозамещающие отделения дневного пребывания больных при лечебно-профилактических организациях».

По данным Д.Е. Кишкенебаевой в причинах госпитализации в дневные стационары и полустационары территориальных поликлиник г.Тараза преобладали болезни системы кровообращения - 32,4%, болезни органов дыхания (БОД) - 31,8%, болезни органов пищеварения (БОП) - 16,6%, болезни костно-суставной системы - 6,2%. При этом по результатам социологического исследования 55,5% опрошенных пациентов и 84,0% медработников позитивно оценили целесообразность внедрения в деятельность терапевтической поликлиники стационарозамещающих технологий организации медицинской помощи.

Как показали наши медико-социологические исследования, пациенты в своих пожеланиях подчеркивают не только необходимость использования современной аппаратуры для диагностики и лечения, но также расширения видов реабилитационного лечения (физиотерапия, массаж, и т.д.) и применения современных альтернативных методов лечения наряду с медикаментозной терапией (иглотерапия, гирудотерапия и т.д.). Трудно не согласиться с мнениями пациентов, ведь альтернативная медицина быстро завоевывает позиции во всем мире, клиническая эффективность которой подтверждена более

чем тысячелетней историей на Востоке и почти полувековым опытом применения в отечественной медицине. Так, в США годовой бюджет Национального центра комплементарной и альтернативной медицины (НСС АМ), финансируемого из средств Министерства здравоохранения, вырос с 2 млн. долларов в 1993 г. до 68,7 млн. 2000 г.

Таким образом, прогрессивные формы организационных технологий оказания ПМСП, консультативно-диагностической помощи являются перспективной моделью медицинских услуг по оказанию высокоспециализированной помощи (ВСМП) населению РК, требующей дальнейшего ее укрепления как в материально-техническом и финансовом планах, так и в медико-организационном аспекте. Для обеспечения действенности и эффективности этой модели требуется подготовка профессиональных кадров, укрепление материально-технической базы, улучшение лекарственного снабжения. Необходимо четко регламентировать объем и виды услуг из перечня бесплатной гарантированной медицинской помощи, реинвестировать на эти цели финансовые средства, поступающие от платных медицинских услуг и средств сэкономленных за счет развития ресурсосберегающих технологий.

Внедрение новых прогрессивных форм организационных технологий оказания ПМСП, консультативно-диагностической помощи в практику НИИ К

и ВБ предусматривает интеграцию и взаимодействие данной системы медицинской помощи с общей лечебно-профилактической сетью территориального и регионального здравоохранения.

Для совершенствования и улучшения деятельности консультативно-диагностического отделения с приемным покоем при НИИ К и ВБ по оказанию высокоспециализированной медицинской помощи населению РК необходимо:

1. Разработать перспективный медико-организационный план деятельности данного подразделения в аспекте, предусматривающем интеграцию и взаимодействие с общей лечебно-профилактической сетью территориального и регионального здравоохранения.

2. Укреплять материально-техническую базу отделения и его потенциал на основе рационального использования финансовых, материально-технических и кадровых ресурсов.

3. Активно внедрять научно-обоснованные эффективные и инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации больных.

4. Участвовать в проведении медико-социологических исследований критериев качества медицинской помощи по доступности, результативности, эффективности медицинской помощи и удовлетворению потребностей пациентов.

Литература

1. Салтман Р.Б., Фигейрас Дж. Реформы системы здравоохранения в Европе: анализ современных стратегий / Перевод с англ. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. – С.305
2. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. – М.: ГЭОТАР-МЕД. 2002. – С.389.
3. Кишкенебаева Д.Е. Совершенствование организации и управления стационароразмещающей терапевтической помощью смешанных территориальных поликлиник (на примере г.Та-

раза) Дисс.канд.мед.наук.-Алматы. 2003.-114

4. Гуламов А.А. Фактический объем консультативной помощи госпитализированным по поводу сахарного диабета. «Проблемы управления здравоохранением» -2005,-№3(22)-С.47-49.
5. Аманов Т.И., Шынгысова Ф.С., Ошакбаев К.П., Шульга Е.А. Современное состояние и перспективы улучшения стационарной помощи в НИИ К и ВБ МЗ РК «Терапевтический вестник».- 2006.№2(10).-С.3-5

Роль первичной профилактики артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца для пациентов в школах здоровья в условиях ПМСП

Аманов Т.И.

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

УДК: [616.12-008.331.1:616.12-005.4]-08-039.71

Профилактика жасайтың жүрек аурулардың адамдың арасында денсаулық сақтайтын мектептерде амбулаторияларда солардың манызы. Кардиология және ішкі аурулар ғылыми зерттеу институты, Алматы! Аманов Т.И.
Жүрек қан тамырлары аурын, өлім жітімді төмендету мақса-

The outcomes of primary prevent of arterial and coronary heart disease in hearth school in ambulatory
Scientific research institute of cardiology and internal disease, Almaty, T.I. Amanov

В современной профилактической медицине (исходя из методических основ А. Donabedian) недостаточно развита технология эффективной профилактической системы. Эффективностью является характеристика объекта, отражающая конкретные результаты, полученные при определенных материальных, трудовых и временных затратах.

Увеличение объема и качества знаний о природе сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта, инсульта до настоящего времени не привело к уменьшению заболеваемости. Этиологические факторы заболевания отождествляются с факторами, способствующими развитию патологии, названными впоследствии факторами риска (ФР). Под ФР в настоящее время, представляют потенциально опасные для здоровья факторы поведенческого, экологического, генетического, социального характера, окружающей и производственной среды, повышающие вероятность развития заболеваний, их прогрессирование и неблагоприятный исход [6].

В 2003 году ВОЗ определила следующие ведущие ФР для большинства терапевтических заболеваний:

1. Гиподинамия;
2. Стрессы;
3. Избыточная масса тела;
4. Профессиональные вредности;
5. Злоупотребление алкоголем;
6. Избыточное потребление соли;
7. Курение;
8. Ятрогенные факторы;
9. Дисбаланс в питании с детства;
10. Влияние окружающей среды

Все профилактические меры, рекомендуемые для пациента, сопряжены с теми или иными ограничениями: отказаться от курения, алкоголя, приема соли, контролировать энергетический состав пищи, массу тела и т.д.

тында АГ және ИБС мектебі халық арасында сапалы жұмыс үлгісін көрсетіп отыр. Денсаулық Мектебінің Алматы облысы тұрғындары арасында мысалы медициналық алдын жұмысындағы жаңа ұйымдастыру үлгісі санитарлық білім структурасын көтеріп, АГ және ИБС аурулары дамуының төмендеуін көрсетті.

Aim. To Create of new form of organization of prevent medicine. **Participant and Methods.** The population of Almaty area. The methods was in increase of sanitary know ledges, decrease of risk factors of development cor ischemic and hypertension.

Целью исследования

является разработка на уровне ПМСП программы (технологии) профилактической работы, базирующейся на коррекции основного и ведущего ФР.

Материал и методы

Для комплексного анализа были использованы методы статистического анализа показателей здоровья населения, метод анкетного опроса участников популяции исследуемых районов Алматинской области и г. Алматы. В рандомизированном сплошном скрининговом эпидемиологическом исследовании 2872 чел. взрослого населения жителей трех сельских районов Алматинской области и двух городских поликлиниках г. Алматы (№1 и №3) были изучены влияния таких ФР, как социально-экономическое положение; жилищно-бытовые условия; антропометрические данные; профессиональные наклонности; ИзбМТ; употребление алкоголя (более 10 мл спирта в сутки); табакокурение; употребление поваренной соли (более 6 гр NaCl в сутки в виде еткен-чай) [1-5].

Разработка методических программ включала в себя создание программ и методик подготовки медицинских работников и пациентов по вопросам профилактики ССЗ среди населения, группового обучения (школа здоровья). Разработана карта-опросник для выявления основных заболеваний болезней системы кровообращения. Конечной целью проведенного анализа было обучение групп населения методам укрепления и сохранения здоровья. При планировании выделили следующие блоки мероприятий и последовательность их выполнения:

- методологическое обеспечение образовательного процесса;
- внедрение данной технологии в регионе вмешательства;

- создание нормативных документов и контроль качества;

- исследование по оценке эффективности вмешательства в данной популяции;

- подготовка и издание методических рекомендаций и инструкций. Данная профилактическая технология имеет свою организационную форму - обеспеченность ресурсами и кадрами, а также объект воздействия. В качестве организационной формы обучения выбрана школа здоровья для пациентов. Объектом профилактического воздействия выбрана популяция, страдающая ССЗ и входящие в группу высокого риска по развитию АГ и ИБС.

Школы пациентов предполагают наличие унифицированных программ по подготовке преподавателей и обучаемых, наличие необходимого информационного материала. Конечным результатом деятельности школы здоровья являются:

- достижение целевых уровней АД, снижение симптомов ИБС, устранение модифицируемых факторов риска (избыточная масса тела, нерациональное питание, курение, злоупотребления алкоголем и соленой пищей) у максимального числа пациентов из группы риска и для улучшения индивидуально-прогноза;

- снижение осложнений и заболеваемости АГ и ИБС в группе риска;

- улучшение качества жизни пациентов;

- удовлетворенность пациентов профилактическими технологиями.

В настоящее время для усиления профилактической работы при основных социально-значимых заболеваниях предложены следующие технологии для врачей ПМСП.

Выявление факторов риска:

- отягощенная наследственность по эссенциальной гипертензии;

- курение;

- злоупотребление алкоголем;

- низкая физическая активность;

- избыточная масса тела.

Принципы первичной профилактики - контроль устранимых факторов риска, проводится всем пациентам из группы риска:

1. Прекращение курения.

2. Уменьшение потребления алкоголя.

3. Увеличение физической активности.

4. Снижение избыточной массы тела до ИМТ 18,5 – 24,9 кг/м².

5. Уменьшение потребления поваренной соли до 6 г/сут, полный отказ от продуктов, богатых солью.

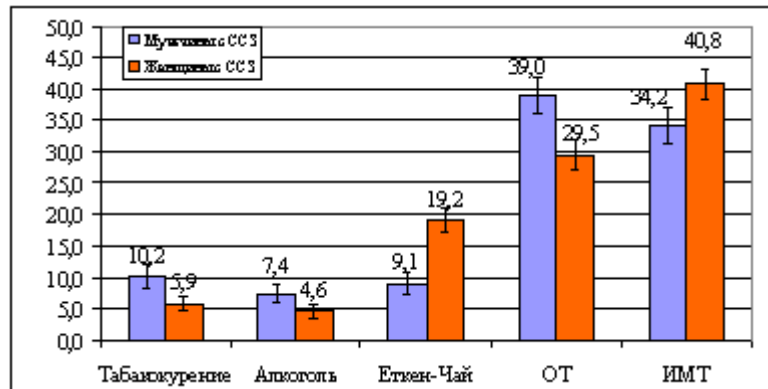
6. Уменьшение психического напряжения – обучение методам релаксации, снятия стресса.

7. Регулярные профилактические осмотры.

На рисунке 1 взаимоотношения между ростом ИМТ и ФР, а также ранговая значимость ФР в возникновении ССЗ представлены в линейном виде.

На рисунке 1 видно, что ранговая значимость ИзбМТ повышается у мужчин, когда ИзбМТ определяется по объему талии (ОТ), а у женщин – по

Рисунок 1- Удельный вес каждого ФР ССЗ среди мужчин и женщин по данным многофакторного анализа (%).



ИМТ. Эти данные ещё раз могут подтвердить данные о различном распределении избыточного жира в организме мужчин и женщин.

Таким образом, в результате проведенного многофакторного анализа было выявлено, что основным и ведущим ФР возникновения ССЗ как у мужчин, так и у женщин, как казахской, так и уйгурской национальности, оказалось наличие ИзбМТ.

Результаты и обсуждение

Итоги вмешательства разделены:

- по санитарной грамотности среди популяции (осведомленность по отношению к вредным привычкам, здоровому образу жизни, факторам риска);

- по отношению к рекомендациям медиков;

- изменениям некоторых клинических симптомов артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца среди популяции.

По ИМТ 30,0 и выше среди популяции вмешательства, контрольной групп и не подвергнутых вмешательству, преваляло женское население. На вопрос «улучшилась ли осведомленность о болезнях ССС и факторах ее вызывающих?» - среди популяции после прохождения цикла занятий в школе здоровья - 84,4% респондентов ответило утвердительно, а в группах до вмешательства и контрольной положительно ответивших не оказалось. Характерным примером улучшения осведомленности среди популяций явились ответы на вопросы на вредные привычки и факторы риска. На вопросы: «Изменилось ли Ваше отношение к курению, к злоупотреблению алкоголем?» - среди популяции прошедших обучение в школе здоровья отличается от ответов среди популяции, не прошедших обучение и контрольной групп. Так, если среди популяции прошедших обучение и утвердительно ответивших на вопрос изменения отношения к злоупотреблению алкоголем составило 32,8%, то среди респондентов контрольной группы таковых было 16,7%, а в группе не прошедших обучение 0%. Аналогичная ситуация ответов на вопрос среди респондентов по изменению отношения к курению: так, в контрольной группе утвердительно ответивших составило 4,2%, а в популяции, не подвергнутых вмешательству, составило 16,7% положительно ответивших на вопрос. Только среди мужской половины респондентов,

прошедших обучение в школе здоровья оказался выше удельный вес ответивших отрицательно на данный вопрос (36,4%) по сравнению с женской половиной (4,8%). Видимо это в основном те, у кого большой стаж табакокурения. Заметно отличие среди респондентов, ответивших на вопросы по изменению отношения к физической активности и рациональному питанию, прошедших обучение в школе здоровья в отличие от контрольной группы и группы не прошедших обучение. Большинство респондентов контрольной группы и не прошедших обучение в школе здоровья в отличие от популяции подвергнутых вмешательству, ответило, что их отношение на роль рационального питания и регулярной физической активности мало изменилось. При ответе на вопросы, касающиеся ФР, респонденты, прошедшие подготовку в школе здоровья, в подавляющем своем большинстве правильно отметили роль ожирения, стрессов, гиподинамии, роль избытка соли и холестерина в крови в развитии АГ и ИБС.

В популяции, прошедших обучение в школах здоровья, в целом положительное отношение к рекомендациям медицинских работников, в отличие от не прошедших обучения и контрольной группы. Популяция, прошедшая обучение в школах здоровья, чаще придерживается рекомендаций, данных медицинскими работниками, в отличие от контрольной группы и не прошедших обучение. Значительно больше больных регулярно принимающих лекарственные средства, меньше - нерегулярно принимающих препараты, в отличие от контрольной груп-

пы и не прошедших обучение в школах здоровья. Среди популяции, подвергнутых вмешательству, больше пациентов, имеющих более низкие и стабильные показатели АД, в отличие от контрольной группы и не прошедших подготовку в школе здоровья и имеющие высокие показатели АД. Также значительно меньше больных имеющих гипертонические кризы, неприятные ощущения за грудиной и ниже удельный вес пациентов, у которых имела место одышка при физической нагрузке.

Таким образом, проведенные исследования показывают возможности нового подхода эффективной организации профилактической медицины в республике.

Заключение

Результатом и итогом исследовательской работы, проведенной совместно с несколькими научно-исследовательскими институтами и научными центрами, стал выход нормативно-правового документа – приказ Министерства здравоохранения №607 от 15 октября 2007 г. «О совершенствовании профилактических медицинских осмотров отдельных категорий взрослого населения». Приложением к приказу является «Инструкция по проведению профилактических медицинских осмотров отдельных категорий взрослого населения путем выборочных (скрининговых) обследований». Данный документ является крайне своевременным, необходимым, новым подходом к организации профилактической медицины в республике.

Литература

1. Ошепкова Е.В. О федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – №1. – С. 3-6.
2. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе 2002г. ЕРБ ВОЗ, Европа. Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия. – №97. – 155 с.
3. Абдукаримов Б.У. Научные основы изучения эпидемиологии и профилактики основных сердечно-сосудистых заболеваний в гидрологических нообиоценозах.: Автореф. дисс. докт. мед.

наук. – Алматы. - 2000. – 50 с.

4. Рысмендиев А.Ж. Основные сердечно-сосудистые заболевания и их профилактика в условиях сельской местности Казахстана (на примере Уйгурского района Алма-Атинской области).: Автореферат дисс. докт. Мед. наук. – Бишкек. – 1992. – 58 с.
5. Мартынова А.Г., Кодочигова А.И., Киричук В.Ф. Ермолаев А.А. Артериальная гипертония и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы. // Клиническая медицина. – 2005. – №8. – С. 32-35.
6. Широков Е.А. Пять парадоксов современных представлений о профилактике инсульта. // Клин. Мед, №8. – 2005. – С.81-84.

Артериальная гипертензия как основной детерминант развития когнитивных расстройств

М.К. Тундыбаева

НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

УДК 616.12-008.331.1-072:616.831:577.1

Артериальная гипертензия (АГ) самая распространенная хроническая патология среди взрослого населения, прогноз которой в значительной мере зависит от степени гипер-тонического поражения жизненно важных органов. Головной мозг (ГМ) – один из основных «органов-мишеней» при АГ, развитие цереброваскулярных осложнений во многом определяют судьбу больных, являясь причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода [1, 2]. В настоящее время особо пристального внимания требуют ассоциированные с АГ церебральные нарушения, в частности когнитивные расстройства, вплоть до степени сосудистой деменции, появление и нарастание которых существенно ограничивает профессиональные возможности и в значительной степени осложняет повседневную жизнь не только самого пациента, но и членов его семьи. К когнитивным (познавательным) функциям относятся память, внимание, речь, целенаправленная двигательная активность (праксис) и целостное восприятие (гнозис) [2].

Результаты ряда крупных эпидемиологических исследований (Framingham, EVA, Gothenburg, Honolulu-Asia Aging) доказывают, что АГ является независимым фактором риска когнитивной дисфункции во всех возрастных группах [3, 4, 5, 6]. Причем необходимо отметить, что развитие когнитивного дефицита (КД) у больных АГ обусловлено не только перенесенным инсультом, но и часто наблюдается у пациентов без церебральной катастрофы. Так, в исследовании Honolulu-Asia Aging Study, в котором приняли участие 3735 человек в возрасте от 45 до 50 лет, показана связь между уровнем артериального давления (АД) в среднем возрасте и когнитивной функцией в последующей жизни в течение трех десятилетий. Высокое систолическое давление в середине жизни прямо коррелировало с риском когнитивного снижения в преклонном возрасте. Повышение систолического давления на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых – на 9%. При дальнейшем анализе выявлено, что риск деменции был более высоким у больных, которые не лечились. Даже в подростковом возрасте высокий уровень АД сопровождается нарушением ряда когнитивных функций, в частности математических и творческих способностей [7].

Безусловно, возраст остается одной из наиболее значимых детерминант возникновения когнитивных расстройств, при этом АГ выступает как катализатор развития инсульта и церебральной ангиопатии, способствуя снижению возрастного порога когнитивного дефицита и деменции.

До 1996 года предполагалось, что гипотония пред-

располагает к когнитивному дефициту и сосудистой деменции. Однако в последующем было показано, что максимальная частота когнитивных расстройств наблюдается у больных, у которых за 9-15 лет до начала заболевания имелась артериальная гипертензия [8]. Существует прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мышления в 70 лет – чем ниже АД тем лучше когнитивная функция [9] (Таблица 1). Таким образом, АГ сегодня рассматривается как фактор риска когнитивно-мнестического дефицита любой этиологии [9].

Механизм развития когнитивного дефицита при АГ

Основным патогенетическим механизмом развития КД у больных АГ является неуклонно прогрессирующая цереброваскулярная недостаточность с форми-

Таблица 1. АД и уровень холестерина в возрасте до 50 лет и риск КД в последующей жизни

Параметр	Относительный риск
Систолическое АД > 160 мм рт.ст.	2,8 (1,1-7,2)
Диастолическое АД > 95 мм рт.ст.	1,7 (0,8-3,6)
Общий холестерин > 5 ммоль/л	2,2 (1,0-4,7)

рованием органического поражения вещества головного мозга. Наиболее тяжелые изменения развиваются во внутримозговых артериях и сосудах микроциркуляторного русла, где преобладают деструктивные изменения: плазморрагии с фибриноидным некрозом и формированием милиарных и расслаивающих аневризм, первичный некроз миоцитов средней оболочки сосудов [10]. Эти процессы приводят к гипертоническим стенозам и облитерации артерий, разрыву их стенок, потере тонуса и образованию перегибов интрацеребральных артерий. В крупных экстрацеребральных артериях развивается гипертрофия средней оболочки, истончение и ригидность стенок, удлинение и извитость артерий. В экстракраниальных артериях преобладают очаговые утолщения внутренней оболочки, локальные фиброзные бляшки и деформации в виде удлинения, извитости и перегибов сосудов с образованием патологических перегибов и септального стеноза вследствие утраты мышечных и эластических элементов стенок сосудов [11]. Вследствие вышеуказанных перестроек церебральных сосудов, обеспечивающих прогрессирующую церебральную гипоперфузию, что и определяет собственно поражение вещества головного мозга, т.е. морфологического субстрата когнитивного дефицита при АГ.

Когнитивные нарушения при АГ могут быть обусловлены не только обширным ишемическим поражением мозга («большой» инсульт) и его мультиинфарктным состоянием. Их развитие часто наблюдается и при более ограниченном повреждении по типу лакунарного инфаркта (небольших полостей размером от 0,1 до 1,0 см, образующихся в очагах ишемии мозга) в стратегически значимой зоне. К функционально значимым для когнитивных функций относят следующие зоны головного мозга: лобные доли; теменно-височные-затылочные области; медио-базальные отделы височной доли; передние и средние отделы зрительных бугров, связанные с лобными долями мозга и лимбической системой; задне-нижне-боковой отдел и зубчатое ядро полушария мозжечка, контрлатерального доминантному полушарию головного мозга; бледные шары [12]. Другим морфологическим субстратом когнитивных расстройств при АГ может быть диффузное поражение белого вещества, кортикальная атрофия и мозговая гипоперфузия вследствие своеобразных структурных изменений мелких интрацеребральных артериол. Кортикальная (гранулярная) атрофия полушарий развивается вследствие гибели нейронов коркового вещества мозга, что и объясняет возникающие при этом функциональные нарушения. В случае множественного мелкоочагового поражения глубоких отделов мозга, спонгиоза белого вещества нарушения высших психических функций обусловлены разобщением структур головного мозга, в частности, повреждением связей лобных отделов с височными, теменными, а также структурами лимбико-ретикулярного комплекса (феномен корково-подкоркового разобщения) [13].

Диагностика состояния когнитивного дефицита при АГ

Длительное время основным предметом изучения была сосудистая деменция, которую определяют как диффузное расстройство когнитивных функций в результате органического поражения головного мозга, проявляющееся нарушениями мышления, памяти и вторичными и эмоциональными и поведенческими нарушениями.

Литература

1. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и воз-можности профи-лактики // Тер. архив, 1997, № 1, Т.69, С. 3-6.
2. Wolf C.D.A., Ciroud M., Kolominsky- Rabas P. et al. Variations in stroke incidence and survival in areas Europe // Stroke, 2000, Vol.31, P. 2074-2079.
3. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138(6):353-64.
4. Tzourio C., Dufouil C., Ducimetiere P. et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53(9):1948-52.
5. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12(1):33
6. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. *The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA* 1995;274(23):1846-51.

ями. В настоящее время благодаря развитию превентивной медицины акцент внимания смещается в сторону менее тяжелых нарушений когнитивной функций. Это связано с представлением о том, что у больных АГ уровень когнитивных функций и скорость их снижения является чувствительным критерием, отражающим степень ишемии головного мозга и определяющим риск развития инсульта, энцефалопатии и деменции в будущем [2, 5, 13].

Для установления когнитивных расстройств при АГ необходимо проведение психодиагностических исследований, которые включают тестирование по шкалам Хачинского, Лурия и др. Современная классификация когнитивных расстройств подразделяет их на легкие, умеренные и выраженные (деменция) [14]. Критериями диагностики той или иной степени заболевания служат нарушения профессиональной, бытовой и социальной адаптации пациента. Кроме того, принимают во внимание возраст, социальный статус больного, его образовательный уровень. Легкая степень когнитивных расстройств определяется, если у пациента с жалобами на снижение внимания, памяти выявляются нарушения, превышающие возрастную норму. Умеренные когнитивные расстройства характеризуются более выраженными мнестическими трудностями, эмоционально-волевыми нарушениями и сопровождаются профессиональной дезадаптацией больного. Однако бытовые навыки остаются сохраненными. Выраженные когнитивные нарушения (степень деменции) приводят к глобальной социальной (профессионально и бытовой) дезадаптации больного [13, 14].

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали роль АГ, как основного устраняемого фактора риска развития когнитивного дефицита, и показали, что повышение АД является фактором риска формирования в дальнейшем деменции, вследствие чего больные теряют трудоспособность, социальную адаптацию, становятся зависимыми от окружающих. Наиболее раннее лечение гипертензии, построенное на современных принципах, может оказать профилактическое воздействие на развитие когнитивных расстройств или замедлить темп ее прогрессирования.

7. Lande MB, Kaezorwski JM, Auinger P et al. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. *J Pediatr* 2003; 143: 699-700.
8. Skoog I et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
9. DeCarli The role of cerebrovascular disease in dementia. *Neurologist* 2003; 9: 123-36.
10. Ferrara L. A., Mancini M., Iannuzzi R. et al. Carotid diameter and blood flow velocities in cerebral circulation in hypertensive patients. *Stroke* 1995;26:418-421.
11. Baumbach G.L., Heistad D.D., Cerebral circulation in chronic arterial hypertension. *Br rev hypertens* 1988; 12: 89-95.
12. Nyenhuis DL, Gorelick PB. Vascular dementia: A contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1437-48.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *Русс. мед. журн.* 2002; 10(12-13):539-42.
14. Преображенский И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства-клинические проявления, диагностика и лечение. *Неврологический журнал*, 2007; № 5 (12): 45-51.

Влияние терапии метотрексатом, сульфасалазином и глюкокортикоидами на активность болезни и прогрессирование эрозивного процесса у больных ранним ревматоидным артритом

Тогызбаев Г., Абишев Г.А., Сейсенбаев А.Ш.¹, Каратеев Д.Е.²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

² Институт ревматологии РАМН, г. Москва, РФ

“Ерте ревматоидті артритпен ауырған науқастарда метотрексат, сульфасалазин және глюкокортикоидтермен терапияның сырқат белсенділігіне әсер етуі мен эрозиялық процестің алға басуы” деген мақалаға түіндеме

Бұл мақалада ревматоидті артрит адамның ең таралған аутоиммунды сырқаты туралы айтылады, ол ересектердің 0,5-2% еңбекке қабілетті 35-45 жас аралығын қамтиды. Ревматоидті артриттің жалпы медициналық әлеуметтік мәні бар.

Мақалада ерте ревматоидті артритпен ауырған науқастарды емдеу үшін алғашқы базисті препарат таңдау маңызды практикалық міндет екендігі айтылады. Глюкокортикоидті гормондар кешенді емдеу кезінде қолданылатын классикалық құрал болады.

Осы мақаланың мақсаты монотерапия ретінде метотрексат пен сульфасалазиннің салыстырмалы тиімділігін бағалау мен глюкокортикоидті гормондардың төмен дозасының жинағын-

The Effect of Metotrexate, Sulfasalazine and glucocorticoid therapy on the activeness and advancement of the erosive process in patients with early Rheumatoid Arthritis. Togyzbayev G.¹, Abichev G.A., Seisenbayev A. S.¹, Karateyev D.E.²

¹ of the Scientific and Research Institute of Cardiology and Internal Diseases under the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty City. ² The Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Sciences, the City of Moscow

Rheumatoid Arthritis (RA) is the most common auto-immune disease among human beings. It affects between 0.5-2.0% of the adult population in their most professionally productive period of life (35-55 years). RA is of great medical and social significance resulting in colossal economic loss [1].

In accordance with modern views, the basic principle of treatment is early and active medical treatment [2] based on the usage of medicinal drugs that have the ability to influence the main immunological and pathological process, slow down or halt the destruction of joints, with the help of basic anti-inflammatory drugs (BAID). Today it is proven that the active application of BAID in the debut of RA is not only capable of bringing about a more optimistic outcome but can also result in a medicinal remission (the so-called “window of opportunity” [3]).

The choice of the first basic drug for the treatment of patients with early RA is an important practical assignment. Today “the golden standard” among BAID drugs is metotrexate, which has the best

да бағалау, ерте ревматоидті артритте сырқат белсенділігімен қол мен табан буындарындағы эрозиялық процестің дамуы болып табылады.

Жұмыс «Ерте артрит: диагностика, шығын, критерийлер, белсенді емдеу» (ғылыми жетекші – академик, профессор Е.Л.Насонов) деп аталатын халықаралық бірлесу шеңберінде жүргізілді.

Зерттелетін топқа Американдық коллегиясының критерийлері бойынша ерте артрит диагнозымен 124 науқас кіргізілді. Бақылау зерттеулері терапияны белгілеуден бұрын, 6 және 12 айдан соң өткізілді. Зерттеу кезіндегі алынған барлық мәліметтер компьютерлік мәлімет базасына келесі статистикалық өңдеумен кіргізілді. Осы жұмыстағы үзіліссіз сандық параметрлердің орташа мәні $M \pm SD$ түрінде көрсетілген.

Мақалада науқас тобының салыстырмалы сипаттамасы мен сырқат белсенділігі динамикасының кестесі келтірілген.

results in terms of effectiveness, side-effects and cost. At the same time, practical doctors are wary of prescribing this medication considering cytostatic therapy potentially dangerous. The effective drug leflunomide, is prospective for early RA [4] but is not used in the Republic of Kazakhstan [4]. Another medication which is widely used for basic treatment of RA is sulfasalazine. Its BAID effectiveness has been proven in a number of randomly-controlled researches. An advantage connected to the usage of this drug is its relatively low risk of developing serious side-effects. At the same time, in accordance with existing views, sulfasalazine is second to metotrexate and can be considered as a drug of choice only in low active RA.

Glucocorticoid hormones (GH) are a classical means to suppress vivid inflammatory activeness. They are used in the treatment of RA. They are indicative for the complex treatment of RA in clinical and laboratorial activeness as well as in cases of insufficient symptomatic effect with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSID). An important sphere of application of glucocorticoides in early RA is the achievement of clinical effect before BAID action (the so-called bridge therapy). There are also data that GHs in small doses (10mg/ a day or less in the prednisolon equivalent) themselves have the ability to halt the advancement of the erosive process in affected joints [5]. On the basis of the received results, we can say that the prescription of combined metotrexate and small doses of GH is the optimal method for the treatment of early RA. This combination is able to give a significant effect on the lowering of the activeness of the disease, in addition to being effective in relation to halting the development of joint erosion.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание человека, поражая 0,5-2% взрослого населения в наиболее работоспособном возрасте 35-55 лет. РА имеет большое общемедицинское и социальное значение, приводя к колоссальным экономическим по-

терям [1].

Согласно современным представлениям, основным принципом лечения РА является ранняя и агрессивная фармакотерапия [2], основанная на применении лекарственных препаратов, обладающих способностью влиять на основной иммунопатологический про-

цесс, замедлять или останавливать деструкцию суставов - базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В настоящее время хорошо доказано, что активное использование БПВП в дебюте РА способно не только существенно улучшить прогноз заболевания, но и вызвать медикаментозную ремиссию (так называемое «окно возможности» [3]).

Выбор первого базисного препарата для лечения больных ранним ревматоидным артритом (РА) является важной практической задачей. В настоящее время «золотым стандартом» среди БПВП является метотрексат, который обладает наилучшим соотношением эффективности, риска развития нежелательных эффектов и стоимости. В то же время в реальной клинической практике врачи до сих пор нередко опасаются назначать метотрексат, считая цитостатическую терапию потенциально опасной. Эффективный препарат лефлуномид, применение которого перспективно при раннем РА [4], не применяется в Республике Казахстан. Другим препаратом, широко используемым для базисной терапии РА, является сульфасалазин, эффективность которого в качестве БПВС доказана в ряде рандомизированных контролируемых исследований. Положительным моментом, связанным с использованием этого препарата, является относительно низкий риск развития серьезных нежелательных эффектов. В то же время, по существующим представлениям, сульфасалазин уступает в эффективности метотрексату и может рассматриваться как препарат выбора лишь при невысокой активности РА.

Глюкокортикоидные гормоны (ГК) являются классическим средством для подавления выраженной воспалительной активности, используемые в комплексном лечении РА. Их использование показано при высокой клинической и лабораторной активности и недостаточном симптоматическом эффекте нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Важной областью применения ГК при раннем РА является достижение клинического эффекта до начала действия БПВП (т.н. bridge-терапия). Так же имеются данные, что ГК в низких дозах (10 мг/сутки и менее в эквиваленте преднизолона) сами по себе обладают способностью тормозить прогрессирование эрозивного процесса в пораженных суставах [5].

Сравнительная эффективность метотрексата и сульфасалазина, используемых в качестве монотерапии или в сочетании с ГК для базисной терапии раннего РА (в качестве первого базисного препарата), остается сравнительно малоизученным вопросом.

Целью настоящего исследования являлась оценка сравнительной эффективности метотрексата и сульфасалазина в качестве монотерапии и в комбинации с низкими дозами ГК, при раннем РА в отношении активности болезни и развития эрозивного процесса в суставах кистей и стоп. Работа проведена в рамках международного сотрудничества по Программе «Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение (РАДИКАЛ)» (науч-

ный руководитель – академик РАМН, проф. Е.Л.Насонов).

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 124 больных с диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (29 мужчин, 95 женщин, средний возраст $43,2 \pm 12,8$ лет) с давностью болезни до 2-х лет (от 1 до 23 месяцев, в среднем $7,7 \pm 4,3$ месяца). Серопозитивными по ревматоидному фактору были 79 (63,7%) больных.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст не менее 18 лет.
2. Наличие 4 и более критериев Американской коллегии ревматологов 1987 г. для РА
3. Продолжительность заболевания от появления симптоматики не более 2-х лет
4. Отсутствие регулярной базисной терапии и системной терапии глюкокортикоидами до включения в исследование
5. Информированное согласие.

Критерии исключения:

1. Наличие противопоказаний для назначения метотрексата и сульфасалазина (гиперчувствительность, тяжелые сопутствующие заболевания с нарушением функции печени, почек, гематологические нарушения, активные очаги хронической инфекции)
2. Беременность и кормление у женщин.
3. Детородный возраст у женщин при отсутствии эффективной контрацепции.
4. Употребление алкоголя и наркотических средств.

Пациенты обследовались с использованием стандартных методов [6]: определялись продолжительность утренней скованности в минутах, числа припухших (из 66) и болезненных (из 68) суставов, индекс Ричи, активность РА определялась с помощью интегрального индекса DAS28 (по 3 показателям – число припухших и болезненных суставов из 28 и СОЭ). Ревматоидный фактор в крови определялся количественным методом на анализаторе Селектра (Австрия). Всем больным проводилась стандартная рентгенография дистальных отделов кистей и стоп в прямой проекции.

В нашу группу пациентов вошли больные с активным РА: длительность утренней скованности составила $116,1 \pm 105,9$ мин., число припухших суставов $9,2 \pm 4,2$, число болезненных суставов $14,7 \pm 6,9$, индекс Ричи $18,3 \pm 8,8$, СОЭ $27,8 \pm 15,3$ мм/ч, индекс DAS 28 – $4,97 \pm 1,09$ балла, гемоглобин $124,1 \pm 16,5$ г/л, лейкоциты $5,9 \pm 2,3 \times 10^9$ /л. Системные проявления (в большинстве случаев – лихорадка, амиотрофии, похудание, лимфаденопатия) наблюдались у 41 (33,1%) больных, ревматоидные узелки отмечались относительно редко (у 9,7% больных). При рентгенологическом исследовании эрозии в суставах были выявлены у 25 (20,2%) больных. Таким образом, в исследование были включены пациенты с ранним активным РА с давностью болезни менее 2 лет, не получавшие ранее терапии БПВП и ГК.

Больным рандомизированно (по мере поступле-

ния) назначалась базисная терапия метотрексатом в дозе 10 – 20 мг в неделю (максимально переносимая дозировка) либо сульфасалазином 1500 – 2000 мг в сутки. В результате метотрексат был назначен 63 (50,8%) больных (Группа 1), а сульфасалазин – 61 (49,2%) больных (Группа 2). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, активности, частоте выявления ревматоидного фактора, системных проявлений, эрозий в суставах кистей и стоп (таб. 2).

Больным с высокой активностью болезни (полиартрит, наличие системных проявлений заболевания, суставных болей, не купирующихся назначением НПВП), назначался преднизолон (ПЗ) в дозе 10 мг в сутки. Доза ПЗ в течение исследования могла быть пересмотрена в плане уменьшения (до 5 мг/сутки). Всего больных, получавших ГК, было 27 (42,9%) в группе 1 и 27 (44,3%) в группе 2.

Во всех группах в качестве симптоматического средства больные получали НПВП в стандартных противовоспалительных дозах (в большинстве случаев диклофенак в дозе 100–150 мг/сутки или нимесулид в дозе 200 мг/сутки). Тип препарата зависел от наличия факторов риска гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений.

При наличии у больного выраженного артрита отдельных суставов проводилась пункция пораженного сустава с эвакуацией экссудата и внутрисуставным введением ГК (бетаметазона или триамцинолона), но не более 2-х инъекций за период наблюдения.

Контрольные обследования проводились до назначения терапии, через 6 и 12 месяцев. Активность болезни контролировалась по клинико-лабораторным параметрам с использованием индекса DAS28. При первичном обследовании и через 12 месяцев проводилась рентгенография дистальных отделов кистей и стоп. Все данные, полученные в ходе исследования, вносились в соответствующую компьютерную базу данных (SPSS 10.0), с последующей статистической обработкой. Средние значения непрерывных числовых параметров в настоящей работе представлены в виде $M \pm SD$. Для определения отличия средних значений непрерывных числовых параметров использовался t-тест Стьюдента, при необходимости – тест Манн-Уитни. Для определения значимости отличия ранговых переменных использовался параметр χ^2 и точный тест Фишера.

Результаты

Закончили исследование 105 (84,7%) больных: 53 больных из группы 1 (84,1%) и 52 больных из группы 2 (85,2%). Соответственно, отмены произошли у 19 пациентов: в группе 1 у 10 (15,9%) больных и в группе 2 у 9 (14,8%) больных. Причины отмен были следующими. У 3 больных из группы 1 и 4 больных из группы 2 не было достаточного ответа на терапию с самого начала лечения, что потребовало назначения комбинированной базисной терапии. У 5 больных из группы 1 и 3 из группы 2 прием НПВП был прекращен из-за развития нежелательных эффектов. Так, на фоне приема метотрексата у одной больной отмечался рецидивирующий бронхит, у одной – герпети-

ческая инфекция, у двух других отмечалось более чем 2-кратное повышение уровня АЛТ. У 1 больной на фоне метотрексата и у 3 больных на фоне приема сульфасалазина развилась выраженная диспепсия. По 2 больных из группы 1 и 2 выбыли в связи с некомплаентностью (не явились на осмотр в контрольный срок).

Данные по эффективности терапии в отношении индекса активности DAS28 представлены на рис. 1.

В группе 1 (метотрексат) индекс DAS28 через 6 месяцев лечения снизился с $5,25 \pm 1,18$ до $3,45 \pm 1,23$ ($p < 0,001$), через 12 месяцев – до $3,17 \pm 1,13$ ($p < 0,001$). В группе 2 (сульфасалазин) индекс DAS28 через 6 месяцев лечения снизился с $4,82 \pm 0,99$ до $4,27 \pm 1,07$ ($p < 0,001$), однако через 12 месяцев наблюдалось его повышение до $4,60 \pm 1,37$, что достоверно не отличалось от уровня до начала лечения ($p = 0,295$). У больных, получавших метотрексат, индексы DAS28 через 6 месяцев ($3,45 \pm 1,23$) и через 12 месяцев ($3,17 \pm 1,13$) были достоверно ниже, чем индексы DAS28 у больных, получавших сульфасалазин ($4,27 \pm 1,07$ и $4,60 \pm 1,37$ соответственно), ($p < 0,001$).

Глюкокортикоиды (ПЗ 10 мг в сутки) получали среди закончивших 12-месячный курс лечения 27 больных в группе 1 и 25 больных в группе 2. У больных, получавших ПЗ, наблюдался более высокий индекс DAS28 изначально ($6,02 \pm 1,09$ в группе 1 и $5,58 \pm 0,70$ в группе 2, различия не достоверны, $p = 0,09$). Динамика на фоне лечения при назначении ПЗ соответствовала таковой в целом по группам. В группе 1 у получавших ПЗ индекс DAS28 через 6 месяцев лечения снизился до $3,46 \pm 1,39$ ($p < 0,001$), через 12 месяцев – до $3,09 \pm 1,10$ ($p < 0,001$). В группе 2 у получавших ПЗ индекс DAS28 через 6 месяцев лечения снизился до $4,81 \pm 1,0$ ($p = 0,001$), а через 12 месяцев наблюдалось его некоторое повышение до $5,02 \pm 1,39$, различие с начальным уровнем не достоверно ($p = 0,064$). У больных, получавших метотрексат и ПЗ, индексы DAS28 через 6 месяцев ($3,46 \pm 1,39$) и через 12 месяцев ($3,09 \pm 1,10$) были также достоверно ниже, чем индексы DAS28 у больных, получавших сульфасалазин и ПЗ ($4,81 \pm 1,0$ и $5,02 \pm 1,39$ соответственно), ($p < 0,001$).

За 12 месяцев наблюдения новые эрозии в суставах кистей и стоп появились у 24 (22,9%) из числа закончивших исследование. Рис. 2 демонстрирует частоту выявления эрозий суставных поверхностей у больных группы 1 и группы 2. Суммарно частота появления новых эрозий была достоверно ниже у больных группы 1 – у 8 (15,1%) пациентов, чем в группе 2, где новые эрозии обнаружены у 16 (30,8%) больных, но эти различия не достоверны ($p = 0,066$). У пациентов, не получавших ПЗ, новые эрозии выявлены в группах 1 и 2 примерно в равном числе случаев (у 6 и 7 больных соответственно). Новые эрозии у пациентов, получавших ПЗ (без учета базисного препарата) появились у 11 (21,2%) больных, что не отличалось от группы не получавших ПЗ, где новые эрозии выявлены у 13 (24,5%), $p = 0,429$. При этом среди 27 больных, принимавших метотрексат в комбинации с ГК и закончивших исследование, новые эрозии были выявлены лишь у 2 (7,4%), что резко отли-

Табл. 1. Сравнительная характеристика групп пациентов, получавших метотрексат (группа 1) и сульфасалазин (группа 2).

Показатель	Группа 1 (n=63)	Группа 2 (n=61)	p
Пол (М/Ж)	18/45	11/50	0,205
Ревматоидный фактор +	43 (68,3%)	36 (59,0%)	0,351
Возраст, лет	44,3±12,5	42,3±12,9	0,401
Длительность болезни, мес.	7,3±3,8	8,2±4,8	0,248
Утренняя скованность, мин.	113,0±104,4	119,3±145,6	0,782
Число припухших суставов	9,5±4,3	8,9±4,0	0,422
Число болезненных суставов	14,7±6,7	14,7±7,2	0,996
Индекс Ричи	17,9±7,9	18,7±9,7	0,997
СОЭ, мм/ч	30,4±14,7	25,2±15,5	0,055
Наличие внесуставных проявлений	24 (38,1%)	17 (27,9%)	0,256
Наличие эрозий на рентгенограммах кистей и стоп	11 (17,5%)	14 (23,0%)	0,506

чалось от ситуации в группе из 25 больных, получав-

Рис. 1. Динамика активности заболевания (по DAS 28, n=105)

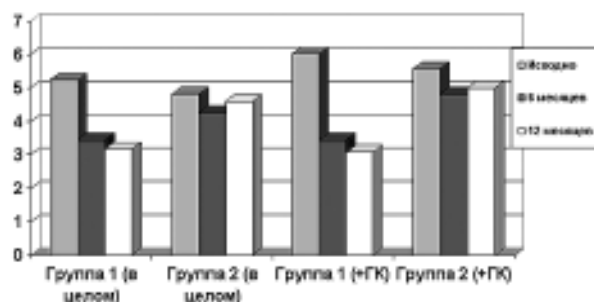
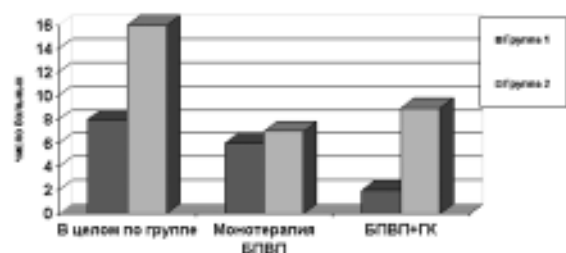


Рис. 2. Частота выявления новых эрозий через 12 месяцев наблюдения у больных, закончивших лечение (n=105).



ших сульфасалазин в комбинации с метотрексатом, где новые эрозии за период наблюдения выявлены у 9 (36%) больных.

Обсуждение

Согласно данным проведенного исследования, применение метотрексата как БПВП при раннем РА давало более выраженный эффект в отношении активности заболевания, по сравнению с терапией сульфасалазином. Этот результат находится в противоречии с результатами проведенных в свое время исследований, включая метаанализы [7], которые демонстрируют приблизительно равную клиническую

эффективность метотрексата и сульфасалазина. Объяснением этому может служить предположение о том, что ранний РА представляет собой несколько другое состояние, чем далеко зашедшие формы болезни, которые наблюдались у пациентов, включавшихся в клинические исследования. При раннем РА наблюдается в целом более высокая активность болезни и более быстрое прогрессирование структурных нарушений в суставах [1], поэтому метотрексат, как препарат более быстродействующий и обладающий большей терапевтической широтой дозировок, чем сульфасалазин, имеет преимущество.

Во взаимосвязи с нашими результатами в отношении активности болезни находится другое принципиально важное наблюдение, что у больных, получавших метотрексат, частота появления новых суставных эрозий была ниже, чем у принимавших сульфасалазин. Хорошо известно, что сульфасалазин также обладает свойством тормозить развитие эрозивного процесса [8]. При этом сопутствующий прием ГК усиливал базисный эффект метотрексата, предотвращая развитие остеодеструктивного процесса при РА, в то время как при отсутствии ГК заметного различия по прогрессированию деструкции не было. Именно в комбинации с ГК метотрексат достоверно превосходил сульфасалазин в отношении развития новых эрозий.

Возможность торможения эрозивного процесса у больных РА с помощью длительного приема низких доз ГК была продемонстрирована в 90-х годах 20 века [9], в том числе в России в работе, проведенной под руководством проф. Сигидина Я.А. [10]. В целом наше исследование подтверждает эти данные, кроме того, наши результаты позволяют предположить, что низкие дозы ГК обладают более выраженным базисным, тормозящим развитие эрозивного процесса в суставах, эффектом именно у пациентов с ранним РА. Отсутствие различий по частоте развития новых эрозий у пациентов на сульфасалазине в комбинации с ПЗ и без ПЗ может объясняться более слабым базисным эффектом последнего, что может играть более существенную роль у пациентов с высокой активностью РА, которым назначались ГК. Интересно, что отсутствие достоверного эффекта от низких доз ГК было отмечено ранее в рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с давностью болезни менее 3 лет, получавших сульфасалазин [11].

На основании полученных данных мы можем говорить, что назначение метотрексата в сочетании с низкими дозами ГК является оптимальным методом терапии раннего РА. Эта комбинация способна дать выраженный эффект в плане снижения активности заболевания, а также эффективна в отношении торможения развития суставных эрозий.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // Рус. Мед. Журнал, 2002, т. 10, № 22, с. 1009-101
2. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. / Под ред. Е.Л. Насонова. – М., 2006.
3. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. // Clin Exp Rheumatol., 2003, v. 21, Suppl 31, S154-157
4. Балабанова Р.М., Каратеев Д.Е., Кашеваров Р.Ю., Луцихина Е.Л. Лефлуномид (Арава) при раннем ревматоидном артрите. Научно-Практ. Ревматология, 2005, №5, с. 31-34
5. Van Everdingen A.A., Jacobs J.W.H., Siewertsz van Reesema D.R., Bijlsma J.W.J. Low-Dose Prednisone Therapy for Patients with Early Active Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Disease-Modifying Properties, and Side Effects. Ann Intern Med. 2002;136:1-1
6. Клинические рекомендации. Ревматология. / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
7. Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. // Arthritis Rheumatism, 1990, v. 33, No. 10, p. 1449-1461
8. Van Der Heijde D.M., van Riel P.L., Nuver-Zwart I.H., Gribnau F.W., van de Putte L.B. Effectiveness of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. // Lancet, 1989, 1: 1036-1038
9. Kirwan J.R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. // New England J Med, 1995, v. 333, No. 3, p. 142-146
10. Гусев Д.Е., Влияние глюкокортикостероидов на прогрессирование ревматоидного артрита. Автореф. дисс. канд. мед. наук, М., 1997, 29 с.
11. Capell H.A., Madhok R., Hunter J.A. et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial. // Ann. Rheum. Dis., 2004; v. 63, p.797-803

Поздравление коллеге!



Нашей уважаемой коллеге, доктору медицинских наук, доценту, заведующей отделом АГ, миологии и сердечной недостаточности НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК Вазилие Шакентаевне Атарбаевой решением Комитета по надзору и аттестации в сфере науки Министерства образования и науки РК присвоено высокое звание профессора.

Искренне поздравляем Вазилию Шакентаевну с этим знаменательным событием. Желаем дальнейших успехов в научной деятельности, крепкого здоровья и благополучия!

Научный коллектив НИИ КиВБ

Редакция журнала «Терапевтический вестник»

Применение изосорбида динитрата в клинической практике

Чаянова Е.В.

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

Различные формы нитратов длительное время применяются в клинической практике. Актуальность их применения сохра-

няется в настоящее время. Наряду с "рутинными" формами нитратов возникают новые формы их использования.

Впервые упоминание о нитратах, как о средстве лечения ишемической болезни сердца, появилось во второй половине XIX века. Долгое время препараты этого класса оставались практически единственными средствами для купирования приступов стенокардии. Несмотря на бурное развитие фармакологии, органические нитраты и по сей день занимают достойное место среди антиангинальных средств, наряду бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция. Немаловажную роль в том, что препараты этой группы сохранили свою актуальность при лечении ишемической болезни сердца в течение почти полутора столетий, сыграло большое количество фармацевтических форм нитратов. Это не только таблетированные формы для перорального и сублингвального применения, но и такие формы как трансбуккальные и трансдермальные пластыри, аэрозоли, растворы для внутривенных инъекций. Такое разнообразие форм позволило применять нитраты в терапии как при стабильном течении заболевания, так и при экстренной помощи.

В механизме действия нитратов условно можно выделить две составляющие – это гемодинамический и метаболический аспекты. Нитраты по гемодинамическому механизму действия являются вазодилататорами, преимущественно – венодилататорами. Вследствие депонирования крови в емкостных сосудах (венах) снижается давление в малом круге кровообращения, уменьшается возврат крови к сердцу (т.е. уменьшается преднагрузка), что приводит к уменьшению внутрисердечного давления в диастолу (давления наполнения), уменьшению напряжения стенок сердца, что в свою очередь снижает потребность миокарда в кислороде, улучшает коронарный кровоток в субэндокардиальных и интрамуральных слоях миокарда, в то же время за счет частичного расширения артерий крупного и среднего калибра и снижения сопротивления сердечному выбросу уменьшается постнагрузка. На коронарные сосуды нитраты оказывают расширяющее действие, что способствует повышению доставки кислорода, особенно к ишемизированным участкам миокарда, уменьшению коронарного спазма, усилению коронарного кровотока без развития "синдрома обкрадывания". В метаболическом аспекте органические нитраты имитируют действие эндогенного оксида азота, который играет роль эндотелийзависимого релаксирующего фактора. После целого ряда химических преобразований органические нитраты расщепляются до оксида азота, который стимулирует растворимую гуанилатциклазу в гладкомы-

шечных клетках, повышая синтез гуанозинмонофосфата (ГМФ) и снижая цитозольную концентрацию ионов кальция, что и приводит к релаксации клеток. Одновременно с этим оксид азота действует как ингибитор агрегации и адгезии тромбоцитов на интиме, т.е. оказывает антиагрегационное и вазопротективное действие, а также, за счет сопряженных метаболических процессов, противовоспалительное и антиоксидантное действие.

При ишемической болезни сердца нитраты предупреждают развитие ангинозного приступа, повышают толерантность к нагрузке, купируют боль ишемического генеза, препятствуют постинфарктному ремоделированию миокарда, улучшают внутрисердечную и системную гемодинамику, уменьшают зону повреждения, снижают частоту осложнений. Исследования ISIS-4(1993), GISSI-3(1994) доказали, что применение нитратов снижает смертность у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в группах риска и при применении в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

В то же время, сфера применения нитратов в современной клинической практике не исчерпывается только ишемической болезнью сердца, их применяют при хронической сердечной недостаточности, для лечения гипертензивных кризов, отека легких, гипертонии в малом круге кровообращения, при портальной гипертензии.

Основные показания для применения нитратов:

- стабильная и нестабильная стенокардия,
- инфаркт миокарда с элевацией и без элевации сегмента ST
- гипертонический криз с острым коронарным синдромом или отеком легких
- сердечная недостаточность
- вмешательство на коронарных сосудах (коронароангиография, стентирование)

При назначении органических нитратов необходимо руководствоваться следующими положениями: выбор оптимального препарата (удобство приема и его эффективность), оценка вызываемой толерантности, исключение побочных эффектов (индивидуальная чувствительность).

Наряду с нитроглицерином (тринитрат глицерина), известным как родоначальник всей группы нитратов, на сегодняшний день в клинической практике наиболее широко используются такие производные как изосорбида динитрат (ИСНД) и изосорбида 5-моонитрат (ИС-5-МН).

Говоря о выборе в клинической практике той или иной формы производных нитратов, следует отметить, что изосорбида динитрат (ИСНД) обладает более широким спектром антиангинального действия за счет влияния двух метаболитов изосорбида 2-мононитрат (ИС-2-МН) и изосорбида 5-мононитрат (ИС-5-МН), этим же обусловлено более быстрое начало его антиангинального и гемодинамического эффектов, но в то же время, метаболизация в печени делает его менее привлекательным в сравнении с изосорбида 5-мононитратом у больных с печеночной недостаточностью.

В нашей клинической практике препараты группы изосорбида динитрата (Изокет аэрозоль, Кардикет-ретард, Изокет для внутривенных инфузий) нашли широкое применение. Коротко обобщим, что нам о них известно.

Изокет аэрозоль - спрей, готовый к употреблению, при каждом впрыскивании высвобождающий 1,25 мг изосорбида динитрата (ИСДН) обладает более продолжительным действием по сравнению с нитроглицерином и обеспечивает большее поступление активного вещества в кровоток, чем другие пероральные формы применения ИСДН. Изокет аэрозоль позволяет наносить препарат непосредственно на слизистую полости рта, увеличивая площадь всасывания, препарат быстро попадает в кровь и купирование ангинального приступа происходит в течение нескольких секунд. Максимальный уровень ИСДН в плазме крови достигается раньше, чем при приеме таблетированных форм сублингвально или перорально. Эффективность применения Изокета аэрозоля в различных клинических ситуациях изучалась многими авторами и подтверждалась клиническими исследованиями. При стенокардии напряжения несоответствие между потребностью ишемизированного участка миокарда в кислороде и его доставкой проявляется типичной болью. При использовании Изокета аэрозоля продолжительность боли в целом уменьшалась в 3 раза, была отмечена положительная динамика ЭКГ. Нестабильная стенокардия характеризуется быстрым прогрессивным ухудшением симптоматики, резистентностью к проводимой терапии. Прогноз часто неблагоприятный, включает в себя высокий риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти. Сроки начала терапии от момента развития болевого приступа имеют определяющее значение для прогноза заболевания как ближайшего, так и отдаленного. При оценке действия Изокета Аэрозоля у больных с острым инфарктом миокарда было отмечено быстрое начало клинического действия, которое сопровождалось также снижением легочного давления. Острая сердечная недостаточность, развившаяся, к примеру, на фоне тяжелой застойной сердечной недостаточности, проявляется признаками декомпенсации кровообращения. В ее основе лежит венозный застой в малом круге кровообращения. Снижение преднагрузки уменьшает выраженность одышки, застойных явлений в легких и повышает сердечный выброс. В течение первой минуты назначения Изокета Аэрозоля было зарегистрировано улучшение показателей давления в легочной артерии, давления заклинивания в легочных капиллярах, системного легочного сосудистого сопротивле-

ния и сердечного выброса. Максимального уровня эти параметры достигали на 5 минуте. Таким образом, мы видим, что данный препарат действительно незаменим, особенно в случаях оказания экстренной помощи, в том числе и на догоспитальном этапе. Все вышеперечисленные клинические эффекты по праву относятся и к другим формам ИСДН.

Не принижая значения использования аэрозольной формы Изокета, следует отметить, что форма "раствор для внутривенных инфузий" не менее эффективна по скорости наступления эффекта, но значительно превосходит ее по длительности действия, что делает ее незаменимой в клинической практике в неотложной терапии в условиях стационара. Показания к применению этой формы - нестабильная стенокардия, предынфарктное состояние, инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность. Раствор изокета вводится в разведенном состоянии посредством длительной внутривенной инфузии. Доза подбирается индивидуально в зависимости от состояния больного и в соответствии с клиническими и гемодинамическими показателями. Накопленный клинический опыт показал, что при применении раствора Изокет не происходит значительного ослабления гемодинамических эффектов в течение 24 часов, что свидетельствует об отсутствии толерантности к препарату. В плацебо контролируемом исследовании при внутривенном введении Изокета доказано снижение количества ишемических эпизодов у пациентов с нестабильной вазоспастической стенокардией, сопровождавшихся как подъемом зубца ST, так и его депрессией.

Среди таблетированных форм изосорбида динитрата, предназначенных для перорального приема, можно выделить две основные формы: ретардная и неретардированная (короткого действия). Нами широко используется ретардная форма - Кардикет-ретард, идеально подходящая для применения, как в стационарной, так и в амбулаторной практике. Показаниями к ее применению служат длительное лечение и профилактика нарушений коронарного кровообращения, восстановительное лечение после инфаркта миокарда, лечение хронической сердечной недостаточности и заболеваний, протекающих с повышением давления в малом (легочном) круге кровообращения. Преимущество использования ретардной формы очевидно - при однократном приеме действующее вещество (20 или 40 мг) высвобождается равномерно в течение суток, не вызывая ортостатических реакций и иных побочных эффектов, которые могут возникнуть при одномоментном приеме больших доз неретардированной формы. При применении таблетированного изосорбида динитрата очень важно обратить внимание с какой именно формой Вы имеете дело, так как неретардированная форма требует 3-4-х кратного приема суточной дозы (время действия не более 6 часов), а ретардная - лишь однократного.

Применение различных форм изосорбида динитрата в клинической практике неоднократно описано различными авторами, создано множество руководств по их использованию, вплоть до алгоритмов их применения в зависимости от клинической ситуации. Учитывая многообразие методической литературы по данно-

му вопросу, мы не будем повторяться. Мы предлагаем Вашему вниманию описание новой формы применения изосорбида динитрата.

Под руководством д.м.н. Маншариповой А.Т. в экспериментальных условиях был изучен клинический эффект еще одной принципиально новой формы изосорбида динитрата – мицеллярной. Мицеллярные структуры размером менее 1 мкм легко проникали через мембраны. Приготовленная трансдермальная форма мицелл с изосорбида динитратом хорошо всасывалась и обладала пролонгированным действием.

Проведенные нами эксперименты на лабораторных животных с использованием мицеллярной и ингаляционной форм изосорбида динитрата позволили сде-

лать следующие выводы:

- применение изосорбида динитрата у экспериментальных животных уменьшало тяжесть проявлений коронарной недостаточности, при этом протективный эффект был более выражен при введении его мицеллярной формы,

- применение мицеллярной формы изосорбида динитрата позволило сдвинуть соотношение сопряженных процессов некроз/апоптоз в сторону последнего.

Таким образом, возможно, скоро список различных форм изосорбида динитрата, применяемых в клинических условиях сможет пополнить еще одна, как показывают экспериментальные данные, эффективная форма.

Литература

1. Дядык А.И., Багрий А.Э. Нитраты в современной кардиологии
2. Жиров И.В., Терещенко С.Н. Значение нитратов в современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология, 6, 2006.
3. Жиров И.В., Терещенко С.Н. Место внутривенных нитратов в современной кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005, 4(6), ч.1
4. Кириченко А.А. Влияние инфузионной терапии изокетом на гемодинамику. Ангиология и сосудистая хирургия, 3, 1996.
5. Кириченко А.А., Аслибекян И.С. Клиническая эффективность кардикета (изосорбида динитрата) при лечении стабильной стенокардии. Кардиология, 12, 1996.
6. Мазур Н.А. Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическому применению. Кардиология, 8, 2005.
7. Марцевич С.Ю., Кутушченко Н.П., Алимова Е.В., Козырева М.П. Терапия нитратами больных ишемической болезнью сердца в условиях поликлиники. Кардиология, 2, 2002.
8. Парсонс Р.С. Применение изосорбида динитрата при операции на открытом сердце.
9. Староверов И.И. Нитраты при острых коронарных синдромах. Кардиология, 10, 2005.

10. Степин Я. Эффективность растворов нитратов при неотложных состояниях. Военно-медицинский журнал, 6, 1993.
11. Шилов А.М. Нитраты в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология, 10, 2006.
12. Jugdutt B.I. Effect of nitrates on myocardial remodeling after acute myocardial infarction. Am. j. Cardiol. 1996, 77: 17-23
13. Jugdutt B.I., Warnica J.W. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complications: effect of timing, dosage and infarct location. Circulation, 1998, 78: 906-916
14. Littrell K.A., Kern K.B. Acute ischemic syndromes. Adjunctive Therapy. Cardiology Clinics, 2002, 20(1)
15. Luther MN, Heneslmann L, Kolb P, Weygand S, Der Einfluss von Isosorbiddinitrat (ISO) auf den klinischen Verlauf beim akuten Myokardinfarkt Herz/Kreisl, 12, 612-6; 1983
16. Maseri A, Value of nitrates in the treatment of spontaneous angina pectoris. In: Nitrate 84 - Analysen und Perspektiven: Symposium anlas Blich des IX Eur Kongr fur Kardiologies, Dusseldorf, 99-103; 1984
17. Teo K.R., Catellier D.J. Long-term nitrate use in chronic coronary artery disease: need for a randomized controlled trial. Am Heart j. 1999, 138: 400-402
18. Unverdorbern M, Pfeiffer F, Kunkel B, Bachmann K, Hamodynamische Untersuchung zur Toleranzentwicklung unter intravenoser Nitrattherapie Z Kardiolog, 72, (Suppl 2); 88-94: 1989

Правила оформления рукописей для журнала «Терапевтический вестник»

- Формат рукописи - А4.
- Текст должен быть написан в программе Word с использованием шрифта Times New Roman, кеглем 14, с пробелами полуторными.
- Статья записывается на дискету с наклейкой, на наклейке четко обозначается имя автора и название статьи.
- Объем рукописи: научная статья - до 5 стр, случай из практики - 3-4 стр.; обзор, лекция - не более 8 стр.
- Список литературы - минимально необходимый.
- Рукопись визируется руководителем учреждения (кафедры), научным руководителем, скрепляется печатью.
- К рукописи прилагается резюме на казахском, русском, английском языках, ключевые слова, УДК.
- В конце рукописи - сведения об авторах: степень, должность, количество имеющихся публикаций.
- Адрес, телефоны (можно и мобильный), электронная почта.
- Рукопись подписывается лично автором как свидетельство полной аутентичности данных материала, ответственности автора за содержание рукописи.

Роль полиморфизма гена ангиотензиногена в развитии артериальной гипертензии. Обзор литературы

М.Ж. Тохтасунова

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

УДК: 616.12-008.331.1:575.853

Артериалды гипертензия дамуында ангиотензиноген гені полиморфизмінің ролі. Әдебиетке шолу

Әдеби мәліметтер негізіне сүйенсек, көптеген авторлармен AGT геніндегі ДНҚ полиморфизмінің жиілігі ұлттар арасында

The role of gene angiotensin polymorphism in evolution of arterial hypertension. Literature review

The ethnic differences in frequency of DNA polymorphism of AGT gene are preventing from extrapolation investigations results from one ethnic group to another. Therefore there are necessity in conducting research of DNA polymorphism in each population

едәуір айырмашылықпен орын алуы атан көрсетілген. Сондықтан, алынған әр популяция үшін, АГ-ның кандидаттық гендерінің ДНҚ полиморфизмін зерттеп, салыстырмалы талдау жүргізу өте қажет.

and compare its results with DNA consistency in another groups. It takes for granted that polymorphic variants of AGT gene in mostly cases connected with arterial hypertension because angiotensin influence at the blood pressure. In this connection for developing of diagnostic of arterial hypertension are perspectives to promote of molecular-genetics investigation.

Среди многочисленных факторов риска атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), важное место отводится артериальной гипертензии (АГ), которая увеличивает риск практически всех атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы в 2-3 раза [1,2].

Артериальная гипертензия с генетической точки зрения является мультифакториальным заболеванием со сложным взаимодействием многочисленных генетических и средовых факторов. В последнее время формируется концепция о функциональных «генах-кандидатах» заболевания. Ген-кандидат это «ген, продукт экспрессии которого (фермент, гормон, рецептор, структурный или транспортный белок) может прямо или косвенно участвовать в развитии изучаемой патологии». Выбор возможных генов-кандидатов предполагает знание конкретных механизмов формирования заболевания и потенциальной роли генетических локусов в их развитии через фенотипические (биохимические признаки). В любом случае суть исследований состоит в проверке гипотезы о том, что в популяции для данного заболевания существуют генетические маркеры, с помощью которых можно прогнозировать риск заболевания задолго до его клинической манифестации [3].

В связи с чем, представляет значительный интерес изучение генов, которые кодируют белки и участвуют в основных звеньях патогенеза АГ. Центральное место в поддержания сосудистого тонуса и регуляции водно-солевого обмена занимает ренин-ангиотензиновая система (РАС) и экспрессия ключевых генов этой системы: ангиотензиногена, ренина, ангиотензин-превращающего фермента, рецептора ангиотензина II [4,5,6].

Началом в цепи сложных биохимических процессов, приводящих к образованию ангиотензина II, является взаимодействие ренина с ангиотензиногеном плазмы, который относится к классу альфа-глобу-

линов. В результате этой реакции образуется ангиотензин I, который под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II, являющийся основным действующим началом в ренин-ангиотензиновом каскаде.

Следовательно, сывороточный глобулин ангиотензиноген является первым компонентом в цепи превращений РАС. Это предшественник сосудосуживающего биологически активного гормона ангиотензина II, который вызывает мощную вазоконстрикцию.

Ангиотензиноген синтезируется в печеночной ткани и секретируется в кровоток. Важным обстоятельством явилось обнаружение синтеза ангиотензиногена не только в печеночной ткани, но и в других органах, участвующих в поддержании гомеостаза: в почках, надпочечниках, в мозговой ткани, в сердце [7,8]. Кроме того, было показано, что ангиотензиноген синтезируется в гладкомышечных клетках и в эндотелии сосудов.

Существует ряд четких доказательств ассоциации между концентрацией ангиотензиногена в крови и уровнем кровяного давления. Так, в 1979 году исследователи показали положительную корреляцию между концентрацией ангиотензиногена и уровнем систолического артериального давления (АД) [9]. Доказательством взаимосвязи между повышенной концентрацией ангиотензиногена и кровяным давлением послужили также данные других исследователей [10]. Кроме того, следует отметить, что лица с повышенным синтезом ангиотензиногена являются группой риска развития преэклампсии [11].

Установлено, что биосинтез ангиотензиногена находится под строгим генетическим контролем. Ген ангиотензиногена (AGT) расположен на хромосоме 1q 42-43 [12]. К настоящему времени, для AGT описано более 15 различных полиморфных участков. Основным интерес представляют 2 точечные мута-

ции в кодирующей области гена AGT, приводящие к замене метионина на треонин в положении 235 (M235T) и треонина на метионин в положении 174 (T174M) аминокислотной последовательности белкового продукта этого гена.

Частоты двух наиболее исследуемых полиморфных вариантов M235T и T174M гена AGT варьируют в разных популяциях мира, существуют межрасовые отличия в распределении частот ангиотензиногена [13,14,15].

Следует отметить, что частота 235T аллеля варьирует в зависимости от этнической группы, составляя 0,35 у европейцев, 0,65 – 0,75 у азиатов и являясь преобладающим аллелем у лиц черной расы, достигая 0,93. У японцев 235T встречается примерно в два раза чаще, чем у европейцев [16,17].

В современной литературе имеется большое количество работ по изучению роли полиморфизма гена AGT в формировании АГ, хотя результаты о взаимосвязи данного полиморфизма с развитием болезни весьма противоречивы. Так, на группе 136 больных гипертонической болезнью (ГБ) с мягким или умеренным течением заболевания показано увеличение частоты 235T аллеля только для больных с отягощенным по ГБ анамнезом [18]. Сходные данные были получены Schmidt S. с соавт [19,20].

В исследовании Hunt S.C. с соавт. [21,22] была продемонстрирована связь молекулярных вариантов гена AGT с соль - чувствительностью. При ограничении потребления соли у носителей T235T генотипа AGT гена наблюдалось достоверно большее снижение цифр АД по сравнению с больными ГБ с генотипом M235M.

Значение M235T полиморфизма в генезе ГБ было подтверждено также в нескольких крупных исследованиях. Так, строгая ассоциация 235T аллеля с ГБ, с тяжелым течением была показана для мужчин, и в меньшей степени для женщин во Framingham Heart Study и в Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) исследовании [23]. При этом количество случаев, где присутствовал 235T аллель составило 8% в ARIC и 20% во Фрамингемском исследовании. В следующем исследовании частота 235T аллеля была 0,47 в группе 477 больных ГБ и 0,38 среди 364 человек контроля ($p = 0,004$) [24].

Наконец, в исследовании Schunkert H.C. с соавт. [25], включающем 634 лиц среднего возраста было показано, что индивидуумы, несущие хотя бы одну копию 235T аллеля имеют более высокий уровень систолического и диастолического АД и более часто используют антигипертензивные препараты.

Так же как и для европейской популяции, связь между молекулярными вариантами AGT и ГБ была продемонстрирована в нескольких независимых японских исследованиях. Все они сошлись в том, что

235T вариант более част при ГБ, чем в контроле [26,27,28]. Кроме того, на группе 347 человек было показано, что T235T генотип является предиктором повышения АД у лиц моложе 50 лет, и как следствие этой связи, с ГЛЖ [29].

Однако, ассоциация между 235T вариантом AGT гена и ГБ была продемонстрирована не во всех имеющихся работах. Установлено, что среди лиц черной расы очень высока встречаемость соль – чувствительной ГБ, протекающей с низким уровнем ренина плазмы. Но роль 235T аллеля AGT гена в развитии ГБ у них трудно оценить вследствие высокой встречаемости этого аллеля в вышеперечисленной популяции [16,17].

При обследовании 63 семей белых европейцев не была найдена ассоциация между эссенциальной гипертензией и двумя изученными полиморфными вариантами гена AGT (M235T и T174M) [30]. Сходные результаты были получены Barley J. с соавт. [31] для 64 больных и 74 лиц контрольной группы. В этих двух исследованиях M и T аллели гена AGT у больных ГБ встречались с одинаковой частотой.

Исследователи не выявили накопления 235T аллеля в группе 92 человек, оба родителя которых страдали ГБ [32]. Негативные результаты также были получены в ряде других исследований [33,34,35,36,37].

Известны также при АГ существенные межрасовые отличия в частоте встречаемости T235T генотипа AGT в зависимости от этнической принадлежности [38]. Наиболее часто он встречается у лиц черной расы (70%), наименее часто – у лиц белой расы (15%), а лица желтой расы занимают промежуточное положение (47%).

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что многими авторами отмечено существование межэтнических различий в частоте ДНК полиморфизмов гена AGT, что не позволяет экстраполировать результаты исследований в одной этнической группе на другую. Поэтому необходимы исследования полиморфизма ДНК кандидатных генов АГ для каждой отдельно взятой популяции и проведение сравнительного анализа.

Доказано, что полиморфные варианты гена AGT в большинстве случаев связаны с артериальной гипертензией, и это не вызывает сомнений и представляется вполне объяснимым, учитывая прямое влияние ангиотензиногена на уровень кровяного давления. В связи с чем, применение молекулярно-генетического метода исследования в диагностике АГ является перспективным и актуальным, так как результаты исследования позволяют прогнозировать возможность развития данного заболевания задолго до ее возникновения с дальнейшим проведением первичной профилактики.

Список использованной литературы

1. Мазур Н.А. Артериальная гипертензия и ее лечение. // Медикал Маркет. –1996 - №. 23 – P.7-14.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М: 1997. – 400 с.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Медицина. 1997. – 288с.
4. Маркель А.Л., Якобсон В.Я. Генетика гипертензивных состояний человека: ренин – ангиотензин - альдостероновая систе-

ма // Вестник РАМН. – 1997. - №7. - с. 59-65.

5. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск: Наука. 1997. – 224с.
6. Шадрин М.И., Сломинский П.А., Жидко Н.М. и соавт. Анализ полиморфизма генов ангиотензиногена у больных ишемической болезнью сердца и в случайной выборке из московской популяции // Генетика. – 1998. –V.34.- №.2. – с. 290-294.

7. Field L., McGowan R., Dickinson D., Gross K. Tissue and gene specificity of mouse renin expression // *Hypertension*. - 1984. - Vol. 6. - P. 597-603.
8. Lynch K., Simnad V., Ben-Ari E. et al. Localisation of preangiotensinogen messenger RNA sequences in them rat brain // *Hypertension*. - 1986. - Vol. 8. - P. 540-543.
9. Walker W., Whelton P., Saito H. et al. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects // *Hypertension*. - 1979. - Vol. 1. - P. 287-291.
10. Kim H., Krege J., Kluckman K. et al. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1995. - Vol. 92. - P. 2731-2739.
11. Ward K., Hata A., Jeunemaitre X. et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia // *Nat. Genet.* - 1993. - Vol. 4. - P. 59-61.
12. Isa M.N., Boyd E., Marrison N. et al. Assignment of the human angiotensinogen gene to chromosome 1q42-q43 by nonisotopic in situ hybridization // *Genomics*. - 1990. - Vol. 8. - P. 598-600.
13. Inoue I., Nakajima T., Williams C.S. et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affect basal transport in vitro. // *J. Clin. Invest.* - 1997. - Vol. 99. - P. 1786-1797.
14. Frossard P.M., Hill S.H., Elshahat Y.I., Obineche E.N., Bokhari A.M., Lestringant G.G., John A., Abdulle A.M. Associations of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a qulf population. // *Clin Genet.* - 1998. - V. 54 - P. 285-293
15. Chen D., Zhanq M., Fin W., Shi H., Li Y., Chen Q., Zhang J., Gu X. A molecular variant of angiotensinogen gene is associated with myocardial infarction. Chinese. // *Cim Chin.* - 1998. - V.15. - P. 133-135.
16. Bloem L.J., Manalunga A.K., Tewksbury D.A., Pratt J.H.). The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. // *J. Clin Invest.* - 1995. - V.95.- P.948-953.
17. Rotimi C., Morrisson L., Cooper R. et al. Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of association of the 235M allele among African Americans. // *Hypertension*. - 1994. - Vol. 24. - P. 591-594.
18. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y. V. et al. Molecular basis of human essential hypertension: role of angiotensinogen. // *Cell*. - 1992. - Vol. 71. - P. 169-180.
19. Schmidt S., Sharma A.M., Zich O. et al. Association of M235T variant of the angiotensinogen gene with familial hypertension of early onset. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1995. - Vol. 10. - P. 1145-1148.
20. Schmidt S., Giessel R., Bergis K.H. et al. Association of the angiotensinogen gene M235T polymorphism with hypertension but not with diabetic nephropathy. (Abstract) // *Kidney Blood Press Res.* - 1996. - Vol. 19. - P. 49.
21. Hunt S.C., Cook N.R., Oberman A. et al. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension. Trial of hypertension prevention, phase II. // *Hypertension*. - 1998. - Vol. 32. - P. 393-401.
22. Hunt S.C., Geleijnse J.M., Wu L.L. et al. Enhanced blood pressure response to mild sodium reduction in subjects with the 235T variant of the angiotensinogen gene. // *Am. J. Hypertens.* - 1999. - Vol. 12. - P. 460-466.
23. Borecki I.B., Province M.A., Ludwig E.H. et al. Association of candidate loci angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme with severe hypertension: the NHLBI Family Heart Study. // *Ann. Epidemiol.* - 1997. - Vol. 7. - P. 13-21.
24. Jeunemaitre X., Inoue I., Williams C. S. et al. Haplotypes of angiotensinogen in essential hupertension. // *Am. J. Hum. Genet.* - 1997. - V. 60. -P. 1148-60.
25. Schunkert H., Hense H.W., Gimenez-Roqueplo A-P. et al. The angiotensinogen 235T variant and the use of antihypertensive drugs in a population based-cohort. // *Hypertension*. - 1997. - Vol. 29. - P. 628-633.
26. Nishiuma S., Kario K., Kayaba K. et al. Effect of the angiotensinogen gene Met235Thr variant on blood pressure and other cardiovascular risk factors in two Japanese populations. // *J. Hypertens.* - 1995. - Vol. 13. - P. 717-722.
27. Hata A., Namikawa C., Sasaki M. et al. Angiotensinogen as a risk factor for essential hupertension in Japan. // *J. Clin. Invest.* - 1994. - V. 93. - P. 1285-1287.
28. Kamitani A., Raquki H., Hiqaki J. et al. Association analysis of a polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Japanese. // *J. Hum. Hupertens.* - 1994. - V. 8. - P. 521-524.
29. Iwai N., Shimoike H., Ohmichi N., Kinoshita M. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population. // *Hypertension*. - 1995. - Vol. 25, part 2. - P. 688-693.
30. Caulfield M., Lavender P., Farrall M. et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 330. - P. 1629-1633.
31. Barley J., Blackwood A., Saqnella G. et al. Angiotensinogen Met235Thr polymorphism in a London normotensive and hypertensive black and white population. // *J. Hum. Hypertens.* - 1994. - Vol. 8. - P. 639-640.
32. Bennet C.L., Schrader A.P., Morris B.J. Cross-sectional analysis of Met235- Thr variant of angiotensinogen gene in severe familial hypertension. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1993. - Vol. 197. - P. 833-839.
33. Fornage M., Turner S.T., Sinq C.F., Boerwinkle E. Variation at the M235T locus of the angiotensinogen gene and essential hypertension: a population-based case-control study from Rochester, Minnesota. // *Human Genet.* - 1995. - V.96.- P. 295-300.
34. Hingorani A.D., Sharma P., Jia H. et al. Blood pressure and the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene. // *Hypertension*. - 1996.- Vol.28.- P. 907-911.
35. Kiema T.R., Kauma H., Rantala A.O. et al. Variation at the angiotensin- converting enzyme gene and angiotensinogen loci in relation to blood pressure. // *Hypertension*. - 1996. - Vol. 28. - P. 1070-1075.
36. Niu T., Chen C., Yang J. et al. Blood pressure and the T174M and M235T polymorphisms of the angiotensinogen gene. // *Ann. Epidemiol.* - 1999a. - Vol.9. - P.245-253.
37. Niu T., Xu X., Cordell H.J. et al. Linkage analysis of candidate genes and gene-gene interactions in Chinese hypertensive sib pairs. // *Hypertension*. - 1996b. - Vol. 33.- P. 1332-1337.
38. Jeunemaitre X., Charru A., Chatellier G. et al. M235T variant of the human angiotensinogen gene in unselected hypertensive patients. // *J. Hypertension*. - 1993. - Vol. 11, suppl. 5. - P. 580-581.

Снижение частоты сердечных сокращений – обоснованная и необходимая стратегия в лечении ишемической болезни сердца

Беркинбаев С.Ф. - д.м.н., профессор, директор

Ким И.С. - к.м.н., доцент, директор центра клинических исследований «Синерджи Групп Казахстан»
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

Как и в большинстве стран мира, в Казахстане сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из первых мест среди причин смертности населения. Так, по данным ВОЗ в 1995 году смертность мужчин от ИБС в Казахстане составляла 219,6 на 100 тысяч населения (в России 206,5 на 100 тысяч), что в 4,4 раза превышало средневропейские показатели. В 2003 году 52% всей смертности населения в нашей стране было обус-

This article describes the problem of ischemic heart disease in Kazakhstan and search of new methods of treatment. It also describes a role of a heart rate as a marker of life expectancy and as independent risk factor in development of ischemic heart disease complications. Gives brief survey on modern methods of

Результаты ряда крупных эпидемиологических исследований установили, что повышенная частота сердечных сокращений является независимым фактором риска, как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Эта зависимость распространяется на общую популяцию, и особенно на субпопуляцию пожилых больных, пациентов с артериальной гипертонией, инфарктом миокарда, сахарным диабетом, лиц перенесших стентирование. В 1980 г. в США были проведены эпидемиологические исследования, которые выявили связь между высокой частотой сердечных сокращений и внезапной смертью у мужчин без учета других факторов риска. По данным Habib GB. (Is heart rate a risk factor in general population. *Dialog Cardiovasc. Med* 2001 6. 25-31) при обследовании 116 000 лиц в возрасте 18-80 лет, наблюдавшихся в течение 5-36 лет, выявлено увеличение риска смерти от всех причин (включая сердечно-сосудистые заболевания) с ростом ЧСС. В обзоре указывается, что у лиц с ЧСС 90-99 уд\мин частота смерти увеличивается в три раза, по сравнению с лицами, у которых ЧСС была менее 60 уд\мин. Риск внезапной смерти у мужчин был 5-6 кратный, а у женщин двух-кратный при ЧСС 88-99 уд\мин по сравнению с лицами, у которых ЧСС была меньше 60-65 уд\мин. В исследовании NHEFS (1971-1975 гг.) было установлено, что относительный риск частоты ИБС был значительно выше у мужчин с ЧСС более 84 ударов в минуту. Сходные данные получены в исследовании GPRP (7 455 пациентов), проведенном в Швеции. Недавно опубликованы данные исследования CASS (Coronary Artery Surgery Study) – многоцентровой программы, включившей в себя рандомизированные исследования, в которых сравнивались медикаментозный и хирургический методы лечения ИБС. Это исследование, включившее 24 959

пациентов со сроком наблюдения 14,7 года, является наиболее масштабным регистром больных с ИБС и подтвержденным ангиографически коронарным атеросклерозом. Установлено, что смертность от всех причин, от сердечно-сосудистых причин и количество случаев повторных госпитализаций, связанных с обострением ИБС, увеличивались в зависимости от повышения ЧСС в состоянии покоя ($P < 0,0001$). Пациенты с ЧСС в покое в начале исследования более 83 в 1 мин характеризовались существенно более высоким риском развития сердечно-сосудистой и общей смерти ($P < 0,0001$). Авторы приходят к заключению, что ЧСС в состоянии покоя является простым, легко измеряемым показателем, имеющим большое прогностическое значение для определения риска развития общей и сердечно-сосудистой смерти у больных с доказанной ИБС и не зависящим от других факторов риска.

ischemic heart disease treatment with drugs that slow heart rate – β -blockers and calcium channel antagonists (its pros and cons). Gives prove to a hypothesis of search of new drugs that slow heart rate selectively. Describes new If inhibitor – Coraxan. Gives information on accomplished and ongoing clinical trials of Coraxan

пациентов со сроком наблюдения 14,7 года, является наиболее масштабным регистром больных с ИБС и подтвержденным ангиографически коронарным атеросклерозом. Установлено, что смертность от всех причин, от сердечно-сосудистых причин и количество случаев повторных госпитализаций, связанных с обострением ИБС, увеличивались в зависимости от повышения ЧСС в состоянии покоя ($P < 0,0001$). Пациенты с ЧСС в покое в начале исследования более 83 в 1 мин характеризовались существенно более высоким риском развития сердечно-сосудистой и общей смерти ($P < 0,0001$). Авторы приходят к заключению, что ЧСС в состоянии покоя является простым, легко измеряемым показателем, имеющим большое прогностическое значение для определения риска развития общей и сердечно-сосудистой смерти у больных с доказанной ИБС и не зависящим от других факторов риска.

Является ли частота сердечных сокращений прогностическим маркером продолжительности жизни?

Наблюдая за миром животных, установлена общая биологическая закономерность, которая заключается в том, что ЧСС в состоянии покоя находится в обратной зависимости с продолжительностью жизни, а общее количество сокращений сердца за период жизни, вероятно, является постоянной величиной практически для всех видов. К примеру, у черепахи ЧСС в состоянии покоя – около 6 в 1 мин, а ожидаемая продолжительность жизни – 177 лет, у мыши – соответственно 240 в 1 мин, а продолжительность жизни – только 5 лет. Таким образом, ЧСС в покое у черепахи в 40 раз меньше, чем у мыши, а продол-

жительность жизни приблизительно во столько же раз (в 35,4) больше. За весь ожидаемый период жизни сердца обоих животных сократятся приблизительно одинаковое количество раз. Условность этих нехитрых арифметических расчетов очевидна, так как каждый из указанных видов животных находится в окружении дикой природы, имеет различную, но весьма характерную двигательную и поведенческую активность, с которой тесно связана ЧСС. Так, среди млекопитающих животных рекордсменами по продолжительности жизни являются наиболее крупные виды – кит, слон, лошадь, а наименьшая продолжительность жизни характерна для мелких животных, таких как мышь, хомяк. Эта закономерность не случайна. Для обеспечения жизнедеятельности мелких теплокровных животных в связи со сравнительно большей теплоотдачей необходима более высокая интенсивность протекающих в организме обменных процессов по сравнению с таковыми у крупных. ЧСС является одной из составляющих минутного объема и важной детерминантой интенсивности кровообращения, обеспечивающего скорость протекания обменных процессов в тканях, клеточного метаболизма. Повышение ЧСС также приводит к увеличению эндотелиального стресса, повышению высвобождения оксида азота и как следствие – к вазодилатации, увеличению доставки в ткани организма кислорода энергетических и питательных субстратов. ЧСС является маркером метаболизма и энергетической потребности организма. Как известно, продолжительность жизни определяется основными энергетическими процессами живой клетки. Чем меньше необходимо энергии, тем больше продолжительность жизни живого организма. Таким образом, для различных видов теплокровных животных характерна следующая закономерность: для более крупных видов характерны относительно менее интенсивный клеточный метаболизм и энергетическая потребность, а соответственно и более низкая ЧСС, связанная с большей продолжительностью жизни. Справедлива ли эта закономерность для человека, у которого ЧСС приблизительно соответствует таковой у жирафа и тигра, но продолжительность жизни в 4 раза больше? Очевидно, справедлива, если исходить из результатов многочисленных эпидемиологических исследований, подтверждающих связь ЧСС с продолжительностью жизни, в том числе у относительно здоровых лиц. Принято считать, что теоретический минимум сокращений сердца, отведенный человеку природой, составляет около 3 млрд. Если исходить из постоянного значения среднего ритма, составляющего 60 в 1 мин, то сердце человека сократилось бы указанное количество раз за период, приблизительно равный 100 годам, что и соответствует ожидаемой продолжительности жизни. По-видимому, большая продолжительность жизни человека по сравнению с животными может быть объяснена различиями в среде обитания, а также образом жизни, достижениями цивилизации и медицины.

Снижение частоты сокращений сердца – важная цель в лечении больных с ишемической болезнью сердца

Клинические исследования показывают, что препараты, снижающие ЧСС, улучшают выживаемость при остром ИМ, в постинфарктный период, у больных со стабильной стенокардией, сердечной недостаточностью. Напротив, препараты, не замедляющие ЧСС, не оказывали позитивного влияния на выживаемость больных после ИМ. При существующей ишемии благоприятное воздействие снижения ЧСС, прежде всего, является отражением снижения потребности миокарда в кислороде и повышения времени диастолической перфузии миокарда. При хронической ИБС снижение ЧСС – более важный фактор, чем другие позитивные эффекты антиангинальной терапии.

Какие эффекты опосредуются через снижение ЧСС?

1) снижение ЧСС уменьшает потребность миокарда в кислороде, и тем самым повышает устойчивость к ишемии.

2) ЧСС определяет время диастолического наполнения. При урежении ЧСС, этот показатель удлиняется, что улучшает кровенаполнение коронарных артерий.

3) ЧСС является важным фактором, предопределяющим прогрессирование коронарного атеросклероза.

Учитывая роль данных механизмов в патогенезе ИБС, стратегия по снижению ЧСС является важной и обоснованной. В настоящее время возможности медикаментозного уменьшения ЧСС при лечении больных с ИБС весьма ограничены. На сегодняшний день среди препаратов, используемых для лечения ИБС снижать ЧСС способны 2 класса: бета-блокаторы и антагонисты кальция, такие как верапамил и дилтиазем. Верапамил и дилтиазем при отсутствии у пациентов синдрома слабости синусового узла и нарушений атриовентрикулярной проводимости, когда они действительно могут вызвать брадикардию, не являются достаточно эффективными средствами для снижения ЧСС, и, по-видимому, их уместно отнести к антагонистам кальция, не увеличивающим ЧСС. У врачей бытует ложное мнение, что резкое снижение ЧСС (до 60 уд/мин и менее) при назначении бета-блокаторов и некоторых антагонистов кальция является проявлением побочного действия. В некоторых случаях это действительно имеет место, когда больные субъективно плохо переносят брадикардию, хотя количество приступов стенокардии и снижается. Как бета-адреноблокаторы, так и антагонисты кальция, используемые в настоящее время для снижения ЧСС при лечении стенокардии, оказывают неспецифическое и неселективное действие на структуры, ответственные за генерацию импульсов в синусовом узле. Они также воздействуют на атриовентрикулярный узел, волокна Пуркинье, миокардиальные волокна, коронарные и

периферические сосуды. В связи с этим возможен риск развития нарушений сократимости, проводимости и гипотензии. В ряде случаев это затрудняет их использование на практике, что связано с рядом других дополнительных эффектов. При лечении ИБС бета-адреноблокаторы в связи с их высокой антиангинальной эффективностью, отрицательным хронотропным эффектом и положительным влиянием на прогноз заболевания являются препаратами первой линии и применяются наиболее часто. К сожалению, в практическом здравоохранении редко используются адекватные антиангинальные дозы этих препаратов из-за опасений врачей получить резкую брадикардию. С другой стороны, целевая доза бета-адреноблокаторов на практике не всегда может быть достигнута в связи с появлением побочных эффектов препарата (общей слабости, явлений бронхоспазма, симптомов нарушения периферического кровообращения, коронарной вазоконстрикции, нарушений сна, гипотензии, импотенции и др.) еще до момента оптимального снижения ЧСС. Помимо этого бета-адреноблокаторы имеют ряд известных противопоказаний: обструктивные заболевания легких, декомпенсированная застойная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада, вазоспастическая стенокардия, болезнь периферических сосудов, тяжелая депрессия в анамнезе и другие.

Значения ЧСС в состоянии покоя и при физической нагрузке (около 75 % от ЧСС, при которой провоцировалась ишемия до назначения препарата) используются как критерии для подбора адекватной дозы бета-адреноблокаторов. Согласно американским рекомендациям при лечении стенокардии бета-адреноблокаторами в общепринятых дозах:

- ЧСС в покое обычно снижают до 55–60 в 1 мин.

- У пациентов с тяжелой стенокардией ЧСС может быть замедлена до уровня менее чем 50 в 1 мин в случае, если не будут развиваться симптомы, связанные с брадикардией, или блокада сердца

Клинические исследования показали, что нет порогового значения для снижения ЧСС при лечении стенокардии. Чем больше снижение ЧСС, тем больше положительный результат в устранении или предупреждении ишемии. Однако очевидным является и то, что у конкретного больного определенный уровень брадикардии является той границей, ниже которой невозможно адекватное кровоснабжение органов и тканей. Вопрос об уровне снижения ЧСС у больных со стабильной стенокардией должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае с учетом симптомов, связанных с брадикардией, но не ниже того уровня, когда появляются симптомы, ограничивающие качество жизни больного или связанные с нарушением перфузии жизненно важных органов.

Перечисленные факты обосновывают гипотезу эффективного лечения ИБС препаратом, селективно снижающим ЧСС. При этом антиангинальное действие, реализуемое посредством снижения потребности сердечной мышцы в кислороде и улучшения перфузии миокарда, будет осуществляться без

негативного влияния на сократимость, проводимость и снижения АД. Помимо этого, указанный препарат должен иметь потенциальную возможность замедления атеросклеротического процесса и антифибрилляторную активность. Очевидно, что действие такого препарата должно легко контролироваться и хорошо переноситься. Установлено, что ток ионов калия и натрия через f-каналы клеток водителей ритма синусового узла играет центральную роль в контроле ЧСС. Основные препараты, снижающие ЧСС, – бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция – не селективны для f-каналов и оказывают только опосредованное действие.

Тем не менее, стремление получить препараты, эффективно снижающие ЧСС, привело к открытию целого ряда новых фактов. Так, было установлено, что в контроле величины ЧСС ингибция ионных токов If играет ключевую роль. Участие f-каналов в контроле ЧСС представляется следующим образом: катехоламины, стимулируя активность фермента аденилатциклазы, приводят к увеличению выработки циклического аденозин монофосфата (цАМФ), который способствует открытию f-каналов, тогда как подавление ацетилхолином выработки цАМФ приводит к снижению вероятности открытия f-каналов. В настоящее время синтезирован первый If ингибитор ионных потоков избирательного действия – Кораксан (ивабрадин), обладающий пульс урежающим действием и не оказывающий отрицательного инотропного действия, а также не влияющий на атриовентрикулярную проводимость. Кораксан специфически связывается с f-каналами клеток синусового узла и, таким образом, снижает частоту сердечных сокращений.

В настоящее время проведен ряд исследований, подтверждающих антиангинальный эффект Кораксана благодаря его брадикардическому действию. Так, в исследовании INITIATIVE сравнивался ивабрадин и атенолол в большой популяции пациентов со стабильной стенокардией (многоцентровое, международное, двойное слепое, рандомизированное, контролируемое исследование, включавшее 939 больных с документально подтвержденной ИБС и стабильной стенокардией). После предварительного периода приема плацебо, в течение которого ранее получаемая терапия была отменена, пациенты были разделены на группы: получавшие КОРАКСАН по 5 мг два раза в сутки или атенолол 50 мг один раз в сутки. После одного месяца лечения пациенты в течение 12 недель получали КОРАКСАН в большей дозе (7,5 мг и 10 мг) или атенолол (100 мг один раз в сутки). Эффективность оценивалась по общей динамике общей продолжительности физической нагрузки, времени до развития приступа стенокардии, времени до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм. Через один месяц от начала терапии в обеих терапевтических группах (КОРАКСАН 5 мг два раза в сутки и атенолол 50 мг один раз в сутки) была отмечена эффективность КОРАКСАНА по сравнению с атенололом в виде повышения общей продолжительности физической нагрузки, эта тенденция отмечена и в отношении увеличения времени до по-

явления приступа стенокардии и времени до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ. Через 4 месяца терапии эти параметры улучшились в большей степени. Кроме того, КОРАКСАН на две трети снижал частоту приступов стенокардии, потребность в короткодействующих нитратах снизилась на три четверти.

В другой работе (Ruzyllo W, Ford I. Eur Heart J 2004;25) сравнение КОРАКСАНА с амлодипином у больных стабильной стенокардией также показало высокую антиангинальную эффективность препарата, при этом ЧСС и двойное произведение (ЧСС × АД) в покое и при максимальной физической нагрузке было значительно ниже в группе больных, получавших КОРАКСАН, по сравнению с амлодипином. Это означает, что КОРАКСАН обеспечивает большее снижение потребления кислорода миокардом по сравнению с амлодипином, что весьма важно для больных со стабильной стенокардией. В настоящее время проводится большое многоцентровое международное исследование BEAUTIFUL, целью которого является выявление возможности использования КОРАКСАНА при хронической сердечной недостаточности ишемического и неишемического генеза.

К сожалению, следует признать, что определе-

ние ЧСС не стало в достаточной мере неотъемлемой частью обычной клинической практики. Практические врачи не слишком доверяют этому параметру, рассматривая его либо как показатель активности симпатической нервной системы (что само по себе верно, особенно у молодых лиц, не имеющих какую-либо кардиальную патологию), либо как нестабильный показатель функционирования всей сердечно-сосудистой системы. Величина ЧСС никак не рассматривается (как у здоровых, так и у больных) в качестве фактора риска будущих сердечно-сосудистых катастроф и маркера продолжительности жизни. Вероятно, необходимы настойчивые усилия по внедрению в сознание широкого круга врачей всех специальностей понимания значимости такого простого параметра, как ЧСС.

Таким образом, медикаментозный контроль ЧСС у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и особенно с ИБС имеет большое значение в улучшении качества жизни и ее прогноза. Новое перспективное направление – специфическое, селективное ингибирование f-каналов, приводящее к изолированному снижению ЧСС, – открывает новые перспективы в лечении этой тяжелой категории больных.

Список литературы:

1. Bramah N. Sing Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. // *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 6(4):313–331, 2001.
2. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima et al. Heart rate as predictor of mortality: the MATISS Project // *Am J, Publ Health* 2001;91:1258–63.
3. Wannamethee G, Shaper G. The association between heart rate and blood pressure, blood lipids and other cardiovascular risk factors // *J Cardiovasc Risc* 1994;1:223–30.
4. Levine HJ. Heart rate and life expectancy // *J Amer Coll Card* 1997;30:1104. Levine.
5. White PD, Jenkins JL, Benedict FG. The electrocardiogram of the elephant // *Am Heart J* 1938;16:744.
6. Boraso A. Why is reduced heart rate beneficial // *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2001;6:19–24.
7. Heart Rate management in stable angina / Ed. K. Fox, R. Ferrari. – Taylor & Francis, 2005. – 96 p.
8. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension // *Drug* 2006;66(1):1–13.
9. Dyer F, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality findings in three Chicago Epidemiological studies // *Am J Epidemiol* 1980;112:736–49.
10. Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease // *Am Heart J* 1985;109:876–85.
11. Gillmann MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study // *Am Heart J* 1993;125:1148–54.
12. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality // *Am J Epidemiol* 1999; 149:853–62.
13. Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study // *Circulation* 1999;99:1978–83.
14. Palatini P, Casiglia E, Julius S et al. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men // *Arch Int Med* 1999;159:585–92.
15. Kristal-Bohen E, Silber H, Harari D et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: eight year follow-up of 3527 male in Israel employees (the CORDIS Study) // *Eur Heart J* 2000;21:116–24.
16. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F. et al. Influence of heart rate on mortality in French population: role of age, gender and blood pressure // *Hypertension* 1999;33:44–52.
17. Zhang, Kesteloot H. Anthropometric, lifestyle and metabolic determinants of resting heart rate. A population study. // *Eur Heart J* 1999;20:103–110.
18. Benetos A, Thomas F, Bean K et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85 // *Jam. Geriatr Soc.* 2003;51:284–5.
19. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // *Кардиология*. 2005. № 10. С. 45–50.
20. Brown H, DiFrancesco D. Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pacemaker activity rabbit sinoatrial node // *J Physiol* 1980;308:331–351.
21. DiFrancesco D. Pacemaker in cardiac tissue // *Ann Rev Physiol* 1993;55:455–72.
22. Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. On behalf of INITIATIVE study group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies with chronic stable angina // *Eur Heart J* 2003;24:Abstracts 186.
23. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M et al. Antianginal and antiischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: A 3-month randomised, controlled, double-blind, multi-center trial // *Eur Heart J* 2004;25:Abstract
24. Ferrari R. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* – 2003. – (Suppl. G). – P. 4–10
25. Makolkin V.I. New strategy for treatment angina. Difficult patient. 2006/10

Лечение узлового зоба: новые подходы

Ж. Абылайулы, А.М. Раисова

НИИ кардиологии и внутренних болезней

УДК 616.438-002-08

Бұл мақалада түнді жемсау терапиясының (склеротерапия, лазеротерапия, гормонды препараттарды қолдану) жаңа жолдарын ашатын әдебиеттік мәліметтер келтірілген.

В данной статье приводится обзор современной литературы, касающейся новых подходов к терапии узлового зоба с использованием гормональных препаратов, физического воздействия, склеротерапии.

В последнее десятилетие значительно увеличилась частота заболеваний щитовидной железы. При этом у значительной части пациентов при пальпации в ней выявляются узловые образования. Широкое внедрение в клиническую практику современных ультразвуковых диагностических методов исследования позволило обнаруживать в щитовидной железе и непальпируемые образования. В результате частота выявления узловых образований у “здоровых” пациентов достигла 10-40% [1, 2, 3].

Исторически сложилось так, что к узлам ЩЖ отношение врачей различных специальностей негативное. Но необходимо отметить, что активно настроенных хирургов осталось немного, так как более аргументированным и популярным считается рациональный, дифференцированный подход. Большая часть эндокринологов и некоторые хирурги (Е.А. Валдина, 1993) считают, что доброкачественные (коллоидные) узлы до 2 см диаметром подлежат наблюдению и гормонотерапии. Вместе с тем, рост узла, а также изменение его морфологической и функциональной активности на протяжении некоторого времени, являются вполне вероятным и даже прогнозируемым вариантом течения болезни (S. Tumino et al., 1997). По канонам хирургии растущий или изменяющий структуру узел является основным показанием для оперативного лечения. В пользу обоснованности терапии тиреоидными гормонами говорит неоспоримый факт влияния ТТГ на функцию и массу щитовидной железы.

В настоящее время медикаментозная терапия тиреоидными препаратами широко используется для лечения диффузного эутиреоидного зоба с неплохим эффектом. Открытие и синтез в 1927 году тироксина (Harrington, Berger), а в 1952 году трийодтиронина (Gross, Pitt-Rivers) дало в руки эндокринологов эффективное средство борьбы с гипотиреоидными состояниями и их последствиями. N.Lima et al. (1997) считают, что L-тироксин является одним из самых эффективных средств лечения узлового зоба. Терапевтический эффект препарата проявляется остановкой роста и полной регрессией доброкачественных солидных узлов (преимущественно мелких), а также уменьшением объема ЩЖ при многоузловом зобе. Вместе с тем имеются и ди-

Review devoted to a problem of modern treatment of a goit pathology of a thyroid gland, included treatment with hormone, physical treatment and sklerotherapy.

Ключевые слова: узловой зоб, доброкачественные новообразования щитовидной железы, склеротерапия, этаноловая деструкция, L- тироксин, криодеструкция, дипроспан, эритроцитарные фармакоциты, тиреоидные гормоны.

аметрально противоположные данные о полном отсутствии эффекта консервативного лечения. На 3 Всероссийском съезде эндокринологов (1996) врачи из Саратова (Л.И. Лисенкова, Е.П. Новикова) привели результаты катамнестических наблюдений за 75 детьми с увеличением ЩЖ. У 42,5% детей (USEP) по данным УЗИ были установлены мелкие узлы. Лечение проводилось в течение 6-12 месяцев тироксином и тиреоидином. Ни в одном случае исчезновения узлов не отмечено. Хорошо известно, что ТТГ способен стимулировать фолликулогенез и гормоногенез в ЩЖ. поэтому целесообразность широкого использования L-тироксина в качестве средства профилактики рецидива узлового зоба после операции не вызывает сомнения, а вот как эффективного средства лечения уже существующего узла опять таки весьма спорно. Иллюстрацией данного мнения может служить работа Н. Gharib et E.L.Mazzaferrri (1998) по изучению эффективности тироксина в лечении узлового зоба. В ходе мониторинга уменьшение узлов в объеме на 50% и более выявлено лишь у 10-20% больных. Но было отмечено, что тиреоидные гормоны оказывают стабилизирующее действие, то есть останавливают рост существующих и предупреждает появление новых узлов. При выборе медикаментозного лечения необходимо учитывать и характер морфологических изменений, происходящих в узле. Некоторые авторы (Ю.К. Александров, 2004) считают, что узлы с преобладанием дегенеративно-дистрофических процессов практически не реагируют на тиреоидные гормоны. Их опыт также показывает, что такое лечение неэффективно также при наличии множественных кальцификатов (петрификатов) и преобладании соединительнотканного элемента (гиалиноз, фиброз). Как правило, указанные изменения характерны для длительно существующих узлов. С другой стороны целесообразность попытки консервативного лечения при недавно возникших доброкачественных узлах (особенно клеточном варианте коллоидного узлового зоба) не вызывает сомнения. В отношении размеров и количества узлов, при которых консервативное лечение может оказаться эффективным, единого мнения не существует. Одни авторы максимально допустимым для данного лечения считают размер узла менее 30

мм в диаметре (J.C.Sisson, 1989), другие менее 15 мм в диаметре. Отмечено, чем меньше вероятность положительного результата лечения. Максимальный эффект от терапии тиреоидными гормонами удается получить у USEP (при узловом зобе 1 степени). Крупные узлы в подавляющем большинстве бесперспективны в плане терапии. Важное значение имеет и количество узлов. Как ни парадоксально, но при единичных узлах положительные результаты терапии отмечаются реже, чем при многоузловом зобе. Важным параметром при назначении тиреоидных гормонов является возраст пациентов. При эутиреоидном узловом зобе детям назначают 12,5–150 мкг в сутки, взрослым – 75–150 мкг в сутки. Считается, что при назначении взрослым дозы тироксина из расчета 1,6 мкг на 1 кг идеального веса достигается значительно снижение уровня ТТГ. Тем самым устраняется струмогенный эффект гормона гипофиза. Но даже такая доза не всегда оказывается эффективной. Ряд специалистов считает, что несмотря на преобладание в пожилом и старческом возрасте субклинического гипотиреоза, медикаментозное лечение узлового зоба у лиц старшего 40 лет малоперспективно. При назначении тиреоидных гормонов обязательно учитывается наличие кардиальной патологии. Известно, что Т4 и особенно Т3 способны повышать потребность миокарда в кислороде, увеличивать частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда. Это может привести к ишемическим изменениям в сердечной мышце. Клиническими проявлениями развития осложнения является симптоматика стенокардии или аритмии. Поэтому при лечении больных старше 60 лет рекомендуется использовать низкие дозы тиреоидных гормонов, особенно трийодтиронина. Таким образом, многие наблюдения, в том числе и Ю.К.Александрова (2004) показали, что терапию тиреоидными гормонами вряд ли можно отнести к методам, эффективно лечивающим узлы ЩЖ. L-тироксин может обеспечить стабилизацию роста узлов ЩЖ. Причем тиреоидные препараты наиболее эффективны при небольших узлах, в данных случаях гормоны оказывают супрессивный эффект. При крупных узлах (более 15–20 мм) эффект консервативного лечения незначителен. При замещении ткани ЩЖ большими узлами назначение гормонов носит скорее заместительный характер.

Анализируя литературные данные о методах лечения узлового зоба, в последнее время все чаще и чаще стала рассматриваться альтернатива хирургическому способу метод деструкции образований ЩЖ с использованием различных лекарственных препаратов. Консервативная терапия при узловых образованиях не всегда эффективна. Еще 20 лет назад S.Milku (1980) при исследовании ткани узлов, удаленных во время струмэктомии, отметил, что в сосудах узла обнаруживаются разрушение клеток эндотелия, склероз, кальцификаты, внутрисстеночный отек, тромбозы, истончение стенок сосудов, накопление мукополисахаридов. По мере роста узла данные изменения прогрессируют. Несомненно, что при выраженных дистрофических изменениях тка-

ни эффект применения медикаментов сомнителен, так как железистая ткань замещается соединительной [4]. С другой стороны, вопрос о необходимости операции при единичных узловых доброкачественных образованиях небольшого размера (кистах, коллоидных узлах и функциональной автономии ЩЖ) остается спорным. Во-первых, в ходе любой операции на ЩЖ и в послеоперационном периоде могут возникнуть общеизвестные осложнения (повреждение возвратного гортанного нерва, паращитовидных желез). Во-вторых, существует психологическая проблема для пациентов при согласии на операцию в ситуации отсутствия жалоб и «видимых» для них признаков заболевания. А если брать во внимание и значительные экономические затраты на пребывание больного в стационаре и выполнение операции, то поиск более современных методов нехирургического лечения узлового зоба вполне обоснован.

В течение последних 10–15 лет в мире с успехом разрабатываются и применяются малоинвазивные методы лечения, связанные с локальным непосредственным дозированным воздействием на ткань ЩЖ или отдельные ее участки химическими веществами, лекарственными препаратами или физическими факторами (температура, излучение) под контролем современной диагностической аппаратуры (УЗ, УЗДГ). К таким методам относятся: чрескожное введение этанола и других склерозирующих веществ, лазерная коагуляция, диатермокоагуляция и криодеструкция ткани узлов.

Наиболее изучена методика склерозирования узловых образований этиловым спиртом – чрескожные инъекции этанола (ЧИЭ), или метод этаноловой деструкции.

К настоящему времени как за рубежом, так и в России, накоплен значительный статистический материал свидетельствующий о достаточно высокой их эффективности и безопасности [5,6,7].

Механизм действия этанола основан как на прямой, так и непрямой деструкции ткани щитовидной железы. Прямая деструкция реализуется путем асептического коагуляционного некроза, непрямая основана на развитии тромбоза сосудов микроциркуляторного русла в узле. Кроме того, может наблюдаться снижение ферментативной активности в живых клетках, которые окружают участки некроза. Вокруг узлов, в которые вводится этанол, развивается гранулематозная реакция с образованием гигантских многоядерных клеток. Впоследствии фолликулярные структуры постепенно замещаются соединительной тканью [8, 9].

Обязательным условием для принятия решения о применении этаноловой деструкции является комплексное обследование больного перед началом лечения, которое должно включать УЗИ щитовидной железы, исследования гормонального профиля (Т3, Т4, ТТГ) и, при необходимости, сцинтиграфию. Применение этого метода при злокачественных опухолях противопоказано, поэтому проведение тонкоигльной пункционной биопсии с цитологическим исследованием пунктата обязательно [10].

Процедура, как правило, хорошо переносится больными, применение при этом местной анестезии нежелательно, так как она ухудшает визуализацию тканей железы.

В настоящее время чрескожные инъекции этанола с успехом используются при кистах щитовидной железы, автономно функционирующих узлах и некоторых типах коллоидных узлов щитовидной железы.

Доза вводимого в кисту этанола составляет от 30 до 100% от объема аспирированной жидкости (в среднем 50%). Количество манипуляций — от 1 до 6.

Целью терапии при автономно функционирующих узлах щитовидной железы (токсической аденоме) являются деструкция узла и достижение эутиреоза (нормализации уровней ТТГ и свободных Т3, Т4), а также уменьшение размеров узла.

По сравнению с лечением радиоактивным йодом ЧИЭ имеет ряд преимуществ, в частности отсутствие лучевой нагрузки и отсутствие необходимости в отмене тиреостатиков, что снижает вероятность развития транзиторного тирео-токсикоза после лечения [11].

F. Monzani с соавт. на основе 117 наблюдений (77 пациентов с субкомпенсированным тиреотоксикозом, 40 — с манифестным) установили, что во всех случаях при субкомпенсированном и в 77,9% случаев при манифестном тиреотоксикозе через 1 мес. после лечения уровни Т3, Т4, ТТГ и поглощение йода тканью щитовидной железы нормализуются [11].

Те же авторы сообщают о наблюдении 132 больных в течение 8 лет. 85 из них имели манифестный, 47 — субклинический гипертиреоз. Полное излечение достигнуто во всех случаях в первой группе, и в 70,6% случаев во второй. Наилучшие результаты были достигнуты при размерах узла менее 30 мл.

В ходе проведенного в Италии многоцентрового исследования из 429 наблюдений получены данные об успешности лечения у 66,5% из 242 пациентов с токсической аденомой и у 83,4% из 187 пациентов с претоксической аденомой. Положительный эффект проявлялся в нормализации уровней тиреоидных гормонов (Т3, Т4) и ТТГ, нормализации поглощения йода тканью щитовидной железы. Наилучшие результаты отмечались при объеме узла менее 15 мл [6].

Несмотря на то, что наилучший эффект лечения достигается при небольших размерах очага, применение ЧИЭ оправданно также и при объемных (30—108 мл) автономно функционирующих узлах в случае высокого операционного риска и отказе пациента от операции [12].

В отечественной литературе также имеются сообщения о применении ЧИЭ при токсических аденомах. По данным Гриневой Е. Н., Малаховой Т. В. (2000) в 14 наблюдениях (7 пациентов с клиническим тиреотоксикозом, 7 — с субклиническим) через 1 год после лечения только в 1 случае развился рецидив тиреотоксикоза [13].

В настоящее время в консервативном лечении коллоидных узлов щитовидной железы широко применяются супрессивные дозы L-тироксина. Эффект данного лечения достаточно низок, а при наличии в

узле выраженных дистрофических изменений, кальцификатов практически отсутствует [8]. В сравнении с данной терапией применение этаноловой деструкции достоверно более эффективно: вызывает уменьшение объема узлов в среднем на 50% [4]. Дозировка и кратность введения этанола при коллоидных узлах варьирует у разных авторов, но в целом меньше таковых при токсической аденоме. Объем одномоментно вводимого склерозанта составляет от 0,25 до 1,5 мл на 1 мл ткани узла, в среднем 0,5–1 мл. Интервал между инъекциями — от 7 дней до 1 мес, общее количество процедур — от 3 до 13 (в среднем 4–5) [118, 132–134].

M. Bartos с соавт. приводят данные о том, что при небольших размерах узла (менее 15 мл) в значительном числе случаев (до 37%) удается добиться полного его исчезновения или значительного уменьшения объема (более чем на 50% от исходного) [14]. M. Zingrillo с соавт. сообщают о значительном уменьшении объема больших (более 10–15 мл) узлов у пациентов с большим операционным риском [15].

По данным Ю.К. Александрова, полное разрушение ткани узла и его исчезновение происходит в 15,6% случаев, уменьшение размеров и объема узла — в 50,0%, без динамики — в 34,4%. Причем в группе больных с узловым зобом 1-й степени положительный эффект отмечается у 83,3%, с узловым зобом 2-й степени — у 66,7%, с узловым зобом 3-й степени и многоузловым зобом — у 40,0%¹. В среднем динамика уменьшения размеров узлов по данным УЗИ выглядела следующим образом: через 3 мес — на 42,9%; через 6 мес — на 60,7%; через 12 мес — на 82,3%.

Следует, однако, учитывать, что наиболее часто коллоидные узлы встречаются при многоузловом зобе, т.е. речь идет не о локальном процессе, как в случае токсической аденомы, а о заболевании всей щитовидной железы, при котором одно из узловых образований может доминировать в росте. Даже успешное воздействие на объем доминантного узла в этом случае не может предотвратить рост других узлов в железе. Поэтому применение метода этаноловой деструкции при данной патологии ограничено [8]. Осложнения при проведении ЧИЭ носят, в основном, транзиторный характер. Описаны, в частности, кратковременный парез голосовых связок, эпизоды подъема температуры. Однако, как правило, они купируются самостоятельно либо с помощью стандартной терапии. Возможно развитие экстра-тиреоидного фиброза в результате распространения этанола по ходу иглы, однако соблюдение технологии манипуляций способно предотвратить данное осложнение. Особого внимания заслуживают сообщения о наблюдениях транзиторного тиреотоксикоза при лечении токсических аденом. В качестве профилактики данного осложнения можно использовать превентивное назначение тиреостатиков либо β-блокаторов, что не влияет на эффективность лечения [9]. Таким образом, применение чрескожных инъекций этанола при узловых образованиях щитовидной железы является оправданным и перспективным методом. Манипуляции могут проводиться

в амбулаторных условиях, что является экономически выгодным. Сочетая в себе эффективность и безопасность, этот метод успешно может использоваться в практике, а при небольших одиночных узловых образованиях (объемом 10—15 мл) после достоверного исключения их злокачественной природы может являться методом выбора.

Склеротерапия не исключает применение других лекарственных средств. Противовоспалительный и антиоксидантный эффекты кортикостероидных гормонов (КСГ) могут быть связаны со стабилизацией мембран лизосом, снижение проницаемости эндотелия капилляров и миграции тучных клеток [16]. Кроме противовоспалительного, необходимо отметить их иммуномодулирующее действие: способность подавлять способность подавлять синтез противовоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкины), металлопротеиназ, ингибировать активность фосфолипазы А₂. Особенностью, обеспечивающей длительность действия КСГ и глубину проникновения в ткани, является фагоцитоз микронизированных или микрокристаллических частиц нерастворимых солей [17]. Дипроспан, в отличие от других КСГ, является микронизированной суспензией, что обуславливает лучшую его кинетику в ткани и безболезненность при введении, а также длительное действие. Введение дипроспана не требует местной анестезии, что позволяет существенно уменьшить суммарный объем вводимых препаратов.

Учитывая недостатки этанола, ряд отечественных авторов в последние годы разработали и внедрили способы лечения доброкачественных узловых образований, заключающиеся в сочетании склеротерапии этанолом с противовоспалительной и рассасывающей терапией путем направленного транспорта препаратов в эритроцитарных фармакоцитах, которые вводились путем чрескожной инъекции в очаг некроза узла щитовидной железы, вызванного этанолом. Результаты лечения доброкачественных узлов при этанолотерапии с чрескожной инъекцией эритроцитарных фармакоцитов с антибиотиками выявили ее более высокую эффективность в плане купирования воспалительной реакции и болевого синдрома, а также уменьшения объема узлов. При этом уже через 3 месяца уменьшение объема узла

составило 50 %, а через 12–24 месяцев – 80 % и отсутствие рецидивов. При этом аденомы показали меньшую склонность к рассасыванию – в среднем на 40 % [18,19,20]. Полного исчезновения узлов в наблюдаемые сроки не выявлено. Весьма успешные непосредственные и отдаленные результаты выявлены при лечении кист ЩЖ самых различных размеров, которые полностью ликвидировались, а также кистозно-солидных образований. Метод этанолотерапии в сочетании с чрескожной инъекцией эритроцитарных фармакоцитов более результативен, в сравнении с чистым введением этанола [21, 22]. Отдаленные результаты (более 2-х лет) показывают, что метод можно эффективно использовать в лечении небольших (1–3 см в диаметре) доброкачественных узлов ЩЖ. Предложенная методика сокращает неоправданно высокую оперативную активность в отношении узлового зоба и может быть эффективной альтернативой для хирургического и других методов лечения доброкачественных узловых образований щитовидной железы, особенно при наличии противопоказаний к операции или категорическом отказе от хирургического лечения.

Наряду с вышеуказанным методом лечения казахстанские ученые в своих работах использовали препарат «Paoscle» производства Японии. «Paoscle» представляет собой комплексный препарат, основным действующим ингредиентом которого является 5% фенол [23]. Исследования по его склерозирующему эффекту по сравнению с другими препаратами выявили, что Paoscle обладает наименьшей токсичностью и наибольшим эффектом, так как при воздействии на ткань он значительно стимулирует продукцию коллагена [24]. Ранее препарат «Paoscle» применялся для склеротерапии при геморроидальных кровотечениях, а так же при склерозировании сосудов при открытой простатэктомии в урологии и в проктологии для предупреждения выпадения прямой кишки у детей [25–29].

Подводя итоги, необходимо отметить, что на современном этапе в медицине ведутся постоянные поиски более совершенных методов лечения узлового поражения щитовидной железы, стараясь при этом избегать радикальных методов терапии. Но несомненно, больной с новообразованием щитовидной железы будет находиться под пристальным вниманием эндокринолога или хирурга.

Литература

1. Анциферов М.Б., Плавунцов Н.Ф., Степанова В.В. Организация помощи больным с заболеваниями щитовидной железы в г. Москве. - В кн.: Лечение и профилактика зутиреоидного зоба. - М. - 1997. - С. 3 - 7.
2. Кононенко С.Н. Ранняя диагностика и дифференцированное лечение рака щитовидной железы. // Хирургия. - 2000. - №3. - С. 38 - 41.
3. Решетников Е.А., Гаранин С.В. Диагностика и лечение рака щитовидной железы. // Клинический Вестник. - 1997. - №3. - С. 21 - 23.
4. Bennedbaek F.N., Nielsen L.K., Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998. 83 (3): 830-835.
5. Bennedbaek F.N., Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid* 1999;

81(3): 225–233.

6. Goletti O., Monzani F., Caraccio N., Del Guerra P., Lippolis P.V., Pucciarelli M., Seccia M., Carmassi F., Cavina E., Baschieri L. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomously functioning single thyroid nodules: optimization of treatment and short term outcome. *World J Surg* 1992; 81(4): 784–789.
7. Lippi F., Ferrari C., Manetti L., Rago T., Santini F., Monzani F., Bellitti P., Papini E., Busnardo B., Angelini F., Pinchera A. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. *The Multicenter Study Group. J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(9): 3261–3264.
8. Martino E. Percutaneous ethanol injections in treatment of thyroid diseases. *Thyroid International* 2000; 5: 3–9.
9. Verde G., Papini E., Pacella C.M., Gallotti C., Delpiano S., Strada S., Fabbrini R., Bizzarri G., Rinaldi R., Panunzi C. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(6): 719–724

10. Angelini F., Nacamulli D., De Vido D., Peruzzi F., Semisa M., Busnardo B. Treatment of hot thyroid nodule with percutaneous ethanol injection: indications, complications, and prognostic factors. *Radiol Med (Torino)* 1996; 38(6): 774–780.
11. Monzani F., Caraccio N., Goletti O., Lippolis P.V., Casolaro A., Del Guerra P., Cavina E., Miccoli P. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46(1): 9–15.
12. Tarantino L., Giorgio A., Mariniello N., de Stefano G., Perrotta A., Aloisio V., Tamasi S., Forestieri M.C., Esposito F., Esposito F., Finizia L., Voza A. Percutaneous ethanol injection of large autonomous hyperfunctioning thyroid nodules. *Radiology* 2000; 214(1): 143–148.
13. Гринева Е.Н., Малахова Т.В. и др. Лечение токсических аденом щитовидной железы методом этаноловой деструкции. В кн.: Материалы 1-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». М; 2000; 49.
14. Bartos M., Pomorski L., Narebski J. The treatment of solitary thyroid nodules in non-toxic goiter with 96% ethanol injections. *Wiad Lek* 1999; 214(1): 432–440.
15. Zingrillo M., Torlontano M., Ghiggi M.R., D'Aloisio L., Nirchio V., Bisceglia M., Liuzzi A. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. *Thyroid* 1996; 82(5): 403–408.
16. Гормонотерапия / Под ред. Шамбаха Х., Кнаппе Г., Еарола В. – М., 1988, 416 С.
17. Яременко О.Б., Худина В.С. Локальная инъекционная терапия при поражении суставов. Киев. 1997. С.143.
18. Герасимов Г.А., Трошина Е.А. Дифференциальная диагностика и выбор метода лечения при узловом зобе // *Хирургия*, 1998, №3, С.35.
19. Samules W. Management of congenital hypothyroidism // *Radiology*, 1972, Vol.102, №1, P.59-62
20. Волков А.Н., Газымов М.М. Заболевания щитовидной железы и их лечение. – Чебоксары: Чувашское книжное издательство, 1981, С.134.
21. Lippi F., Ferrari C., Manetti L., Rago T., Santini F., Monzani F., Bellitti P., Papini E., Busnardo B., Angelini F., Pinchera A. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. The Multicenter Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(9): 3261–3264.
22. De los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunnighath JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med*, 1990, P.1422-1427.
23. Takano M, Sakaure R., Fukushima Y., Kage M. Experimental study on the affect of sklerosing agents for hemorrhoids // *J-JPN-SOC-COLO-PROCTOL*, 1994, Vol.47, P.140-151.
24. Hansen H.H. Paravasal sclerotherapy: Experimental study on the effect of sclerosing agents. *LANGENBECKS-ARCH-CHIR*, 1979, Vol.3, P.201-209.
25. Jaspersen D., Kortner T., Schorr W., Hammar C.H., McLeod R.S. Solomon M. Proctoscopic Doppler ultrasound in diagnostic and treatment of bleeding hemorrhoids // *DID-COLON-RECTUM*, 1993, Vol.3
26. Jaspersen D. Doppler sonographic diagnostics and treatment control of symptomatic first-degree hemorrhoids. Preliminary report and results // *DIG-DIS-SCI*, 1993, Vol.7, P.1329-1332.
27. Engel W. Conservative and operative management of hemorrhoids. *THERAPIEWOCHE*, 1974, Vol.30, P.3255-3261.
28. Freeman N.V. Rectal prolapse in children. *J-R-SOC-MED.*, 1984, Vol/3., P.9-12.
29. Szweczyk W. Blood loss transurethral resection of the prostate injected with phenol solution. *INT-UROL-NEPHROL*, 1991, Vol.2., P.155-159.

Проблема направленного транспорта лекарственных веществ в клинической практике

Бегдуллаев А.К., Маншарипова А.Т., Джусипов А.К., Абылайұлы Ж. А.,

Гильманов М.К., Ахсан Али

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК.

Казнаномед, г. Алматы.

Клиникалық тәжірибедегі дәрілік заттардың көлігінің қиындықтары

Бегдуллаев А.К., Маншарипова А.Т., Джүсөпов А.К., Абылайұлы Ж.А.,

Гильманов М.К., Ахсан Али.

ҚР ДСМ кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ, Алматы қаласы.

Казнаномед, Алматы қаласы.

Problem of targeted drug delivery in clinical practice.

Begdullayev A.K., Mansharipova A.T., Djusipov A.K., Abilayli Zh. A., Gilmanov

M.K., Ahsan Ali.

Scientific research institute of cardiology and internal diseases.

Almaty. Kazakhstan.

В настоящее время, на фоне бурного развития разделов фармакологии (фармакокинетика, фармакодинамика), так и новых направлений (фармакогенетика, фармакогеномика, фармакопротеомика), все чаще встает вопрос о повышении безопасности приема новых и уже известных лекарственных средств, без ущерба для (а иногда и с повышением) терапевтического эффекта. Основной проблемой классической фармакологии в этом плане, является положительная обратная связь между дозой, терапевтическими и побочными эффектами. Если положительная связь между дозой и терапевтическим эффектом желанна по своей сути, то зависимость побочных эффектов от дозы крайне нежелательна. К сожалению, это обусловлено тем, что препарат, поступая в организм, распределяется в нем относительно равномерно, поступая как в органы-мишени, где он должен оказать терапевтический эффект, так и в другие органы, где его действие может носить негативный характер, тем больший, чем большая доза была введена в организм. Снижение принимаемой дозы приводит к снижению силы терапевтического эффекта и кроме того вызывает необходимость увеличения кратности приема, что не совсем удобно, особенно если это парентеральные пути введения. В конце XIX века немецкий бактериолог Пауль Эрлих предложил термин “волшебная пуля”, подразумевающий химиопрепарат, который избирательно находится в организме и убивает опухолевые клетки, не повреждая при этом здоровые ткани.

Одним из первых способов, предложенных для достижения этой цели является разработка липосомальной формы лекарственных препаратов. Липосомы нетоксичны, биodeградируемы, их мембрана может сливаться с клеточной и обеспечивать доставку содержимого липосом в клетку. В липосомы

Сонымен, дәрілік заттарды арнайы көлікпен жіберу тәсілдері клиникалық тәжірибеде жоғары нәтижелерге жетуге, орындаудың жеңілдігіне, өткізілетін процедуралардың арнайылығына жетуге тиімді болып табылады. Бұдан басқа, қазіргі таңда кейбір дәрілік заттарды қабылдаудың қауіпсіздігі туралы мәселе шешілуде, сонымен медицинадағы ұлттық қауіпсіздікпен қамтамасыз етудің жаңа жолы көрсетілген.

Kaznanomed. Almaty. Kazakhstan.

The use of different targeted drug delivery is very perspective for the wide clinical practice for quick achievement of the clinical results, easy to use. More over the question of safety usage of some drugs is also solved indirectly. In this way the new direction in maintenance of national safety is shown in the field of medicine.

могут включаться различные вещества, при этом низкомолекулярные водорастворимые препараты содержатся преимущественно во внутренней водной фазе, а высокомолекулярные липофильные – сорбируются на их внутренних поверхностях, в основном за счет образования водородных связей с полярными группами липидов[1]. Вещество, заключенное в липосомы, защищено от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность препаратов, подверженных деструкции в биосредах. Еще одно важное преимущество липосом как носителя – это постепенное высвобождение лекарственного препарата, что увеличивает его время действия [2]. Включенные в липосомы лекарственные вещества более устойчивы в организме, так как изолированы липидной мембраной от повреждающих воздействий внешних условий, в частности от разрушения в желудочно-кишечном тракте, при этом оказывая меньшее общетоксическое действие на организм. Уникальной особенностью липосом является возможность доставки лекарственных препаратов внутрь клеток, с которыми они взаимодействуют путем слияния или эндоцитоза. Модифицируя мембрану липосом молекулами, обеспечивающими «узнавание» клетки или органа-мишени, можно осуществлять направленную транспортировку лекарств.

До 1971 г. липосомы использовались как модели биологических мембран с целью исследования их проницаемости. В 1971 г. была предпринята первая попытка замыкания в липосомах ферментов с последующим введением везикул в кровотоки для коррекции метаболических нарушений в печени при гликогенозе. В дальнейшем разрабатывались липосомальные формы ряда противоопухолевых препаратов, комплексонных, антибиотиков, гормонов. При этом оказалось, что липосомы весьма перспектив-

ные средства доставки лекарственных средств, так как малотоксичны и легко подвергаются биодegradации в отличие от полимерных систем с контролируемой доставкой лекарственных средств. Благодаря наличию в липосомах двухслойных мембран они могут использоваться для транспортировки как гидрофильных, так и гидрофобных лекарственных веществ и даже бактерий и вирусов. Наиболее перспективным направлением использования липосомальных форм введения является лечение рака, причем с использованием таких средств, которые активизируют защитные свойства самого организма. Однако лечение рака с использованием липосом в качестве носителей лекарств представляет собой более отдаленную перспективу, чем удешевление применения вакцин путем использования липосом в качестве вспомогательных средств (адъювантов) для усиления их действия вместо традиционных дорогостоящих и не обладающих специфичностью действия веществ.

Кроме того, липосомы могут быть применены подкожно, а не внутривенно, вызывая более сильный иммунный ответ. В настоящее время большие возможности открываются в отношении активного «адресования» липосомальных форм лекарственных веществ к органу-мишени с помощью внешних физических воздействий. Перспективен способ сочетания липосомального введения медикамента с локальным нагревом органа как в результате спонтанного повышения температуры пораженного участка (опухоль, очаг воспаления), так и внешнего нагрева с помощью СВЧ. Сочетание методов физиотерапии с липосомальным введением открывает новые возможности в стоматологии, когда с помощью электрофореза возможно направленное введение лекарственных препаратов, не имеющих электрического заряда. Весьма перспективно использование липосомальных форм препаратов для лечения внутриклеточного паразитизма (липоидный ретикулит, кожный лейшманиоз). Соединения сурьмы, токсичные для лейшманий, заключали в липосомы различного состава, причем оказалось, что включение препаратов сурьмы в липосомы делает эти препараты в 700 раз более эффективными. Очевидна перспективность применения липосомальных форм антипаразитарных препаратов также для лечения малярии и токсоплазмоза. Актуальной представляется и проблема инкапсулирования в липосомах и внутриклеточного введения нуклеиновых кислот. В ряде лабораторий получены удовлетворительные результаты по включению нативной ДНК или РНК в липосомы. Однако, несмотря на очевидную перспективность липосомальных форм лекарственных средств, крупные фармацевтические компании еще не проявляют большого интереса к таким системам ввиду их недостаточной разработанности и прибыльности. Кроме того, при использовании липосом требуется проведение полной программы испытаний безопасности лекарственных средств даже в случае заключения в липосомы традиционных медикаментов. Фундаментальными разработками липосомальных форм введения лекарственных

средств занимается широкий ряд исследовательских организаций в различных странах.

Наиболее известными из них являются:

- Медицинская школа при университете штата Техас (США);
- Национальный институт рака (США);
- Фармацевтический ф-т Парижского университета (Франция);
- Стратсклайдский университет (Великобритания);
- Ноттингемский университет (Великобритания);
- Университет г. Киль (Германия);
- Институт фармации при высшей технической школе г. Цюрих (Швейцария).

В результате исследований были разработаны липосомальные формы противоопухолевых препаратов, таких как метотрексат, доксорубин, винкристин, винбластин, актиномицин, L-аспарагиназа, противогрибкового препарата амфотерицин В, ряда пептидов, полиеновых антибиотиков, противовоспалительных кортикостероидных препаратов - кортизона, гидрокортизона, дексаметазона; бычьего инсулина и некоторых других препаратов. Активные разработки липосомальных ЛС проводят исследовательские центры крупных фармацевтических компаний, таких как GlaxoWellcome (Великобритания), Tanabe Seiyaku Co. Ltd. (Япония), Sandoz AG (Novartis, Швейцария). Токсикологические испытания аэрозольных форм бронхорасширяющих средств на основе липосом проводит американская фирма Cooper Biomedical. По прогнозам американских экономистов, около половины приведенных в таблице липосомальных препаратов будут введены на рынок через 3-5 лет. Ведущее положение в исследованиях и разработках липосомальных форм введения лекарственных средств занимают три американские компании - The Liposome Company (TLC), Liposome Technology Inc. (LTI), Vestar. По результатам исследований, представленным на 14-й конференции по липосомам, состоявшейся в Принстоне (США), липосомальные формы лекарственных средств будут в ближайшее время иметь большое значение в терапии различных заболеваний. При инкапсулировании лекарственных средств в липосомы значительно снижаются их побочное действие и доза по сравнению с неинкапсулированными препаратами.

Весьма перспективными признаны инкапсулированные в липосомы формы лекарственных средств (разработанные фирмой TLC), предназначенных для лечения офтальмологических заболеваний, в частности пилокарпина и кромолина, а также препараты для лечения инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, у больных СПИДом. Фирма уже получила разрешение на проведение клинического изучения двух таких препаратов. Липосомальные формы лекарственных веществ в качестве адъювантов могут усиливать иммунный ответ на вакцину, в частности, на противомаларийную. Специалисты Walter Red Army Institute совместно с фирмой SmithKline Beecham (США) разра-

бывают лекарственные средства для повышения титра антител, который сохранялся бы в организме в течение длительного периода. Было установлено, что неиммуногенные или незначительно иммуногенные антигены повышают иммунный ответ организма при совместном введении в липосомальной форме в сочетании с белком А в качестве адъюванта. Фирма намеревается подать заявку на клиническое изучение данной липосомальной формы препарата.

Таким образом, очевиден интерес исследователей разных стран к использованию липосом для целенаправленной доставки лекарственных средств. Для дальнейшего прогресса в области направленной доставки лекарственных средств с помощью липосомальных носителей необходимо проведение более детальных фундаментальных исследований физиологических и биохимических процессов, возникающих при введении этих носителей в организм. Кроме того, широкое применение липосом в настоящее время сдерживается их химической неустойчивостью и недостаточной стабильностью в кровотоке, недостаточной чистотой используемых для их получения природных фосфолипидов, а также высокой стоимостью липосомальных форм введения лекарственных средств. В настоящее время проводятся исследования по продлению времени существования липосомальных носителей и повышению однородности их состава. Суммируя вышесказанное, можно заключить, что липосомы являются весьма перспективными носителями для целенаправленной доставки лекарственных средств, т.к. малотоксичны и способны к биодegradации.

Удачными оказались и другие попытки использования экзогенных носителей - полимерных макромолекул [3]: антибиотики инкубировали в коллоидной среде (полиглюкин, реополиглюкин) при комнатной температуре в течение 30 мин и затем переливали внутривенно капельно. Однако, макробиополимеры имеют ряд существенных недостатков. Один из них в том, что купферовские клетки избирательно поглощают их и переполняются ими, что в свою очередь приводит к блокаде ретикулоэндотелиальной системы, препятствует доставке антибиотика к очагу воспаления. На этом фоне создаются благоприятные условия для активации условно патогенной кишечной флоры и поступления инфекции из кишечника в кровь пациента - развивается приобретенный декстрановый тезауризмоз [4].

Другим направлением, сформировавшимся в результате исследования возможности транспортировки лекарственных средств к очагу повреждения, является разработка методов, основанных на использовании клеточных носителей, полученных из форменных элементов крови, не покрытых соответствующими антителами к органу мишени. Такими клетками являются аутологичные или донорские эритроциты, тромбоциты и лейкоциты.

[5] считают, что их органоспецифичность, будет определяться в первую очередь следующими свойствами: способностью лейкоцитов мигрировать в очаг воспаления, эритроцитов - фиксироваться эритрофагоцитирующими клетками, (в основном пе-

чени и селезенки), тромбоцитов - адгезировать на поврежденных участках интимы сосуда.

Первым этапом реализации направленного транспорта лекарственных средств на аутоклетках крови было применение так называемых "теней эритроцитов", получаемых при помощи гипотонического гемолиза. Впервые эта методика была описана [6] и реализована [7]. Авторы сообщают, что внутримышечное введение аминокликозидных антибиотиков (гентамицина и амикацина) оказывает иммуносупрессивное действие на организм здоровых животных, в то время как антибиотики, заключенные в тени эритроцитов, наоборот, усиливают развитие иммунного ответа [8]. Формирование иммунного ответа в результате применения у пациентов с очагами неспецифического воспаления плазмафереза с экстракорпоральной инкубацией эритроцитарной массы с антибактериальными препаратами изучали также [9],[10]. Они описывают отсутствие иммуносупрессии после курса антибактериальной терапии при помощи аутоэритроцитов и отмечают ее высокую эффективность.

Важным аспектом в изучении проблемы направленного транспорта антибиотика на эритроцитах являлось изучение фармакокинетики лекарственного вещества по окончании экстракорпоральной операции: наличие антибактериального препарата в сыворотке крови и последующее выведение его с мочой. [11] изучали фармакокинетику канамицина при направленном транспорте в печень в тенях эритроцитов у животных с экспериментальным острым холециститом и отметили высокую эффективность антибактериальной терапии. Интересным является факт отсутствия в сыворотке крови и моче животных антибиотиков, вводимых при помощи эритроцитарной массы. По-видимому, это свидетельствует о модификации мембраны эритроцита в ходе инкубации его с лекарственным препаратом или образовании обратимого комплекса "эритроцит-антибиотик", устойчивого к процессам десорбции.

Большие трудности в клинической практике возникают при проведении антибактериальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста. Сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность, недостаточность кровообращения, недостаточность ферментативной системы печени, распространенный атеросклероз) приводят к нарушению гемореологии, кумуляции и повышению токсичности антибактериальных препаратов. Поэтому [12] изучал возможности применения направленного транспорта антибиотиков в аутологичных эритроцитарных тенях в комплексном лечении больных острым холециститом старше шестидесяти лет. Он отметил высокую эффективность методики, но подчеркнул трудность ее реализации в широкой клинической практике.

Возможность транспорта различных лекарственных веществ с применением "теней эритроцитов" обсуждается в литературе в течение 10 лет. Несмотря на сложную технологию подготовки аутологичных эритроцитов при помощи гипотонического гемолиза, многие авторы отмечают высокую эффек-

тивность метода для гормонов, антигипоксантов, ингибиторов протеаз и др. качестве объекта транспорта. [13] описывает метод использования микро-везикул эритроцитов как новую транспортную форму даларгина в лечении острого панкреатита. [14] сообщают о положительном опыте транспорта экзогенного инсулина при помощи эритроцитарных носителей и рассматривают этот метод как средство пролонгирования действия инсулина в организме. [15] рассматривает возможности сорбции на эритроцитах глюкокортикоидных гормонов, тимических пептидов и других биологически активных веществ и использование этого феномена в иммунокоррекции. [16] описывают возможности эритроцитарных носителей антигипоксантов и ингибиторов протеолиза в комплексной терапии гепато-ренального синдрома. Таким образом, использование “эритроцитарных теней” с целью транспорта лекарственных средств различных классов является эффективным с точки зрения реализации клинического эффекта относительно других путей введения. Однако, широкому применению данного метода в клинике препятствуют технические трудности его воспроизведения.

Другим направлением в развитии технологий направленного транспорта лекарств является использование аутоцитозвеси, полученной в результате цитафереза, которую инкубируют с лекарственными веществами при различных условиях. Однако, остается неясным, какие именно клетки участвуют в реализации фиксации и транспорта лекарственных средств. [17] описывают применение метода реинфузии клеточной массы крови с реланиумом при лечении эпилепсии у детей, отмечая общую позитивную модель введения препарата на клеточной массе детям с эпилептическими пароксизмами. Антисекреторное действие кваматела при различных путях его введения (внутривенный, при помощи таблетированных препаратов и на аутологичной цитозвеси) было изучено [18]. Авторы производили суточное мониторирование интрагастрального pH у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и сравнивали эффективность антисекреторного действия кваматела при различных способах введения. Авторы отмечают большую эффективность методики экстракорпоральной обработки цитозвеси квамателом относительно внутривенного и перорального пути введения.

Следующим этапом в изучении направленного транспорта является использование тромбоцитов в качестве контейнеров-переносчиков лекарственных средств. Данный выбор основывался на органе-мишени, к которому кровяные пластинки обладают повышенной тропностью: эндотелий, поврежденный в результате распространенного атеросклероза. [20] предлагают для терапии облитерирующих заболеваний нижних конечностей с высоким адгезивно-агрегационным состоянием тромбоцитов и лейкоцитов метод экстракорпоральной тромболейкомодификации в сочетании с плазмаферезом. Экстракорпоральная тромболейкомодификация проводилась методом цитафереза с последующей супрессией

тромбоцитарно-лейкоцитарного слоя кортикостероидами, антагонистами кальция, ингибиторами тромбосантитетазы и фосфодиэстеразы, а эксфузируемая эритроцитарная масса обрабатывалась раствором трентала. В результате применения данной методики удалось снизить активность липопероксидации, уровень ферментемии, напряжения pCO_2 в ишемизированной ткани, агрегацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, повысить антиоксидантную защиту. Однако, данная методика предусматривает действие многокомпонентной системы: несколько лекарственных препаратов разнонаправленного действия, плазмаферез, отсутствие отделения тромбоцитарной массы от лейкоцитов, что определялось техническим обеспечением экстракорпоральных операций. В силу этих обстоятельств, при несомненном положительном клиническом эффекте трудно выделить конкретный механизм его достижения. [19] сообщает об успешном применении сочетания плазмафереза с экстракорпоральной обработкой аутоцитозвеси Т-активином в предоперационной подготовке больных облитерирующим атеросклерозом для коррекции иммунологических расстройств и профилактики послеоперационных осложнений, однако, автор не называет данную процедуру направленным транспортом лекарственного вещества и объект воздействия Т-активина не уточняет. Хотя наиболее вероятным объектом их воздействия являлись лейкоциты.

Идея транспорта антибактериальных химиопрепаратов непосредственно к очагу инфекции была высказана [21], которые впервые использовали для этих целей лейкоциты. Авторы считают, что в качестве носителей наиболее обосновано использование клеток белой крови, учитывая их способность быстро накапливаться в области очага острого воспаления. Однако при этом возникает задача создания комплекса “препарат – носитель”, обеспечивающего связывание антибиотиков клетками. В качестве варианта включения антибиотиков в лейкоциты и другие клетки крови для дальнейшей доставки их в очаг воспаления авторами предложено использование цитафереза. При этом доказано, что антибиотики поступают в очаг воспаления и концентрируются там в большей степени, чем при внутривенном пути введения.

В Карагандинской государственной медицинской академии был разработан метод направленного транспорта антибиотиков малыми объемами крови. [22], который предусматривал снижение неблагоприятной нагрузки на больного вследствие одномоментного забора меньших объемов крови и показал целесообразность его применения у пациентов с острыми неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и плевры. Однако, остается неясным вопрос о возможностях методики направленного транспорта антибиотиков у пациентов с очагами неспецифического воспаления иной локализации, не изучен механизм влияния условий инкубации аутолейкоцитов. Имеются данные об использовании донорских лейкоцитосодержащих сред с целью осуществления направленного транспорта антибактери-

альных химиопрепаратов в лечении пациентов с панкреонекрозом [23]. Однако, донорская цитовзвесь обладает всеми отрицательными свойствами аллогенного трансплантата и имеет строгие показания к применению.

Таким образом, использование различных методов направленного транспорта лекарственных веществ является наиболее перспективным для ши-

рокой клинической практики ввиду быстрого достижения клинических результатов, простоты исполнения, невысокой себестоимости проводимых процедур. Кроме того, косвенно решается вопрос о безопасности приема некоторых лекарственных средств, и таким образом показано новое направление в обеспечении национальной безопасности в области медицины.

Литература

- 1) Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Торчилин В.П. Направленный транспорт лекарств: проблемы и перспективы // Журн. Всесоюз. хим. общества им. Д.И.Менделеева. - 1987.- № 5. - С.485-487.
- 2) Торчилин, В.П., Клибанов А.Л., "Липосомы как средства направленного транспорта лекарств", Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева, 1987, Т 32 № 5 с 502 - 513
- 3) Рингсдорф Г., Шмидт Б. "Системы полимерных носителей лекарств", Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева, 1987, Т. 32 № 5 с 487-501
- 4) Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Лыткин М.И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений (руководство). - СПб.: Спец Лит, 2000. - 575 с
- 5) Генинг Т.П., Колкер И.И., Жумадилов Ж.Ш. Использование форменных элементов крови для направленной доставки химиотерапевтических и диагностических препаратов в очаг поражения // Антибиотики и химиотерапия. - 1988.- № 11.- С.867-871.
- 6) Самохин Г.П., Долисадский С.П. "Направленный транспорт лекарств с помощью эритроцитов", Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева, 1987, Т 32 № 5 с 527 - 533
- 7) Сипливая Л.Е., Ласкова И.Л., Шевцова Е.М., Костебелов Н.В., Шульга Т.А., Рудская В.И. Иммуномодулирующая активность некоторых аминокликозидов, введенных в эритроцитарных носителях // Тр.4-го Рос. нац. конгресса "Человек и лекарство" - 2000 г
- 8) Конопля А.И., Хмелевской В.И., Хмелевская И.Г. Иммунотропное действие фторхинолонов, адсорбированных на мембранах эритроцитов и включенных в эритроцитарную строю // Морфогенез и регенерация. Сб. научных трудов, посвященный 80-летию со дня рождения проф. Давида Ароновича Сигалевича. - Курск, КГМУ - 1999.
- 9) Шевцова О.М., Денисова О.И. Применение плазмафереза в сочетании с экстракорпоральной инкубацией эритроцитарной массы с антибактериальными препаратами // Тр. 9-ой конференции Московского общества гематофереза. - М. 2001.
- 10) Кирдей Е.Г., Белохвостикова Т.С., Дмитриева Л.А., Чеглякова В.В. и др. Экстракорпоральная иммунокоррекция в лечении хронического остеомиелита // Сибирский мед. журн. - 2001. № 3. - С. 39-43.
- 11) Жумадилов Ж.Ш., Макаренко Р.В. Особенности включения некоторых антибиотиков в эритроцитарные тени - систему целенаправленной доставки химиотерапевтических препаратов // Антибиотики и химиотерапия. - 1990.- №11. - С.54-56.
- 12) Тайгулов Е.А. Направленный транспорт антибиотиков в аутологичных эритроцитарных тенях в комплексном лечении больных острым холециститом пожилого и старческого возраста: Автореф. дисс. : канд. мед. наук. - Алма-Ата 1991.- 16 с.

- 13) Карташова А.Ф. Микровезикулы эритроцитов как новая транспортная форма даларгина в лечении острого панкреатита // Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Москва. 1994. Кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии и хирургической флебологии (зав. - акад. РАН и РАМН, проф. Савельев В.С.) РГМУ, Москва Ж. Инфекции и антимикробная терапия № 1 том 2 2000 год стр 6 - 13
- 14) Генинг Т.П., Чебан Н.М. Клиренс экзогенного инсулина из эритроцитарных носителей в условиях нормогликемии // 5-й Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Тезисы докладов - М. - 1998. - С. 556.
- 15) Дмитриева Л.А. Закономерности сорбции на эритроцитах глюкокортикоидных гормонов и тимических пептидов и использование этого феномена в иммунокоррекции // автореф. дисс. : канд. мед. наук. - Иркутск.1996.
- 16) Левин И.Г., Фадеев Б.М., Камалов Е.Х. Эритроцитарные носители антигипоксантов и ингибиторов протеолиза в комплексной терапии гепато-рениального синдрома // Тезисы докладов 6-го Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. - М. - 7-10 октября 1998.
- 17) Смирнова Л.В., Шмидт И.Р., Власов С.В. Применение метода реинфузии клеточной массы крови с реланиумом при лечении эпилепсии у детей // Эфферентная терапия. - 2000. - Т. 6, № 4. - С. 27-30.
- 18) Чернов Ю.Н., Батищева Г.А., Алехин С.М., Зорина М.С. Суточное мониторирование интрагастрального pH у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и сравнительная эффективность антисекреторного действия кваматела при различных способах введения // Доказательная медицина. Сб. докладов региональной научно-практической конференции. - Воронеж. Январь 2000.
- 19) Елизарьев А.Ю. Эфферентная терапия в предоперационной подготовке больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Автореф. дисс. : канд. мед. наук. - Барнаул. 1993.
- 20) Шабалин В.А., Капралов И.А., Абляев Э.В. Экстракорпоральная тромболойкомодификация в комплексной терапии облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей // Тезисы докладов 6-го Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. - М. - 7-10 октября 1998.
- 21) Лохвицкий С.В., Кивман Г.Я., Гуляев А.Е., Пьянов С.Г., Губенко Л.В., Зубцов В.Н. Способ лечения хирургической инфекции. АС SU 1805390 А1.
- 22) Шевцов Д.А. Направленный транспорт антибиотиков в лечении острых неспецифических воспалительных заболеваний лёгких и плевры: Автореф. дисс. : канд. мед. наук. - Караганда 1996. - 22 с.
- 23) Гордеев М.С., Тарабарин В.И. "Опыт лечения больных панкреонекрозом с применением метода экстракорпоральной антибиотикотерапии". IX всероссийский съезд хирургов, Волгоград, 2- - 22 сент 2000 г, сборник трудов, с 29 - 30.

Атопиялық және инфекциялық аурулар арасындағы байланыс

О.А. Митковская

Қазақстан медицина институты, Қалалық аллергия орталығы, Алматы
УДК 616.2 – 022.1 : 616.94 – 022.7 (574)

Коррелятивная связь аллергического воспаления и инфекционного процесса далеко не однозначны. В течение ряда лет изучали взаимное влияние между инфекционным заболеванием у больных туберкулезом, инфекционным гепатитом, другими инфекциями и развитием в последующие годы аллергического

Correlative connection of allergic inflammation and infectious process far not synonymous. During some years they were examining inter effect among infectious diseases in patients with tuberculosis, infectious hepatitis, others and development in the

Кіріспе

Аллергиялық аурулардың таралуы және бұл патологияның өсуі соңғы онжылдықтарда көптеген елдерде, соның ішінде Қазақстанда да байқалып отыр. Әсіресе атопиялық ауруларға шалдыққан науқастар саны тез өсуде. Қазақстанның 800 мыңнан астам тұрғыны әр түрлі аллергиялармен ауырады. Сырқат адамның белсенді, жас кезінде басталады да көбінде мүгедектікке немесе тіпті өлімге душар етеді. Алматы студенттері арасындағы тексерілген әр 1000 адамның 165-інде түрлі клиникалық көріністер анықталды. Бүкіл әлемде аллергиядан зардап шегетін науқастар саны жыл сайын екі есе өсіп отырады. Қазақстан Денсаулық сақтау министрлігінің ұзақ мерзімге жасаған болжамы бойынша, 2010 жылға қарай Қазақстан халқының 50% -ына жуығы иүрлі аллергиялармен сырқаттанатын болады. Басқа елдердегі жағдай да осыған ұқсас. Германияда балалардағы аллергиялық аурулар барлық патологиялармен 30% ын құрады. АҚШ та қолқа демікпесіне шалдыққандар саны 8% ға жетті. АҚШ мектептерінің оқушылары аллергиялық аурулардың асқыну себебінен сабақтың 25% на дейін қалады. Швейцарияда халықтың алтыдан бір бөлігі аллергиялық ринитпен науқастанады. Данияда соңғы 10 жыл ішінде аллергодерматоздармен ауыратын науқастар саны үш есе өсіп, популяцияның 10% ын құрады. Сонымен, аллергоздар жөніндегі эпидемиологиялық зерттеулер әр түрлі елдерде шамамен бірдей

Антигендік ынталандырудың әсерінен иммундық жүйе тарапынан болатын, кейін гиперактивтілік дамиды өзгерістер аллергиялық қабыну деп саналады. Атопия – адам тұқым қуалау жолымен шалдығатын аллергиялық аурулардың бөлігі. Бұл жағдайда шапшаң түрдегі аса күшті сезімталдық дамиды, олігЕ шоғырлануының жоғарылауымен қатар жүреді және соған байланысты болады, клиникалық тұрғыда мұрын (ринит), көз (конъюнктивит), қолқа шырышты қабатының (қолқа демікпесі) және терінің (дерматит), кейде басқа ағзалардың аллергиялық қабынуынан көрініс табады

Қауіп факторлары Т-хелперлік-2 жауаптың басымдығымен және «Е» класы иммуноглобулиндердің, әсіресе жасөспірім және бала жасында, қарқынды өндірілуімен иммундық жүйенің сайма-сай емес реакциясынан көрініс табады. іgЕ алғаш рет 0966 жылы сипатталған, оның көтерілуі атопиясы бар науқастарда байқалған. «Е» класы антиденелері аллергиялық аурулардың патогенетикалық факторы ретінде қарастырылады, олардың негізінде анафилаксия немесе аллергенге деген шапшаң дамидының жоғары сезімталдық жатады. іgЕ аталған іg рецепторларға тән жасушалар мембранасында тұрақтайды.

воспаления при поллинозе (ринит, бронхиальная астма, дерматит). Проведены клинические и эпидемиологические исследования с применением двухэтапного метода. Установлена обратная коррелятивная связь между бактериальными инфекциями, туберкулезом и атопическими заболеваниями.

following years of allergic inflammation when pollen fever (rhinitis, bronchial allergy, dermatitis). Clinical and epidemiologic researches with appliance of two-staged method are made.

Жалпы іgЕ шоғырлануының жоғарылауы күл, көкжөтел, тырысқақ секілді инфекциялар кезінде де байқалған, кейбір авторлар іgЕ тобы антиденелерінің өндірілуі инфекциялық аурулар кезінде кең тараған феномен деп санайды [4, 21, 27]. Соңғы жылдары туберкулезбен ауыратын науқастарда антигенспецификалық іgЕ болатындығы туралы жұмыстар пайда болды. Дұрыс емнен кейін науқастарда олардың деңгейі анық төмендеген. Және де қандағы іgЕ деңгейі туберкулинге баяу түрдегі жоғары сезімталдықтың айқындығымен өзара байланысты [12, 18, 35]. өтіп кеткен инфекциялық процестен кейін көкбауырда іgЕ түзетін жасушалар саны жоғарылайды. Бұдан басқа көзқарас та сипатталған. Грипппен ауырған 153 науқаста ұрықта іgЕ өндірілуіне жүкті әйелдердегі респираторлық вирустардың әсері зерттелді. Грипппен ауыратындар және сау аналар тобы арасында анық айырмашылық анықталған жоқ

Демек «Е» тобы иммуноглобулиндері тек атопиялық (аллергиялық) аурулардың маркері ғана емес, сонымен бірге олар әр түрлі инфекциялар кезінде белгілі рөл атқарады. Бұл дерек инфекцияның атопиямен өзара әсері арасында немесе керісінше көпір орнатады. Бұл екі патологияның ықтимал синергизмі немесе антогонизмі туралы мәселе арнайы әдебиетте бірнеше жылдар бойы талқылануда.

Проблеманың өзектілігін ескере отырып, ЕААСІ Президиумы 2001 жылы Микробтық өнімдердің – бактерия, пробиотиктер, микобактериялар, липополисахаридтер сығандыларының аллергияның дамуына әсерін зерттеу жөніндегі бағдарлама құрды. Әрбір мәселе бойынша ЕААСІ ғалымдарының секциясы жұмыс жасады. Көптеген зерттеулер бактериялық аллергендермен емдеудің демікпе ағымын жақсартатындығын көрсетті. Патогенді емес микобактериялардың атопияның дамуын тежейтіні анықталды. Инфекциялардың, әсіресе вирустардың, атопиялық ауруларға әсері жөнінде бір-біріне қарама-қайшы мәліметтер алынды. Риновирустар риноэмия шақырып қанға ене алады және жіті демікпе ұстамасының дамуына байланысты иммунитетке жүйелі түрде кері әсер ете алады.

Авторлардың үлкен тобы ерте вирустық (синцитиальды) инфекцияның атопиялық аллергияның дамуына әсерін зерттеді. Вирустық инфекция бронхиттер мен бронхиттен кейінгі сырылдарды тудырады, бірақ оның аллергиялық сенсбилизациядағы рөлі әлі дәлелденген жоқ. Ерте жаста вирустық инфекциямен сырқаттанған балаларда ересектеу жаста атопиялық аллергендермен теріге жасалған сынамалар сирек жағдайларда ғана оң болып шықты. Қызылша және А вирусты гепатитімен ауырған балалар

арасында атопиялық аллергендермен теріге жасалған сынама-ларда оң нәтиже өте сирек. BCG вакцинасына туберкулиндік жауап және атопиялық патология арасында өзара кері қатынас анықталды

Бірқатар жұмыстар ерте жаста вакцинация жасаудың ересектеу кезде аллергиялық атопиялық аурулардың дамуына тигізетін әсеріне арналды. Швецияда BCG вакцинациясын алған иммигранттар мен егілмеген тұрғындардың патологияларын салыстырғанда бұлардың алғашқыларында атопиялық аурулар үш есе сирек болып шықты. Жапонияда BCG вакцинациясы атопия мен қолқа демікпесін төмендетті, ал Англияда бұндай байланыс анықталған жоқ. Жануарларға жасалған тәжірибелерде BCG вакцинациясын тамыр ішіне және мұрын ішіне егу гамма-интерферон түзілуін күшейтті және Th-2 лимфоциттер тобын, сондай-ақ онымен байланысты белгілерді: эозинофилияны, IL-4 және IL-5 экспрессиясын ынталандыруды төжеді. Гвинея-Биссау негрлерінде BCG вакцинациясы прик-сауалнамалар мәліметтері бойынша сенсублизацияны және атопиялық ауруларды төмендетті

Микобактериялар қоршаған ортада барлық жерде бар және 80-нен астам түрі бар (топырақ пен суда). Олардың кейбірі BCG секілді адам иммунитетін ынталандыруға қолданылады, бірақ атопияны емдеуге емес. Патогенді емес микобактериялар атопиялық аурулардың алдын алу және емдеу үшін ұсынылды. Микобактериялардың Th-2 цитокиндердің түзілуін төмендететіндігі, адам қаны сарысуында көкбауыр жасушаларымен IL-4 және IL-5 түзілуін азайтатындығы, Th-1 жауапқа және атопияның алдын алуға көмектесетіндігі дәлелденді. Балаларға сапрофитті микобактерияларды тағайындау атопияның алдын алуға мүмкіндік береді. Микобактериялардың сапрофитті штамдарының аллергиялық ауруларды емдеу кезіндегі әсері туралы қарама-қайшы оң да, теріс те мәліметтер бар.

Материалдар мен әдістер

Экспедиция мүшелері тыныс алу ағзаларының аллергиялық ауруларын анықтау үшін Қарағанды және Семей облыстарының үш аймағы тұрғындарын зерттеді. Нақтама-лудың жалпыға ортақ әдістері қолданылды: сырқатнама, клиникалық-зертханалық және аллергологиялық әдістер. Бруцеллезге қарсы егудің әсері сарапталды. 2000-2001 жылдары біз Алматы қаласының әр түрлі аудандары тұрғындарын тексеру жолымен тыныс алу ағзалары аллергиялық ауруларының таралуын зерттедік. Қалалық аллергия орталығында 9008 амбулаториялық карталар талданды. Патология жиілігіне әсер ететін қауіп факторлары анықталды – қаланың әр түрлі аудандарындағы сыртқы ортаның ластану деңгейі және басқа факторлар. Алматы ауруханаларындағы сырқатнамалардың көшірмесі алынып, талданды. №1 қалалық аурухананың аллергия бөлімінде 1997 жылдан 2002 жылға дейін – 6419 науқас, №7 қалалық клиникалық аурухананың балалар бөлімінде 2001-2002 жылдарда 1930 науқас, №1 қалалық клиникалық аурухананың терапия бөлімінде 1999-2002 жылдарда 3470 науқас, №1 қалалық клиникалық аурухананың ревмотология бөлімінде 2001-2002 жылдарда 1197 науқас ежелден. 6 жыл ішінде барлығы 14689 сырқатнама сарапталып, бағаланды.

Бұл жұмыстың мақсаты – түрлі инфекциялардың және профилактикалық егулердің атопиялық аллергиялық аурулардың дамуына және өсуіне әсерін зерттеу. Бұл мәселе әдебиетте осы күнге дейін әр түрлі түсіндіріледі.

Қорытындылар және оларды талқылау

Алматы қаласында аллергоздармен аурушаңдықты біз науқастардың 1997-2001 жылдарда қалалық аллергия орталығында қаралуы бойынша зерттедік. Аллергоздары бар 9008 науқастың амбулаторлық карталары талданды. Ауру-

лардың шынайы саны Аллергия орталығында қаралғандардан 8 есе асып түсетіндігі анықталды.

Амбулаториялық сырқатнамаларды талдау мынаны анықтады: әйелдер бірнеше есе көп (55%), 21 жастан 66 жасқа дейінгілер 66 %, науқастардың 71%-да (631) аллергоздардың атопиялық генезі анықталды, респираторлық аллергия кезінде қатар жүретін аурулар ішінде ең жиі кездесетіні тағамға деген аллергия (21%) және дәрі-дәрмекке аллергия (27%). Мамандығы бойынша: қызметкерлер – 35%, оқушылар – 27%, жұмысшылар – 9%, жұмыссыздар, мүгедектер, зейнеткерлер – 31%.

Поллиоз 3627 науқаста (41%) нақтамаланды. Шоғырлануы жөнінен поллиозы бар науқастар былайша бөлінді: риноконъюнктивит – 2327 (63%), ринит + дерматит + қолқа демікпесі (5%). Демек, ринит науқастардың 100% - да дерлік, қолқа демікпесі - 18%-да, дерматит - 24%-да анықталды. Қалада поллиозбен аурушаңдық 1000 тұрғынға шаққанда 38-ден 77 науқасқа дейін ауытқыды. Ол сыртқы ортаның ластану деңгейіне анық байланысты болды. Қатты ластанған аудандарда – 1000 тұрғынға шаққанда 70, одан гөрі таза аудандарда – 40. Алматы қаласы тұрғындарының санын ескере отырып, бұндағы поллиозға шалдыққан адамдар саны орташа

есеппен 55000-ға тең, бұл 4-8 %-ды құрайды. Жоғарғы тыныс жолдары патологиясы басым. Сонымен, Алматы қаласында атопиялық-аллергиялық патологиямен аурушаңдық сипаты мынадай көрсеткіштермен сипатталады: қаланың әр түрлі аудандарындағы науқастар барлық популяцияның 4-тен 8%-ға дейінгі бөлігін құрайды, әйелдер біршама көбірек, науқастар арасында жастар көп, көбіне ой еңбегімен шұғылданатындар ауырады, шоғырлануы жөнінен ринит бірінші орында. Сырқаттар саны жыл сайын өсуде және әрбір 10 жыл сайын екі есеге артады. Аурулардың шынайы санымен салыстырғанда емдеу мекемелерінде емделетіндер саны едәуір төмен.

Қазақстанда аллергиялық аурулардың таралуын және өсуін зерттеу мынаны анықтады: аурулардың жалпы құрылымында респираторлық аллергоздар басым, бұл патология жыл сайын өсуде. Аурушаңдықтың өсуіне мыналардың әсері байқалды: аталған аймақтағы өсімдіктер сипа-

1-кесте. Алматы қалалық №1 клиникалық ауруханадағы аллергиялық аурулар (ересектер және балалар бөлімі)

Ересек тұрғындар (1997-2002 жж.) (n=6419) Жынысы	Қатар жүрген және бұрын болған аурулар				Атопиялар - нақтама	
	Нозология	ҚД	АД	СҚА	Сыртна-мадағы инфекциялар	Сыртна-мадағы мадаиф. жоқ
ер	Поллиоз	АР	ҚД	АД	Сыртна-мадағы инфекциялар	Сыртна-мадағы мадаиф. жоқ
3130	2084	671	2798	866	1208	5211
48,6%	32,5	10,5	43,6	13,5	18,8%	81,2%
				468	5193	80,9%
				740		
				11,5		
				7,3%		

Балалар бөлімі (2001-2002жж.) (n=1930)

Жынысы	Нозология				Сырқатнама бойынша тұқым қуалаушылық		Сырқатнама дағы А және В гепатиттері және басқалар		Атопиялар - нақтама Сырқатнамадағы инф.		Сырқатнамада ин. жоқ	
	ер	әйел	П-з	АР	ҚД	АД	РА	Байқалды	Байқалған жоқ	180	1750	90,7*
1050	880	447	190	618	199	476	325	171	9,0	9,3*	1750	90,7*
54,4	47,6	23,1	9,6	32,0	106	24,7	20,0	9,0				

Ескерту: АР – аллергиялық ринит, ҚД – қолқа демікпесі, АД – атопиялық дерматит, РА – респираторлық аллергоз, СҚА – созылмалы қабыну аурулары. Ересектер бөлімі бойынша: атопиялармен ауыру ұзақтығы – 6 жылдан 15 жылға дейін (56%-да), науқастардың орташа жасы – 25-тен 50 жасқа дейін (69%-да); р<0,002. Балалар бөлімі бойынша: %, орташа жас – 6-дан 10 жасқа дейін; ауыру ұзақтығы – 1 жылдан 4 жылға дейін; р<0,01.

ты, жергілікті жердің климаттық-географиялық ерекшеліктері, тамақтану сипаты, қанда С витаминінің болуы, бруцеллезге қарсы егу, аталған жерде тұру ұзақтығы. Қазақстанның шөлді аймақтарында, Ресейдің орталық аймақтарынан көшіп келгендер арасында аурушаңдық анық жоғары, ауылдық жерлермен салыстырғанда өнеркәсіптік қалаларда аурушаңдық екі есе көп, бұл ауаның полютанттармен ластануына байланысты.

Аллергоздары бар науқастардың Қазақстанның әр түрлі облыстарындағы аллергология кабинеттеріне келіп қаралуын талдау 1-кестеде көрсетілген. Респираторлық аллергоздар үнемі өсуде және 25 жыл ішінде аллергиялық ринит бойынша дәрігерге көріну жағдайлары жиіледі, оның ішіне поллинозға шалдыққандар 16 есе, қолқа демікпесімен ауыратындар 5,3 есе өскен. Егер бұл мәліметтерді 2004 жылға дейін экстраполяцияласақ, Қазақстанда бүгінгі күні дәрігерге көріну жағдайлары 1000 тұрғынға шаққанда орта есеппен аллергиялық ринит жөнінен – 12,5, ал қолқа демікпесі бойынша – 11,0.

1-кестеде №1 қалалық клиникалық аурухананың мамандандырылған аллергология бөлімінде болған науқастар сипаттамасы келтірілген. Бес жыл ішінде 6419 науқас емделген. Ең жиі кездесетін нозология поллиноздың (П-з) және қолқа демікпесінің (ҚД) асқынуы, сәйкесінше жалпы санының: 32,5% және 43,6%-ы. Респираторлық аллергоздар Қазақстан үшін аймақтық патология болып табылады. Толық клиникалық зерттеу қатар жүретін немесе патологияларды анықтауға мүмкіндік берді. Қатар жүретін немесе бұрын болған

дау №7 ҚКА-ның балалар аллергология бөлімінде де жүргізілді. Екі жыл ішінде стационарлық емді 1930 адам алды. Бұнда да дәл осындай заңдылық анықталды. Респираторлық аллергоз (П-з) және ҚД басым болды. Науқастардың 80%-да тектік бейімдік байқалған. 9%-ының сырқатнамасында жіті инфекциялар болған. Алайда науқастардың 90%-дан астамы тыныс алу ағзаларының инфекциялары бұрын болған жоқ деп жауап берді. Демек, мамандандырылған аллергология бөлімдерінде емделген 8349 стационарлық науқастың сырқатнамаларын талдау тыныс алу жолдарының бұрын болған инфекциялары жиі дамиды респираторлық аллергозға әсер етпейді деп есептеуге мүмкіндік береді.

2-кестеде туберкулез бөлімінде ем алған туберкулезі бар науқастардың атопиялық ауруларының талдауы көрсетілген. Науқастардың басым бөлігінде спецификалық үрдістің шоғырлануы көбіне өкпеде байқалған. Қатар жүрген патология ретінде тіркелген атопиялық аллергиялық реакциялар 19,3% жағдайда анықталған.

Дені сау адамдар мен түрлі патологиялары бар (инфекциялар, туберкулез, созылмалы қабыну сырқаттары) науқастардағы респираторлық аурулардың нәтижесін салыстырсақ, біз инфекциялар атопиялық қабынулардың өсуіне алып келмейді деп айта аламыз. Атопиялық қабынулар дені сау адамдарда жиірек кездеседі.

Талдау үшін бұрын Боткин ауруымен (А және В гепатиті) сырқаттанған науқастар жеке топқа бөлінді, олар 1997-2002 жылдар аралығында стационарлық бөлімдерде (терапия, ревматология, туберкулез бөлімдерінде) емделген. Бұндай науқастар саны 4345 болды. Олардың ішінде атопиялар 1578 (36,3%) науқаста анықталды, яғни басқа инфекциялық аурулар болған жағдайлардан екі есе жиі. Нозологиялар бойынша олардың саны аса ерекшеленбейді: поллиноз – 412, қолқа демікпесі – 376, дерматит – 418, ринит-372.

Қорытынды

Алматы, Семей және Қарағанды облыстары тұрғындарының үлкен тобын, сондай-ақ Алматы қ. Амбулаториялық және стационарлық аллергология бөлімдерінде емделген науқастарды клиникалық және эпидемиологиялық зерттеу қорытындыларын есептей келе, мынаны анықтадық. Қазақстанда респираторлық аллергиялық аурулармен ауыру деңгейі жоғары. Атопиялық аурулардың өсуіне ықпал ететін қауіп факторлары анықталды. Олардың бірі – көлік және кейбір өнеркәсіп кәсіпорындары бөлетін зиянды полютанттармен қалалар ауасының ластануы. Бұндай

2-кесте. Әуежай ауруханасының туберкулез бөліміне жатқызылған науқастардағы аллергиялық аурулар (1996-2002 жж.) (n=1197)

Жынысы	Туберкулез патологиясының түрі				Қатар жүрген аллергиялық аурулар					
	ер	әйел	Ошақтық	Плеврит	Инфильтрі	Фибр-каверн. және цирротик.	ҚД	АР	АД	поллиноз
714	483	127	78	613	379	43	98	19	87	247
59,6	40,4	10,6	6,5	51,3	31,6	3,5	8,7	1,4	7,1	20,7

өкпенің созылмалы қабыну сырқаттары (СҚС) санын келтірсек – пневмониялар, ларингиттер, сондай-ақ туберкулез (ТБЦ). Бұндай науқастар 18,8% болды. Осындай тал-

қорытындыны әлемнің көптеген елдері растайды. Алайда, атопиялық аурулардың жиілеуіне басқа да қауіп факторлары әсер етеді. Инфекциялар мен атопиялық аурулар арасындағы өзара байланыс туралы мәселе ең аз зерттелген және қатты пікірталас тудырады.

Бұрын болған инфекциялар мен вакцинациялардың атопияға әсері зерттеушілердің жұмыстарында кейде тіпті қарама-қайшы. Бірі инфекцияны атопияның ынталандырушысы деп санаса, екінші біреулер вакцинация мен инфекциялар – атопияға қарсы механизм деп дәлелдейді.

Бұрын іgE тобы антиденелері тек аллергиялық атопиялық аурулардың патогенетикалық факторы ретінде қарастырылды. Соңғы жылдары инфекциялық аурулар тек антигенспецификалық іgE ғана емес, қанда жалпы іgE жоғарылауы байқалды. Мәселен, іgE антиденелері мына науқастарда түзіледі және шоғырлануы ұлғаяды: гельминтоз, безгек, күл, менингит, кандидоз және т.б. инфекциялар. Сонымен бірге микобактериялар қоршаған ортада Th-1 лимфоциттерге күшті активтендіруші әсер етеді, гаммаинтерферонның өндірілуін ынталандырады, Th-2 лимфоциттер қызметін және олармен байланысты IL-4 және IL-5 бөлінуін тежейді, эозинофилияны және қандағы іgE мөлшерін төмендетеді. Сонымен, бактериялардың кейбір түрлері атопиялық үрдіс кезінде аллергиялық қабынуды тежейді, яғни атопия антагонистері болып табылады.

IgE антиденелер атопиялық аурулар мен кейбір инфекциялар кезінде эффекторлық жасушалар рецепторларымен байланыс үшін бәсекелестік күрес жүргізуі мүмкін. Бұл тұжырымдама тәжірибе жүзінде тексеруді талап етеді.

Ересектердің және балалардың аллергиялогия бөлімдерінде емделген стационарлық науқастарды талдау респираторлық аллергоздардың (қолқа демікпесі және поллиноз) айтарлықтай басым екендігін көрсетті. Сырқат тарихында инфекциялар болмаған науқастармен салыстырғанда тыныс алу ағзаларының қабынуы (бронхит-

тер, пневмониялар) болған науқастар саны ересектер арасында 4 есе және балалар арасында 10 есе кем.

Жекелеген нозологиялардың – атопиялық аурулардың (ринит, поллиноз, дерматит, қолқа демікпесі) бактериялық инфекциямен байланысын қарастырғанда дәл осындай үрдіс байқалды. Сырқатнамасында немесе тексеру сәтінде инфекция болмаған науқастар саны «таза» атопиктермен салыстырғанда төрт есе аз.

Терпиялық және ревматологиялық стационарларда атопиялық аурулардың бар-жоқтығын зерттеу өте маңызды болды. Жетекші сырқаттар түрлі ағзалардың жіті және созылмалы аурулары және құздама болды. Қатар жүретін аллергиялық аурулары бар науқастар саны 19,4%-лан артық емес.

Бұл көрсеткіштер дені сау адамдар арасында атопиялық патологияның таралуымен салыстырғанда төмен. Біз сондай-ақ туберкулез стационарында атопиялық аурулардың таралуын зерттедік. өкпе туберкулезі бар науқастар арасында атопиясы бар аурулар саны 20,7%-дан асқан жоқ.

Бұрын Боткин сырқатымен (А және В гепатиті) ауырған емделушілер арасында атопиялық ауруларды зерттеу кезінде жағдай басқаша болды. Терапия, Ревмотология және туберкулез бөлімдерімен (орта есеппен 19,5%) салыстырғанда олардың саны екі есе артық (36,3%). Вирус-тық инфекция атопиялық аурулардың дамуына ықпал етеді деген болжам жасауға болады.

Ауылтұрғындарын тексерген кезде атопиялық риниті бар науқастарға вакцинацияның әсерін тексердік. Олар екі топқа бөлінді: бруцеллезге қарсы егілгендер және егілмегендер (екі топта да дені сау адамдар). Егілгендер арасында атопиялық ринит екі есе жиі кездесті. Сонымен бірге ВСГ вакцинациясы атопияларды төмендеткен.

Демек, әр түрлі инфекциялар және аутоиммундық аурулар, сондай-ақ профилактикалық вакциналар атопиялық аурулардың дамуына әр түрлі әсер етеді, немесе аллергиялық қабынуды ынталандырады не тежейді.

10. Инсанов А.В., Фейзуллаева Н.А., «Гуморальный и клеточный иммунитет при менингитах различной этиологии». Проблемы туберкулеза №2: 21-23, 2000.

11. Кривицкая В.З., Александрова И.А. «Антивирусный іgE при респираторно-вирусной инфекции у больных бронхитом». Ж. Микробиологии №4: 56-61, 1998.

12. Литвинов В. И., Гергерт В.Я. «Иммунология туберкулеза: современное состояние проблемы» Рос. Вестник АМН №7: 8-11, 1997.

13. Мошкович В.С. «Аллергические заболевания верхних дыхательных путей в Казахстане». Дисс. Д-ра мед. Наук (М.) 450 с., 1973.

14. Сепиашвили Р.И. «Функциональная система иммунного гомеостаза». Аллергология и иммунология (4) №2: 5-14, 2003.

15. Сергеев А. Ю. «Иммунитет при кандидозе». Иммунология, аллергия, инфектология №1: 91-99, 1999.

16. Arkwright P.D., David T J "Intradermal administration of killed Mycobacterium atopic dermatitis" J Allergy Clin Immunol 107 531-534 2001

Әдебиет

1. Адо А.Д. «Общая аллергиялогия» (М.: Медицина), 1987.
2. Алексеев О.А., Сульдацев А.А. «Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки». Тер. Архив (70)II: 39-42, 1998.
3. Беклемишев Н.Д. «Т-хелпер –ключевая клетка прометазойного иммунитета и реакции аллергии немедленного типа». Иммунология 3: 4-8, 1995.
4. Беклемишев Н.Д., Мошкович В.С., Суходоева Г.С. «Иммунотерапия при аллергии к микробам» (Алматы.: Наука), 1980.
5. Бережная Н.М., Ялкупт С. И. «Биологическая роль иммуноглобулина Е» (Киев.: Наукова Думка), 1983.
6. Вершигора А.Е. «Осн. иммунологии» (Киев.: Выща школа), 1980.
7. Генис Д. Е. «Медицинская паразитология» (М.: Медицина), 1979.
8. Гущин И.О. «Немедленная аллергия клетки» (М.: Медицина), 1976.
9. Железничка Г. Ф. «Иммуноглобулин Е.: биологическая роль при инфекционных заболеваниях». Медицинская иммунология 4,4-5/: 515-530, 2002.

Лечение заболеваний костно-суставной системы: от радужных мифов к ежедневной реальности

Желябина О.В., Поддубная Н.Ю., Титаренко С.В., Турсунова А.Т., Шишкаева Д.С.
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, РКГИОВ, отделение терапии

В сознании многих врачей существует мнение о том, что заболевания костно-суставной системы ревматического происхождения в большинстве случаев имеют хороший прогноз и не приводят к смерти больных. Но под воздействием целой серии зарубежных работ формируется иной взгляд на проблему: болезни опорно-двигательного аппарата являются серьезной угрозой для образа жизни, благосостояния и собственно жизни больного.

Патология костно-мышечной системы занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения большинства европейских стран. Хроническая боль (основной симптомокомплекс) встречается более чем у $1/3$ населения; каждый 7-й пациент, обращающийся в поликлинику, жалуется на боли в опорно-двигательном аппарате. В 1931г. французский миссионер А. Швейдер писал: «...боль – более ужасный повелитель человечества, чем даже смерть непосредственно». Сегодня боль – серьезная и дорогостоящая проблема здравоохранения.

С 1990 по 2000 г. относительный показатель роста распространенности заболеваний костно-мышечной системы увеличился почти на 50%. Общие затраты на лечение заболеваний костно-мышечной системы выросли с 1988 по 1995 г. на 70,6%. Большую долю в стоимости лечения занимают затраты на лекарственные препараты и расходы, связанные с купированием их побочных эффектов и осложнений.

В США, приемом НПВП ежегодно обусловлено 107 тыс. госпитализаций и 16,5 тыс. летальных исходов. Стоимость лечения наиболее частой среди серьезных побочных эффектов – НПВП-гастропатии, обходится США более чем в 4 млрд. долларов США. Следует особо подчеркнуть отсутствие четкой связи между субъективными эффектами и эндоскопически выявляемыми осложнениями. У больных без субъективных проявлений язвенное поражение желудка при эндоскопии обнаруживается с такой же частотой (или даже чаще), чем у больных с клиническими проявлениями гастропатии.

Поскольку цель терапии при заболеваниях костно-мышечной системы – прежде всего облегчить боль и уменьшить воспаление, медикаментами первого ряда являются противовоспалительные и обезболивающие препараты. На фармацевтическом рынке в настоящее время находится около 30 НПВП, которые по химической структуре подразделяются на несколько групп. К сожалению, «химическая» классификация малополезна для прогнозирования

клинической эффективности и токсичности того или иного препарата. Поэтому экономическое значение выбора препарата для лечения исследуется во многих исследованиях.

Для лечения патологий опорно-двигательного аппарата препаратами первой линии являются НПВП, имеющие доказанную клиническую эффективность. Несмотря на большое разнообразие НПВС, все препараты этого класса обладают общими положительными и отрицательными свойствами. Это связано с универсальным молекулярным механизмом их фармакологической активности. Анализируя несколько крупных исследований по этой проблеме можно отметить, что побочные действия наблюдались у 25-50% больных. У 5% отмечалась аллергическая реакция в виде папулезной сыпи и зуда кожных покровов, чаще на фоне приема индометацина и пироксикама; это осложнение требовало отмены указанных препаратов и назначения десенсибилизирующих средств. У 4% больных (в основном на фоне приема индометацина) развивалась нефропатия, что проявлялось протеинурией, гематурией, цилиндрурией, снижением клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции; у $1/3$ выявлялась гиперазотемия и у $1/5$ был диагностирован интерстициальный нефрит, требующий отмены НПВС и лечения в нефрологическом отделении. У 0,5% пациентов при приеме ортофена и индометацина развивалась выраженная лейкопения вплоть до агранулоцитоза, что требовало отмены препаратов, назначения глюкокортикостероидов. У 20-36% отмечалось развитие артериальной гипертонии (отмена препарата и назначение антигипертензивной терапии); у 1% больных при приеме ортофена и пироксикама развивалось поражение печени с увеличением в крови уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы (но без увеличения печени), в связи с чем НПВС были отменены. У 3-6% больных отмечалась гастропатия с обнаружением при фиброгастроуденоскопии эрозий в антральном и пилорическом отделах желудка, при этом пациенты отмечали боли в эпигастральной области, изжогу, отрыжку; потребовалась отмена препарата. У 2% выявлялась язва желудка, что наряду с отменой препарата потребовало назначения блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, омепразола, алмагеля. У некоторых больных развивалось желудочное кровотечение, в связи с чем требовался перевод в хирургическое отделение и в отделение реанимации. У 0,2% пациентов констатированы перфорация язв и перитонит, больным требовалась операция. Наиболее часто гастропатии

развивались у пожилых людей, особенно у мужчин, имевших язвенный анамнез, принимавших два НПВС, а также НПВС в сочетании с глюкокортикоидными, злоупотреблявших алкоголем и табакокурением. Кроме того, факторами риска тяжелых гастропатий у пациентов, принимающих НПВП могут быть возраст > 65 лет, тяжелые сопутствующие патологии, прием антикоагулянтов.

При приеме НПВС необходимо помнить о взаимодействии препаратов. Имеются доказательства, что у больных артериальной гипертонией, в особенности у лиц пожилого возраста НПВП могут значительно ослаблять антигипертензивное действие ИАПФ, повышать риск развития гиперкалиемии (в связи со снижением ренина и альдостерона), ослаблять благоприятные гемодинамические эффекты ИАПФ у больных ХСН. Так же прием НПВС может сопровождаться антинатрийуретическим и вазоконстрикторным эффектом, нефротоксическим эффектом, ведущим к сокращению фильтруемого объема мочи и снижению сердечного выброса. Важно учитывать не только плохую совместимость НПВС с другими препаратами, но и токсическое действие на хрящевую ткань. Эти крайне нежелательные свойства особенно характерны для индометацина. В целом назначение индометацина, а также пироксикама, который наряду с сильной ингибцией ЦОГ-1 обладает очень длительным периодом полужизни следует максимально ограничить и использовать их с особой осторожностью под тщательным контролем. К наиболее безопасным относятся короткоживущие (быстро всасывающиеся и быстро элиминирующиеся) препараты, которые не аккумулируются при нарушении метаболических процессов у пожилых больных: производные пропионовой кислоты ибупрофен, кетопрофен, а также диклофенак. Необходимо иметь в виду, что альтернативные пути введения (парентеральный, ректальный) не предохраняют больных от вероятных побочных эффектов.

Установлено, что противовоспалительный и анальгетический эффекты НПВС определяются ингибцией ЦОГ-2, а наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – ингибцией ЦОГ-1. Это позволило разработать новый тип противовоспалительных препаратов – так называемых ингибиторов ЦОГ-2, которые столь же эффективно подавляют боль и воспаление, но реже вызывают побочные эффекты, по крайней мере в отношении ЖКТ. Считается, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 теоретически безопаснее. В настоящее время сердечно-сосудистые эффекты селективных ингибиторов ЦОГ-2 изучены недостаточно. Тем не менее, в литературе можно встретить отдельные сообщения об ослаблении антигипертензивного эффекта ИАПФ при совместном применении с ингибиторами ЦОГ-2. В настоящее время проводятся многолетние многоцентровые исследования по изучению сочетанного приема ИАПФ и НПВП, результаты которых будут иметь большое клиническое значение.

Исходя из теоретических предпосылок, можно так же утверждать, что сосудистые эффекты инги-

биторов ЦОГ-2 как бы противоположны действию ацетилсалициловой кислоты в низких дозах. Это может приводить к нарушению баланса PGI₂/TXA₂, что ведет к активации, адгезии и агрегации тромбоцитов, а следовательно к увеличению риска развития тромбозов.

До последнего времени в качестве анальгетика 1-го ряда при болях во многих странах рекомендовали использовать ацетаминофен (парацетамол). Эти рекомендации основывались на исследованиях, свидетельствующих о том, что ацетаминофен сходен по эффективности с НПВС (ибупрофен и напроксен), не вызывает гастроэнтерологических побочных эффектов и не оказывает негативного влияния на хрящ. Однако недавно было доказано, что препарат менее эффективен, чем НПВС, кроме того оказывает поражающее действие на ЖКТ и приводит к значительным нарушениям функции печени и почек. Высокий риск побочных эффектов наблюдается и на фоне лечения одним из наиболее мощных анальгетиков – кеторолаком, применение которого для купирования «ревматических» болей не желательно.

Так же в последние годы для лечения острых и хронических болей широко применяется синтетический анальгетик центрального действия – трамадол гидрохлорид, обладающий двойным механизмом действия (ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина). Чаще применяются при не-

Побочные эффекты	Частота, %
Желудочно-кишечные	Более 50
Субъективные проявления	5-50
Эрозии, язвы	15-80
Тяжелые осложнения (прободения, кровотечения)	2-4
Поражение кишечника (возможная причина анемии)	1-5
Поражение пищевода	Менее 1
Почечные (нарушение клубочковой фильтрации, повышение АД, сосочковый некроз, интерстициальный нефрит)	5-7
Сердечно-сосудистые (риск тромбозов, декомпенсация)	10-30
Неврологические (головные боли, асептический менингит)	1-5
Кожные (зуд, сыпь)	1-4
Гематологические (анемия, агранулоцитоз)	1-4
Гиперчувствительность (бронхиальная астма, крапивница, пневмонит)	Менее 1
ототоксичность	Менее 1
Бесплодие у женщин	Менее 1
Стоматит, сиаладенит, кардит, васкулит, панкреатит	Менее 1
бронхоспазм	Менее 1
Гепатотоксические (острый гепатит)	Менее 1

эффективности или непереносимости НПВС. Имеет не менее серьезные побочные эффекты, кроме того, к препарату развивается привыкание.

Таким образом, остается нерешенным вопрос о тактике ведения пациентов с очень высоким риском побочных эффектов: со стороны ЖКТ, у пожилых,

с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет).

До получения дополнительных данных о безопасности целесообразно:

- детально информировать пациентов о потенциальных побочных эффектах,
- с особой осторожностью назначать или избегать назначения препаратов пациентам, имеющим высокий риск осложнений,
- не превышать рекомендуемые дозы и длительность лечения,
- активно применять местно действующий препарат Долгит® крем, (производство компании «PRO.MED.C.S. Praha a.s.», Чехия).

Общие положения рационального лечения болевого и воспалительного синдромов при заболеваниях костно-мышечной системы:

1. Местно действующий препарат Долгит® крем оказывает достоверный анальгетический, противовоспалительный, обезболивающий эффекты без оказания системных побочных эффектов. Кроме того, совместный прием местнодействующего препарата Долгит® крем с НПВС позволяет снизить дозы НПВС, сократить длительность приема НПВС, что безусловно значительно снижает риск побочных эффектов. Так, в Великобритании подсчитано, что при сокращении количества назначений НПВП на 25%, снижении их средней дозы на 10% и выборе наименее токсичных препаратов можно ежегодно экономить 86 млн. фунтов стерлингов, а также уменьшить количество серьезных побочных эффектов с 500 до 189 без ущерба для качества жизни пациентов.

2. С учетом быстрого достижения равновесного связывания с альбумином увеличение дозы НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2) до уровня выше рекомендуемого приводит к нарастанию токсичности, но не повышает эффективность лечения. Сочетание с местной терапией, то есть с кремом Долгит® достоверно позволяет снизить дозы НПВС.

Список используемой литературы

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей под редакцией В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М. «Литерра», 2003.
2. Секреты ревматологии. Стерлинг Дж. В. М. Бином. 2001. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза. РМЖ, 11, 2003; 4 (176): 201-205.
3. Белоусов Ю.Б. От научных доказательств к качественной клинической практике. Фарматека 2004. 2 (81); 6-9.
4. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium medicum 2000; 2: 509-514.

3. Отсутствие связи выраженности клинических проявлений и их наличия у больного требуют от врача учитывать риск осложнений, проводить тщательный клинический, лабораторно-инструментальный мониторинг осложнений.

4. Любые НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должны применяться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями и патологией почек.

5. Индометацин и пироксикам ($T_{1/2}$ - 32 ч) можно применять только у пациентов без факторов риска развития побочных эффектов.

6. Некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) потенциально могут снижать антикоагулянтный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля. Эффективность добавления АСК для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений не доказана.

7. Необходимо иметь в виду, что альтернативные пути введения (парентеральный, ректальный) не предохраняют больных от вероятных побочных эффектов.

8. Немаловажен прием НПВС через 30-40 минут после еды (категорически запрещен прием натощак).

9. НПВС следует применять только в период усиления боли, нецелесообразен длительный или постоянный прием.

10. Применять в курсе лечения немедикаментозные методы: физиотерапия (можно совместно с местнодействующим препаратом – кремом Долгит®), лечебная физкультура, массаж (для повышения эффективности – совместно с кремом Долгит®).

11. Проводить обучение больного поведению во время обострения и вне его, формировать двигательные стереотипы, проводить коррекцию психологического статуса.

Перечисленные рекомендации по рациональному применению препаратов являются предварительными и требуют уточнений и дополнений. Тем не менее, их строгое соблюдение, несомненно, будет способствовать повышению эффективности и снижению токсичности лечения.

5. Маколкин В.И., Меньшиков И.В. Остеоартроз коленного сустава: современные проблемы и проблемы лечения. Тер. архив, 2005, 5, 83-86.
6. Pelletier J.-P. et al. Efficacy and safety of Diacerein in osteoarthritis of the knee. Arthr. and Rheum. 2000; 43 (10): 2339-2348.
7. Pavelka K. et al. Arthr. and Rheum. 2000; 43 (9 suppl.). 1908-2000.
8. Чичасова Н.В. Локальная терапия хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. РМЖ. 2001; 9 (7-8): 286-8.

Исследование трудоспособности и качества жизни больных раком ободочной кишки на амбулаторном этапе наблюдения

А.А.Хожжаев

УДК 616.348:616-006

Тік ішек рагімен ауыратын аурулардың өмір сапасын және еңбекке қабілеттілігін амбулаторлық жағдайда бақылап зерттеу. А.А.Қожаев

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақтың ұлттық медициналық университеті, Қалалық онкологиялық диспансер, Алматы қ.

Тік ішек рагімен ауыратын ауруларға алғашқы түбегейлі қалыпқа келтіру операциясы жасалғаннан кейінгі өмір сапасын және еңбекке қабілеттілігін амбулаторлық жағдайда бақылап зер-

The study of the working ability and quality of life of patients suffering from cancer of the colon at the ambulatory stage of observation. A.A.Khozhayev

The Kazakh national medicinal university after S.D.Asfendiyarov, Almaty, The oncological hospital of Almaty city

There on the basis of the results of studying the working ability and quality of life (QL) of patients suffering from cancer of the colon who have undergone the radical primary-restorative

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Городской онкологический диспансер г. Алматы,

В настоящее время концепция лечения злокачественных опухолей предъявляет серьёзные требования не только к онкологической эффективности проводимого лечения, но и к улучшению функциональных результатов, обуславливающих качество жизни (КЖ) пациентов [1, 2]. КЖ может быть основным или дополнительным критерием оценки эффективности лечения в зависимости от целей, задач и результатов протокола исследования [3, 4]. В онкологии же в частности, как отмечают руководители Межнационального центра исследования качества жизни А.А. Новик и Т.И. Ионова, КЖ является основным критерием оценки эффективности лечения, если не выявлены достоверные различия в выживаемости между сравниваемыми группами, и является основой для разработки реабилитационных программ для онкологических больных [5]. Следуя этим положениям, в хирургии колоректального рака проводится поиск новых методик, ориентированных на улучшение как онкологических, так и функциональных показателей лечения.

Целью

исследования явилось: изучение трудоспособности и КЖ больных раком ободочной кишки после традиционных и модифицированных первично-восстановительных радикальных операций.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование основано на комплексной оценке результатов лечения 211 пациентов раком

ттеу барысында, ішектің жиырылуысақ-талу қабілетін жоғалтпайтын әдісті қолдану аурудың өмірін жақсартып, тоқ ішегінің жинақтаушы антирефлюкстік функциясының жақсаруына, жасалған емдеу тәсілдерінің нәтижесін жоғалтпай аурулардың мүгедектік пайызын азайтып, «еңбек реабилитациясы» коэффициентін арттырып, жұмысқа жарамды адамдар санын көбейтеді.

operations it was stated that the use of the elaborated methods of the sphincter-preserving resections led to the improvement of the accumulative, anti-reflux function of the large intestine and the QL of the patients, and also without the worsening of the distant results of treatment it was possible to increase the coefficient of labour rehabilitation and increase the number of patients who returned back to labour activity.

ободочной кишки I-III стадий заболевания, находившихся на лечении в абдоминальном (с 1994 г. – торако-абдоминальное) отделении Городского онкологического диспансера г. Алматы, и подвергшиеся радикальным оперативным вмешательствам с одномоментным восстановлением целостности кишечной трубки в период с 1988 по 2007 г.г. Распределение больных по стадиям в группах было равномерным: I-II стадии – 39,0±4,9% в контрольной группе и 37,8±4,6% – в основной, III – 61,0±4,9% и 62,2±4,6% – соответственно (p>0,05). Соотношение мужчин и женщин в контрольной группе было 1:1,5, а в основной – 1:1,6. Распределение пациентов по виду оперативного вмешательства в основной и контрольной группах также было равномерным.

Разработаны серии первично-восстановительных операций при раке ободочной кишки (правосторонняя и левосторонняя гемиколэктомии, резекция поперечной ободочной и сигмовидной кишок) с сохранением функционально-активных зон (физиологических сфинктеров) при соблюдении онкологической адекватности резекции кишечной стенки и лимфоколлекторов. На момент постановки диагноза занимались трудовой деятельностью 54,0±5,0% в конт-рольной группе и 56,8±4,7% – в основной (p>0,05).

Оценка КЖ пациентов проводилась на основании разработанного согласно рекомендациям экспертов Межнационального центра исследования качества жизни, Членом которого я являюсь, опросника QLQCC (аналог созданного опросника QLQCR для исследования КЖ больных раком прямой кишки), включающего 30 вопросов и состоящего из 4 функциональных шкал – накопительная функция (НФ),

эвакуаторная функция (ЭФ), рефлексорная функция (РФ), антирефлюксная функция (АрФ), и шкалы общего КЖ (ОКЖ). Проведенная валидация (проверка психометрических свойств) показала, что опросники QLQCC и QLQCR являются надежным, валидным и чувствительным инструментом для оценки КЖ больных колоректальным раком, подвергшихся радикальным оперативным вмешательствам.

Одним из основных показателей, характеризующих эффективность реабилитационной программы, является коэффициент «трудовой реабилитации», который является суммарным показателем, включающим в себя долю лиц, вернувшихся к трудовой деятельности самостоятельно, долю работающих при наличии III группы инвалидности и долю лиц, получивших при первичном освидетельствовании I и II группы инвалидности и вернувшихся к труду [6].

Результаты и их обсуждение

При амбулаторном послеоперационном мониторинге функциональных результатов лечения установлено, что эвакуаторная функция в двух группах в послеоперационном периоде не страдала. В тоже время резервуарная и антирефлюксная функции ободочной кишки были различными. Так такие показатели накопительной функции как наличие в кале непереваренной пищи, частота и характер стула показали достоверные преимущества разработанных сфинктеросохраняющих резекций ободочной кишки над традиционными. Оптимальная частота стула (не более 1-2 раза в сутки) встречалась чаще в основной группе и оставила $65,4 \pm 4,7\%$ против $35,4 \pm 4,9\%$ - в контрольной, равно как частый стул (от 3 до 5, и более 5 раз в сутки), что негативно сказывалось на качестве жизни и социально-трудовом статусе пациентов, чаще имел место в контрольной группе ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что из 68 пациентов основной группы, у которых частота стула была не более 1-2 раза в сутки, 12 ($17,7 \pm 4,6\%$) отметили появление запоров до 1-2 суток, которые не требовали медикаментозной терапии. Показатели антирефлюксной функции толстой кишки после сфинктеросохраняющих резекций также имели преимущества, причем проявления внут-

рикишечных рефлюксов, характеризующихся болями в животе с гипертермией, потливостью, резкой слабостью, достоверно чаще встречались в контрольной группе.

При сравнительном анализе КЖ пациентов в точках обследования 3, 6 и 12 месяцев после операции констатировано достоверное преобладание числа респондентов, расценивших свое КЖ как «удовлетворительное» в основной группе, равно как в контрольной группе преобладали лица, которые были неудовлетворены своим КЖ после операции. Данное положение сохранялось на всех сроках наблюдения. При расчете коэффициента «трудовой реабилитации» установлено, что в контрольной группе он составил $45,8 \pm 7,2\%$, а в основной - $76,3 \pm 5,5\%$ ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения выявлено, что выполнение резекций ободочной кишки по разработанным способам не увеличивает частоту возникновения локо-регионарных рецидивов рака по отношению к группе пациентов, которым выполнялись традиционные операции: $12,5 \pm 3,4\%$ - в контрольной, $11,5 \pm 3,1\%$ - в основной группе ($p > 0,05$), и не ухудшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость больных, составив в контрольной группе $69,8 \pm 4,7\%$ и $71,2 \pm 4,4\%$ - в основной ($p > 0,05$).

Выводы

1. Оценка КЖ является надёжным, информативным и экономичным методом оценки здоровья больного на амбулаторном этапе исследования.
2. При мониторинге КЖ больных раком ободочной кишки установлено, что применение разработанных способов сфинктеросохраняющих резекций привело к нивелированию пострезекционного синдрома, позволило без ухудшения отдаленных результатов лечения улучшить накопительную, антирефлюксную функции толстой кишки и КЖ этих пациентов.
3. Сохранение физиологических сфинктеров при резекциях ободочной кишки по разработанным способам привело к повышению коэффициента «трудовой реабилитации», снижению инвалидизации трудоспособного населения и увеличению числа лиц, вернувшихся к трудовой деятельности.

Список литературы

1. Чиссов В.И. Хирургические технологии органосохраняющего лечения в онкологии // *Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ: Избранные лекции и доклады.* - Баку, 28 сентября - 1 октября, 2006. - С. 25-29.
2. *Forth Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research // Quality Life Res.* - 1997. - Vol. 7/8. - P. 613-747.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества*

жизни в медицине. - СПб.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. - 315 с.

4. Staquet M.J. *Quality of Life assessment in clinical trials* // Oxford; N.Y.: Tokyo: Oxford University Press, 1998. - 360 p.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. *Исследование качества жизни в медицине: Учеб. пособие / Под ред. Ю.Л.Шевченко.* - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - С. 185.
6. Герасименко В.Н., Артюшенко Ю.В., Амирасланов А.Т. *Реабилитация онкологических больных* - М.: Медицина, 1988. - 272 с.

Инвалидность больных раком прямой кишки при прохождении МСЭК и их трудоспособность

А.А.Хожжаев

УДК 616.348:616-006

Тік ішек рагімен ауыратын мүгедектердің дәрігерлік-әлеуметтік эксперттік комиссиядан өтуі және олардың еңбекке қабілеттігі. А.А.Қожаев

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақтың ұлттық медициналық университеті, Қалалық онкологиялық диспансер Алматы қ.

Тік ішекпен көтен ішектің кеңдеу төменгі жолының рагі ауыруына шалдыққан науқастардың ішқұрылысын ашып тік ішектегі

The invalidity of patients suffering from cancer of the rectum after certification by the medical-social expert commission and their working ability. A.A.Khozhayev

The Kazakh national medicinal university after S.D.Asfendiyarov, Almaty, The oncological hospital of Almaty city

On the basis of the results of studying the character of invalidity and working ability of patients suffering from cancer of the lower-ampular section of the rectum and the anal canal who have

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Городской онкологический диспансер г. Алматы

Калечащие хирургические вмешательства в виде брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (БПЭПК) при раке ее нижнеампулярного отдела и анального канала приводят к инвалидизации пациентов [1,2,3]. Недержание кишечного содержимого является одним из наиболее тяжелых с моральной точки зрения, заболеваний человека. Наличие абдоминальной колостомы, не причиняя сильных физических страданий больному, приводит к его професси-ональной непригодности и самоизоляции от общества [4,5]. Вопросы инвалидности онкологических больных решаются комиссиями медико-социальной экспертизы – МСЭК (бывшие ВТЭК) по представлению необходимой докумен-тации районными онкологами. Основанием для определения II группы инва-лидности (как правило после БПЭПК) является значительно выраженные функ-циональные изменения, но не вызывающие необходимости в постоянном постороннем уходе или надзоре. Инвалиды II группы, как правило, нетрудо-способны, но в исключительных случаях им разрешается работа в специально созданных условиях. Под специально созданными условиями работы для инва-лидов понимается работа в специальных цехах, обеспечение особого режима труда, сокращенный рабочий день, индивидуальные нормы выработки, допол-нительные пере-рывы в работе, строгое соблюдение санитарно-гигиенических норм, медицинское наблюдение, систематическая медицинская помощь. Вторая группа инва-лидности устанавливается сроком на один год.

Целью

настоящего исследования явилось изучение харак-тера инвалидизации и трудоспособности больных

ауру көзін алып тастағаннан кейінгі жағдайын бақылау негізінде, операция барысында ішектің сигма-ректальдық жиырылу қабілеті сақталып, емдеу тәсілдерінің нәтижесін жоғалтпай аурулардың мүгедектік пайызын азайтып, «еңбек реабилитациясы» коэффициентін арттырып, жұмысқа жарам-ды адамдар санын көбейтеді.

undergone the abdominal-perineal extirpation of the rectum it is proved that the preservation of the sigmo-rectal sphincter during the given operation makes it possible without the worsening of the distant results of the treatment to lower the percentage of invalidity of patients and increase the coefficient of labour rehabilitation and increase the number of patients who returned back to labour activity.

раком нижнеампулярного отдела прямой кишки и анального канала, подвергнутых БПЭПК.

Материал и методы

Исследование основано на оценке эффективности программы хирургической реабилитации больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки и анального канала I-III стадии заболевания, находившиеся на лечении в абдоминальном (с 1994 года – торако-абдоминальное) отделении Городского онкологического диспансера г. Алматы, и которым произ-ведены оперативные вмешательства в объёме БПЭПК в период 1988 – 2007 г.г.: контрольная группа – 74 больных, которым выполнены традиционные опера-тивные вмешательства; основная группа – 69 пациентов, которым произведены операции согласно разработанному способу с сохранением сигмо-ректального сфинктера О’Берна-Пирогова-Мутье, низведением сигмовидной кишки и формировани-ем промежностной (21 больной) или подвздошной (48 пациентов) концевой колостомы.

Лица трудоспособного возраста составили 58,8±6,0% в основной и 49,3±5,9% - в контрольной группе (p>0,05). Занимались же трудовой деятель-ностью на момент установления диагноза 76,5±5,1% в основной группе и 69,9±5,4% - в контрольной (p>0,05).

Основным показателем эффективности реабили-тационной программы является такой показатель как коэффициент «трудовой реабилитации», кото-рый отражает фактическое возвращение к труду больных с опухолями основ-ных локализаций, не-зависимо от того, проходили они ВТЭК (МСЭК) или нет, имеют или не имеют группу инвалидности. Он яв-ляется суммарным показа-телем, включающим в себя долю лиц, вернувшихся к трудовой деятель-ности самостоятельно, долю работающих при нали-

чии III группы инвалидности и долю лиц, получивших при первичном освидетельствовании I и II группы инвалидности и вернувшихся к труду [6]. Распределение больных по стадиям в основной и контрольной группах было равномерным.

Результаты и обсуждение

При расчете коэффициента «трудовой реабилитации» установлено, что в основной группе он составил $70,6 \pm 5,5\%$, а в контрольной - $34,3 \pm 5,6\%$ ($p < 0,05$). Причем установлено, что преобладающей группой инвалидности была - II, но в основной группе доля работающих при наличии инвалидности составила $52,9 \pm 6,1\%$, в контрольной же группе - только $27,4 \pm 5,2\%$ ($p < 0,05$).

Коэффициент «самореабилитации» отражающий долю лиц, самостоятель-но вернувшихся к дооперационному образу жизни [6] был в 2 раза больше в основной группе, составив $16,2 \pm 4,5\%$ по отношению к контрольной, где этот показатель составил $8,2 \pm 3,2\%$. При этом подавляющее число больных в основной группе были пациентами, которым сигмовидная кишка была низведена на промежность и сформирована промежностная колостома.

Пример. Пациентке Н., 43 лет по поводу рака нижнеампулярного отдела прямой кишки выполнена операция в объёме БПЭПК с низведением сигмовидной кишки и формированием промежностной колостомы по предложенному способу. До операции больная категорично отказывалась от наложения колостомы на передней брюшной стенке. Послеоперационный период протекал без осложнений. На момент выписки стул до 2 раз в сутки по 15-20 мин. При контрольном осмотре: промежностная стома в виде сомкнутой щели, перисто-мальная кожа чис-

тая, без расчесов и мацерации; стул 1 раз (реже 2 раза) в сутки оформленными или кашицеобразными каловыми массами длительностью до 30 мин, чаще вечером в интервале с 21^{00} до 23^{00} часов. При этом, имеются предвестники предстоящего опорожнения кишечника, и пациентка ощущает чувство позыва «на низ». Через 4 месяца приступила к работе без прохождения МСЭК по прежней специальности (бухгалтер) сначала по сокращенному, а затем полному рабочему дню.

Сравнительная оценка отдалённых результатов лечения показала, что сохранение сигмо-ректальной зоны при БПЭПК не приводит к увеличению частоты локо-регионарных рецидивов рака ($16,2 \pm 4,5\%$ - в основной и $17,8 \pm 4,5\%$ - в контрольной группе; $p > 0,05$), и не ухудшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость больных по отношению к группе пациентов, которым выполнялась традиционная БПЭПК, составив $61,6 \pm 5,7\%$ в контрольной группе и $63,2 \pm 5,9\%$ - в основной ($p > 0,05$).

Выводы

1. Сохранение сигмо-ректального перехода при БПЭПК позволяет улучшить клинико-реабилитационные результаты без ухудшения отдаленных результатов лечения больных раком дистального отдела прямой кишки и анального канала.

2. Несмотря на то, что подавляющему числу больных после БПЭПК определена II группа инвалидности при прохождении МСЭК, доля работающих при наличии инвалидности составила $52,9 \pm 6,1\%$ в основной группе и $27,4 \pm 5,2\%$ - в контрольной ($p < 0,05$), а коэффициент «трудовой реабилитации» - $70,6 \pm 5,5\%$ и $34,3 \pm 5,6\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Литература

1. Gerard J.P., James R. *Cancer of the anus // Oxford Textbook of Oncology.* - 2001. - Vol 2. - P. 1600.
2. Fushhuber P.R., Rodrigues-Bigas M., Webert Patrelli N.J. *Anal canal and perianal epidermoid cancer // J. Amer. Coll. Surg.* - 1997. - Vol. 185. - P. 494-505.
3. В.И.Кныш, Ю.М.Тимофеев *Злокачественные опухоли анального канала.* - М.: ОНЦ им. Академика Блохина Н.Н., 1997. - 304 с.
4. Клименко В.А. *Оценка качества жизни у пациентов в отдаленном периоде после обструктивных резекций толстой кишки и брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки с*

формированием колостомы // Актуальные проблемы колопроктологии: Тезисы докладов научной конференции с международным участием, посвященной 40-летию ГНЦ колопроктологии. - Москва, 2-4 февраля, 2005. - С. 521-522.

5. Rudinskaite G., Stratilatovas E. *Quality of life after abdominoperineal resection and anterior resection of the rectum // European Journal of Surgical Oncology.* - 2006. - Vol. 32. - N 11. - P.6.

6. Герасименко В.Н., Артюшенко Ю.В., Амирасланов А.Т. *Реабилитация онкологических больных* - М.: Медицина, 1988. - 272 с.

Частота рецидивов после проведения эрадикационной терапии у *helicobacter pylori*-ассоциированных больных язвенной болезнью желудка

Курмангалиева С.С.

Казахстанский медицинский университет

Задачи, которые необходимо решить врачу в процессе лечения больного язвенной болезнью, заключаются в купировании клинических симптомов обострения, сокращении сроков рубцевания язв, предупреждении рецидивов и осложнений заболевания. И если две первые задачи довольно успешно решаются благодаря применению в комплексной противоязвенной терапии таких мощных антисекреторных средств, как блокаторы H₂-рецепторов гистамина и блокаторы H⁺K⁺АТФ-азы, то проблема предупреждения рецидивов заболевания остается чрезвычайно актуальной. Главный результат успешной санации гастродуоденальной слизистой оболочки от *H.pylori* – прекращение рецидивов язвенной болезни у большинства больных.

Не вызывает сомнения, что эрадикационная эффективность схем лечения ежегодно снижается и имеет свои географические, популяционные и этнические особенности /1/. Решение проблемы заключается в использовании схем лечения, резистентность к которым развивается медленно или вообще отсутствует (тетрацилин, фуразолидон, КСВ) /2/. Попытки использовать в качестве препаратов первой линии вместо кларитромицина другие макролиды хоть и увенчались успехом, однако не решили проблемы в целом /3,4,5/.

Целью

нашего исследования явилось изучение частоты рецидивов после проведения эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) по данным динамики клинической картины заболевания, по результатам эндоскопического обследования определение хеликобактерной инфекции микроскопическим, бактериологическим, гистологическим, иммуноферментным методом до и после эрадикационной терапии.

Материал и методы

Из 21 обследованных больных различного возраста (от 20 до 77 лет), мужчин – 12 (57,1%), женщин – 9 (42,9%). Средний возраст больных – 39,8 лет, средняя продолжительность заболевания – 14 лет. Диагноз у всех пациентов верифицирован эндоскопический.

На всех больных была заполнена специальная карта обследования больного, составленная на основе Case report form Protocol Number:HE-001-02 (проф. dr. Graham D- зарубежный коллаборатор), имеющая раз-

делы: демографические данные, основные жалобы, анамнез болезни и жизни, физикальное обследование, лабораторные (клинические, биохимические, микробиологические, бактериологические (с определением чувствительности к антибиотикам), серологические исследования) и инструментальные исследования (эндоскопия с прицельной биопсией, проведение уреазного теста с желудочным содержимым), при первом и повторных (контрольных) посещениях, схема лечения.

Срок наблюдения за пациентами после проведенной эрадикационной терапии составил 12 месяцев.

Результаты и обсуждения

При клиническом обследовании учитывались субъективные (жалобы) и объективные (данные физикального обследования) признаки заболевания. Выявлено, что ведущим в клиническом течении был болевой синдром, он регистрировался у всех 100% больных, боли преимущественно режущего, сжимающего характера, которые чаще возникали сразу после еды. Изжога беспокоила 71,4% больных. Отрыжка воздухом беспокоила 51,1% больных. Как изжога, так и отрыжка беспокоили больных после еды. Нарушение аппетита (в одинаковом соотношении, как понижение, так и повышение) встречалось у 23,8% больных. С такой же частотой встречается тошнота (в большинстве случаев постоянная) и горечь во рту. На нарушение стула жаловались 28,6% больных (в большинстве случаев стул был неустойчивый).

При эндоскопическом исследовании у всех больных было обострение болезни. У 9 (28,1%) больных язвы были обнаружены у привратника, у 12 (37,5%) – в антральном и у 11 (34,4%) больных в – пилорическом отделе. У 52,4% больных размеры язв 0,5-1,0 см, у 33,3% – язвы размером 1,0-1,5 см и у 14,3% больных язвы 0,5см.и менее.

При исследовании на инфекцию *H. pylori* из 21 больных положительные результаты ИФА у 19 (90,5%) больных. При микроскопии нативного материала клетки *H. pylori* обнаружены у 12 (57,1%) из 21 больных, биоптаты этих больных дали положительную уреазную реакцию. При гистологическом исследовании у 9 (42,9%) больных обнаружена *H. pylori* Бактериологическим методом колонии *H. pylori* выделены у 15 (71,4%) больных. Колонии определялись визуально на 4-7 сутки, были мелких размеров, круглыми, гладкими с ровными краями, прозрачными, мягкой консис-

тенции. Выделенные культуры были оксидазо- и каталазоположительными, расщепляли мочевины (положительный тест на уреазу), давали положительный тест на сероводород и были чувствительны к налединовой кислоте. Все выделенные культуры не ферментировали глюкозу, не продуцировали нитраты и не образовывали индол. Из других биоптатов культуры, похожие на *H. pylori*, не выделены.

Согласно Маастрихтскому соглашению, в качестве препаратов первой линии используют ингибиторы протонной помпы в комплексе с двумя антибиотиками, что рассматривается как «золотой стандарт» в лечении хеликобактериоза /6,7,8/. Комплексным препаратом 7-дневной эрадикационной терапии, включающим все три компонента является Пилобакт Нео фирмы Ранбакс Лабораториз Лимитед:

Омепразол 20 мг 2 раза в день

Кларитромицин 500 мг 2 раза в день

Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день

Учитывая высокую чувствительность выделенных культур к кларитромицину - 100%, амоксициллину - 83%, эрадикационная терапия проводилась в течении 7 дней.

Важной стороной назначения антихеликобактерной терапии являются побочные эффекты и в целом переносимость и безопасность массивной антибиотикотерапии, вызывающей аллергические, токсические и дисбиотические изменения в организме человека. Согласно исследованиям N.Hudson и соавт. частота возникновения побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии достигает 63%, а у 3-10% больных служит причиной отмены лечения /63/. Наибольшее количество побочных эффектов у таких антибиотиков, как тетрациклин и фуразолидон. В целом, все больные переносили прием эрадикационной терапии хорошо. Самыми частыми жалобами больных были: диарея - 19,0%, тошнота - 14,2%, временные изменения вкусовых ощущений - 4,8%.

Контрольное обследование на 45 день после завершения эрадикационной терапии было проведено всем больным. С использованием тех же методов диагностики, которые применялись при первичном обследовании.

При клиническом обследовании у абсолютного большинства наблюдаемых больных в течение первых 7-10 дней отмечалось купирование клинических симптомов заболевания. Лишь у 3 (14,3%) больных в течение последующих 10-14 дней сохранялись явления желудочной диспепсии, беспокоили изжога, тошнота, отрыжка.

При эндоскопическом контроле у больных было

выявлено:

- зарубцевавшаяся язва желудка у 17 (80,9%) больных;

- язва в стадии рубцевания у 4 (19,1%) больных: у 2 (50,0%) больных - рубцевание в области привратника, у 1 (25,0%) - в антральном, у 1 (25,0%) - в пилорическом отделе. При эндоскопическом контроле были взяты биоптаты (1 из антрального отдела и 2 из тела желудка) для бактериологических исследований.

Положительные результаты ИФА получены у 13 (61,9%) из 21 больных, причем у большинства больных отмечается снижение титра антител. Микроскопическим методом у 2 (16,6%) из 12 первично положительных больных обнаружена бактерия *H. pylori*. При контрольном исследовании гистологическим методом у 1 (11,1%) из 9 положительных больных обнаружена *H. pylori*. При бактериологическом контроле у 2 (13,3%) больного выделена культура *H. pylori*.

В наших исследованиях обострение заболевания в течение года после эрадикационной терапии наблюдалось у 3 (14,3%) больных, из них 1 (33,3%) мужчина, 3 (66,7%) - женщины. Обращаемость за год составила в среднем 1,7 раза. Ведущим в клиническом течении был болевой синдром, он регистрировался в 100% случаев. На 2-м месте - изжога и отрыжка. При эндоскопическом исследовании у 2 (66,7%) больных отмечались - эрозии в желудке размерами 1-2мм, у 1 (33,3%) - обострение язвенного процесса, локализованного в области привратника, размерами - 0,5 x 0,5 см. У всех 3 (100%) пациентов методом ИФА выявлены антитела к *H. pylori*.

Резюмируя результаты проведенных исследований, можно сделать следующие заключения:

- выявлена высокая чувствительность выделенных культур к кларитромицину - 100%, амоксициллину - 83%;

- комплексный препарат 7-дневной эрадикационной терапии, включающий все три компонента: Пилобакт Нео фирмы Ранбакс Лабораториз Лимитед, в наших исследованиях показал хорошую результативность и безопасность, эрадикационная эффективность превысила 80% рубеж;

- после достижения эрадикации *H. pylori* у пациентов с частыми обострениями ЯБ заболевание приобретает благоприятный тип течения, что находит отражение в снижении числа рецидивов (14,3%) в течение первого года. Многочисленные исследования во всем мире подтвердили, что развитие рецидива язвы нехарактерно для пациентов, успешно вылеченных от инфекции *H. pylori*, при этом даже в развивающихся странах отмечено редкое рецидивирование язвы после лечения.

Литература

1. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки [Методические рекомендации]. Харьков. Основа. 1997. - С. - 238.
2. Dore M.P., Marras L., Maragkoudakis E. и соавт. Терапия выбора после двух и более неудачных попыток лечения хеликобактерной инфекции: наилучшая схема лечения. // *Helicobacter*. - 2003. - Vol. 8. - P. 307-9.

3. Gisbert J.P. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1998. - Vol. 33, № 11. - P. 1144-1151.

4. Сидоренко С.В. Азитромицин и другие макролидные антибиотики // *Клиническая антибиотикотерапия*. - 2002. - № 1 [15]. - С.11-14.

5. Щербачев П.Л., Корсунский А.А., Филлин В.А., Цветкова Л.Н. Новые подходы к диагностике и лечению инфекции, связанной с микроорганизмом *Helicobacter pylori*, у детей в России // *Сучасна гастроентерологія*. - 2001. - №3 [5]. - С.18-19.

Применение нового анальгетика Катадолон(флупиртин)в клинической практике

Камчатнов П.Р.

Наличие болевого синдрома – одна из основных причин, заставляющих обращаться пациента к врачу. Подавляющее большинство больных, обратившихся за амбулаторной помощью к врачу, предъявляют жалобы на боли различной локализации, также велико число пациентов с болевыми синдромами и в условиях стационара. Основная масса пациентов страдает болями, обусловленными патологией позвоночника и сочетанными мышечно-тоническими расстройствами (остеохондроз, деформирующий спондилез, остеопороз и пр.), вместе с тем, велико число и иных причин болей, и обусловленных поражениями периферической, реже – центральной нервной системы. Важную проблему представляют собой головные боли, в частности головные боли напряжения, также исключительно часто встречающиеся у неврологических пациентов. Исключительно широкая распространенность болевых синдромов диктует необходимость поиска и разработки новых путей эффективного купирования болевых ощущений и, по возможности, устранения причин, вызывающих боль. Принципиально важным является своевременное и адекватное лечение острого болевого синдрома с целью предупреждения хронизации патологического состояния.

Среди препаратов, применяемых в клинической практике, наиболее широко используются анальгетики (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак), миорелаксанты (тизанидин), в ряде случаев назначаются противосудорожные средства (напр. карбамазепин), антидепрессанты. Выбор лекарственных средств, их комбинации, способы введения и дозировки в значительной степени определяются состоянием пациента, особенностями клинической картины и их переносимостью. К сожалению, назначение обезболивающих и противовоспалительных препаратов значительно повышает вероятность осложнений, в первую очередь – со стороны желудочно-кишечного тракта, в особенности при наличии сопутствующих факторов риска. Вследствие этого вполне понятен интерес к поиску новых препаратов, обладающих высокой клинической эффективностью при относительно невысоком риске побочных эффектов. В этой связи представляется достаточно перспективным препарат катадолон (флупиртин), обладающий широким спектром ценных фармакологических свойств, которые позволяют его применение в практике интерниста.

Катадолон является прототипом нового класса лекарственных препаратов селективных активаторов нейрональных калиевых каналов («Selective

Neuronal Potassium Channel Opener» — SNEPCO). По своим фармакологическим эффектам препарат представляет собой неопиоидный анальгетик центрального действия, не вызывающий зависимости и привыкания, кроме того, оказывает миорелаксирующее и нейропротективное действие. Химически катадолон относится к группе производных триаминопиридинов.

В результате проведенного большого числа экспериментальных исследований было установлено, что в основе действия катадолона лежит активация потенциалнезависимых калиевых каналов, которая приводит к стабилизации мембранного потенциала нейрона. Установлено, что влияние на ток ионов калия опосредовано воздействием препарата на систему регуляторного G-белка, причем эффект развивается при терапевтических концентрациях препарата, достижимых в клинических условиях (11). Вследствие развивающегося подавления возбуждения нейронов в ответ на ноцицептивные стимулы, ингибирования ноцицептивной сенситизации, реализуется анальгетический эффект, что предотвращает переход боли в хроническую форму, а при уже имеющемся хроническом болевом синдроме ведет к снижению его интенсивности.

Исключительный интерес представляет способность катадолона оказывать влияние на активность аминокислотергической нервной передачи. Накопленный в ходе экспериментальных исследований значительный фактический материал позволяет рассматривать подавление активности NMDA-рецепторов, наряду с воздействием на трансмембранный транспорт ионов калия, в качестве ведущего механизма действия препарата (25).

Установлено, что как интраперитонеальное, так и интратекальное введение катадолона вызывает угнетение полисинаптических рефлексов, сходное с таковым при введении других препаратов, обладающих антагонистическим по отношению к NMDA-рецепторам действием (26). Вследствие подавления работы NMDA-рецепторов при введении катадолона развивается снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция (18). Авторами высказано предположение о том, что антагонизм катадолона по отношению к NMDA-рецепторам носит не прямой, а опосредованный характер. Подтверждением того, что препарат в клинических условиях не взаимодействует напрямую с NMDA-рецепторами, служит тот факт, что блокада их наступает только при очень высоких концентрациях (200 и более мМ), что недостижимо в клинических условиях (11).

Косвенным подтверждением антагонизма ката-

долона по отношению к NMDA-рецепторам является оказываемое препаратом нейропротективное действие в условиях ишемии ткани головного мозга, ее токсического поражения (19, 23). Следует также отметить, что имеются данные об использовании нейропротективного эффекта катадолона на различных моделях экспериментального паркинсонизма (26), а также некоторых иных нейродегенеративных процессов (28).

Имеющиеся на сегодняшний день результаты экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о том, что обезболивающее действия катадолона не связано с взаимодействием с системой опиатных и бензодиазепиновых рецепторов, а также метаболизмом арахидоновой кислоты и подавлением синтеза простагландинов (3, 4, 17). Отсутствие подавления синтеза простагландинов представляется исключительно важным свойством катадолона, т.к. вследствие этого он не оказывает влияния на состояние слизистой желудочно-кишечного тракта, а также применение его не связано с такими осложнениями применения нестероидных противовоспалительных средств, как синдром Лайела, панцитопения, агранулоцитоз (8, 29).

Имеются данные о том, что катадолон оказывает обезболивающее действие как вследствие прямого антагонизма по отношению к NMDA-рецепторам, так и посредством модуляции механизмов боли, связанных с влиянием на ГАМК-ергические системы. Возможно также модулирующее влияние катадолона на перцепцию боли через нисходящую норадренергическую систему (30). Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что катадолон воздействует на различные звенья системы восприятия боли, в частности, на спинальном и супраспинальном (таламическом) уровнях (1, 2). Антиспазматический эффект катадолона обусловлен воздействием на поперечно-полосатую мускулатуру, опосредованном блокированием передачи возбуждения намотонейроны и промежуточные нейроны. В значительной степени миорелаксирующий эффект может быть опосредован стимуляцией ГАМКА – рецепторов (32).

Большой интерес представляют нейропротективные свойства препарата, обусловленные существованием антагонизма по отношению к NMDA-рецепторам и блокированием «глутамат-кальциевого каскада», ингибированием процессов апоптоза, что было убедительно продемонстрировано в эксперименте на культуре нервной ткани (20). Считается также, что катадолон обладает антиоксидантным действием (6).

После приема внутрь катадолон быстро и практически полностью (до 90 %) всасывается в желудочно-кишечном тракте. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 7 часов (10 часов для основного вещества и активного метаболита), что является достаточным для обеспечения стойкого обезболивающего эффекта. Концентрация действующего вещества в плазме крови пропорциональна дозе. У пациентов в возрасте старше 65 лет период полувыведения увеличивается до 14 час при

однократном приеме и до 18,6 час при приеме катадолона в течение 12 дней, максимальная концентрация препарата в плазме крови соответственно в 2–2,5 раза выше, чем у лиц молодого возраста. Около 75 % от принятой дозы метаболизируется в печени. Препарат выводится из организма преимущественно (69 %) почками (25 % выводится в неизменном виде), небольшая часть – с желчью и калом.

Эффективность катадолона была установлена в ходе ряда мультицентровых исследований, проведенных в ряде стран Западной Европы (Германия, Великобритания, Италия), в которых эффективность препарата сравнивалась с плацебо или известными обезболивающими препаратами, удовлетворяющих принципам доказательной медицины (рандомизированные мультицентровые исследования) (5, 9). Установлена эффективность катадолона у больных с различными причинами болевого синдрома – перенесших оперативное вмешательство (21), страдающих онкологическими заболеваниями (24), мигренью (15), заболеваниями опорно-двигательного аппарата (13). Сравнительное изучение обезболивающего эффекта катадолона и трамадола в группе больных с онкологическими заболеваниями различной локализации продемонстрировало, что применение катадолона по 400–600 мг в сутки оказывало более выраженный эффект, чем прием трамадола (50 мг в сутки), о чем свидетельствовало более выраженное уменьшение интенсивности боли в соответствии с визуально-аналоговой шкалой и снижение потребности в дополнительном применении анальгетиков (отличия носили достоверный характер) (12). Побочные эффекты в виде общей слабости, ощущения жара имели место у 6% больных, получавших катадолон и у 19%, получавших трамадол.

С середины 1980-х гг. и в США проводятся исследования эффективности препарата. Так, изучалась эффективность применения препарата для купирования болевых синдромов у пациентов, перенесших хирургические вмешательства, эпиэпизиотомию, экстракцию зуба. Все исследования проводились и использованием двойного слепого метода, были мультицентровыми и включали две контрольных группы – плацебо и препарата с анальгетическими свойствами (кодеин, парацетамол, их сочетание, оксикодон, пентазоцин). Полученные результаты во всех сериях наблюдений позволили установить эффективность катадолона, достоверно превышающую таковую у плацебо (14). Кроме того, авторы отметили быстрое, уже при приеме первой дозы, наступление обезболивающего эффекта. В ходе исследований оказалось, что анальгетический эффект вследствие применения 200 мг катадолона в сутки эквивалентен таковому при приеме 60 мг кодеина. Следует отметить также, что в исследовании, включавшем больных с ревматическим поражением мягких тканей, эффективность катадолона в суточной дозе 300–400 мг на протяжении 8-недельного курса терапии, оказалась эквивалентной 150 мг пентазоцина (22).

Эффективность катадолона изучалась и у больных с дорсопатиями и различными миофасциальными

ми синдромами. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у препарата выраженного обезболивающего эффекта, а также о его хорошей переносимости. Представляется важным, что положительный эффект применения катадолона наблюдался у больных как с острыми, так и хроническими дорсопатиями, причем у пациентов с хроническим и подострым болевым синдромом имело место нарастание обезболивающего эффекта в процессе лечения (32). Помимо анальгетического эффекта препарата состоянию больных способствовало уменьшение исходно повышенного мышечного тонуса, в особенности при мышечно-тонических и миофасциальных синдромах (10). Важной особенностью применения катадолона оказалось отсутствие развития мышечной слабости в процессе лечения у подавляющего большинства пациентов. У больных с вертеброгенными дорсопатиями купирование острого болевого синдрома сопровождается нормализацией эмоционального состояния, восстановлением ночного сна, что приводит к повышению качества жизни пациентов (16).

Мультицентровое открытое исследование, включившее 869 пациентов было посвящено изучению эффективности катадолона у больных с остеопорозом в амбулаторных условиях (22). Больные получали катадолон по 100 мг 3 раза в сутки, курс лечения составил от 2-х до 4-х недель. В соответствии с визуально-аналоговой шкалой боли, исходный уровень боли в поясничном отделе позвоночника составил 7,1 балла, в области шеи – 5,8 баллов, плечевом поясе – 5,6 баллов. Уменьшение выраженности болевого синдрома к окончанию курса терапии составило, соответственно, 44%, 40% и 43% (все отличия носили достоверный характер по сравнению с исходным уровнем). Так же, как и в большинстве других исследований, авторы отметили хорошую переносимость препарата – побочные эффекты возникли у 2,4 % наблюдавшихся, лишь у 12 (1,2%) потребовалось прекращение лечения вследствие появления общей слабости, сонливости, головокружения, дискомфорта в эпигастральной области.

Имеются сообщения о применении катадолона у больных с головной болью напряжения. Так, в ходе мультицентрового двойного слепого плацебо-клинического исследования, в которое были включены 143 пациента в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем – 44,1+11,8 лет), оказалось, что применение катадолона на протяжении двух недель ежедневно по 100 мг три раза в сутки было установлено, достоверное уменьшение интенсивности и дневной продолжительности головной боли. Одновременно регистрировалась тенденция к нормализации эмоционального состояния, восстановлению ночного сна. Нежелательные побочные эффекты в виде общей слабости, сонливости, не требовавшие изменения режима приема препарата, наблюдались у 17,5% больных, получавших катадолон и у 16,6%, получавших плацебо (31).

Катадолон характеризуется хорошей переносимостью. Побочные эффекты в виде ощущения общей слабости, сонливости или трудностей засыпания, преходящей тошноты наблюдаются от-

носительно редко и встречаются при длительном (многомесячном) регулярном приеме препарата (7). Так, наблюдение за 7.806 пациентами с болевыми синдромами (дорсопатии, цервикалгии, головные боли напряжения), получавшими катадолон, позволили установить, что побочные эффекты были зарегистрированы в 0,9% случаев (общая слабость и головокружение) (16). При назначении катадолона на протяжении более четырех недель максимальное число нежелательных побочных эффектов регистрировалось в течение первого и второго месяцев лечения и впоследствии уменьшалось в процессе лечения (к 12-му месяцу) (8).

В результате анализа результатов долгосрочных (продолжавшихся до 12 месяцев) исследований не было зарегистрировано привыкания к препарату или возникновения физической зависимости от него (7, 8). Также не было установлено существенных клинических проявлений синдрома отмены, даже в случае длительного применения катадолона. Наблюдение за больными, длительное время принимавшими катадолон на протяжении двух недель после прекращения лечения, не выявило изменений эмоционального статуса, вегетативных нарушений, которые могли бы быть расценены как проявления синдрома отмены.

Катадолон в виде капсул, содержащих 100 мг флупиртина малеата, зарегистрирован в Российской Федерации. Кроме того, препарат выпускается в Германии в виде ректальных свечей для взрослых, содержащих 150 мг флупиртина малеата и для детей содержащих 164,5 мг флупиртина-D-глюконата, что эквивалентно 100 мг флупиртина малеата (в России не зарегистрированы). В Германии препарат разрешен к применению с 1986 г. В этой стране накоплен богатый клинический опыт. Катадолон включен в рекомендации по лекарственной терапии боли в спине, разработанные Немецкой ассоциацией по изучению боли и Немецкой ассоциацией ревматологии (таблица 1) [36].

Применяется препарат по 100 мг (1 капсула), неразжевывая и запивая небольшим количеством жидкости (100 мл) 3-4 раза в день с равным интервалом между приемами. При выраженных болях – возможен прием по 2 капсулы 3 раза в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 600 мг (что соответствует 6 капсулам). Применение

Таблица 1. Препараты выбора для лечения боли в спине [36]

Продолжительность боли		
<1 нед * НПВП (диклофенак и др.) * Флупиртин (катадолон) * Местные анестетики * Кортикостероиды * Комбинация местн. анестетика и кортикостероида * Тетразепам	от 1 нед до 3 мес * Флупиртин (катадолон) * НПВП (диклофенак и др.) * Опиоиды (ретардир. формы) * Местные анестетики * Миорелаксанты	>3 мес * Флупиртин (катадолон) * Опиоиды (ретардиров. формы) * Антидепрессанты (амитриптилин и др.) * Местн. анестетики * НПВП (диклофенак и др.)

катадолона, при необходимости, может сочетаться с назначением нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, антидепрессантов. Противопоказаниями к применению являются индивидуальная повышенная чувствительность, тяжелая печёночная недостаточность с явлениями энцефалопатии, холестаза, миастения, алкоголизм с поражением внутренних органов, беременность, возраст до 18 лет.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата катадолон, сопоставимой с таковой у целого ряда применяемых в клинической практике для купирования болевых син-

дромов препаратов. Катадолон может использоваться для лечения пациентов в первую очередь с хроническими и подострыми болями в спине, цефалгиями, в частности, с головной болью напряжения, в качестве препарата симптоматической терапии при болях, обусловленных злокачественными новообразованиями. Исключительно важной особенностью препарата является его хорошая переносимость и отсутствие повреждающего действия на слизистую желудка и 12-перстной кишки. Представляется очевидным, что сочетание указанных свойств катадолона обеспечит возможность его применения в клинической практике.

Литература

- Bleyer H., Carlsson K.H., Erkel H.J., Jurna I. Flupirtine depresses nociceptive activity evoked in rat thalamus. *Eur. J. Pharmacol.* 1988;151(2):259-265.
- Carlsson K.H., Jurna I. Depression by flupirtine, a novel analgesic agent, of motor and sensory responses of the nociceptive system in the rat spinal cord. *Eur. J. Pharmacol.* 1987;143(1):89-99.
- Darius H., Shror K. The action of Flupirtine on prostaglandine formation and platelets agregation in vitro. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 55-59.
- Engel J. Flupirtine – a new central acting analgesic with unique chemical structure. *Postgrad. Med.* 1987; 63; Sup. 3; 15-17.
- Friedel H.A., Fitton A. Flupirtine. A review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in pain states. *Drugs* 1993;45(4):548-569.
- Gassen M., Pergande G., Youdim B. H. Antioxidant properties of the triaminopyridine, flupirtine. *Biochemical Pharmacology* 1998; 56; 10:1323-1329.
- Herrmann W.M., Kern U., Aigner M. On the adverse reactions and efficacy of long-term treatment with flupirtine: preliminary results of an ongoing twelve-month study with 200 patients suffering from chronic pain states in arthrosis or arthritis. *Postgrad Med J* 1987; 63:87-103.
- Herrmann W.M., Hiersemenzel R., Aigner M. et al. Long-term tolerability of Flupirtine. *Fortschritte der Medizin* 1993; 111; 15: 3-13.
- Heusinger J.H. Efficacy and tolerance of flupirtine and pentazocine in two multicentre trials. *Postgrad Med J* 1987; 63:71-79.
- Jurna I., Nickel B., Lobisch M. et al. Analgetisch und mioralaxierend: Flupirtine. *Pharmazie* 1992; 137; 35: 24-32.
- Kornhuber J., Bleich S., Wiltfang J., Maler M., Parsons C.G. Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg²⁺ block via activation of voltage independent potassium channels. *J. Neural. Transm.* 1999;106(9-10):857-867.
- Luben V., Muller H., Lobisch M., Worz R. Treatment of cancer pain with flupirtine. Results of double-blind study versus tramadol. *Fortschr. Med.* 1994; 112 (19); 31-38.
- Mastronardi P., D'Onofrio M., Scanni E. et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: a controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics. *J. Int. Med. Res.* 1988; 16:338-348.
- McMahon G., Arndt W., Newton J., Montgomery P. Clinical experience of flupirtine in the US. *Postgrad. Med. J.* 1987; 63: 81-85.
- Million R., Finlay B.R., Whittington J.R. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. *Curr Med Res Opin* 1984; 9:204-212.
- Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarket surveillance study. *Fortschr. Med. Orig.* 2003;121(1):11-18.
- Nickel B. The antinociceptive activity of flupirtine: a structurally new analgesic. *Postgrad. Med.* 1987; 63; Sup. 3; 19-28.
- Osborne N. N., Cazevieuille C., Wood J. P. M. Flupirtine, a Nonopioid Centrally Acting Analgesic, Acts as an NMDA Antagonist. *General Pharmacology* 1998; 30;3: 255-263.
- Perovich S., Schleger C., Pergande G., et al. The triaminopyridine flupirtine prevents cell death in rat cortical cells induced by NMDA and gp120. *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sect.* 1994; 288; 27-33.
- Perovic S., Pialoglou P., Schroder H.C., Pergande G., Muller W.E. Flupirtine increases the levels of glutathione and Bc1-2 in hNT (human Ntera/D1) neurons: mode of action of the drug-mediated anti-apoptotic effect. *Eur J Pharmacol.* 1996 Dec 12;317(1):157-64.
- Riethmuller-Winzen H. Flupirtine in the treatment of post-operative pain. *Postgrad. Med. J.* 1987; 63:61-66.
- Ringe J., Miethe D., Pittrow D., Wegscheider K. Analgetic Effect of Flupirtine in Primary Care of Patients with Osteoporosis Related Pain. *Fortschr. Med.* 2003; 53: 7; 496-502.
- Ruppala K., Cao W., Kriegelstein J. Flupirtine protects neurones against ischemic and excitotoxic damage and inhibits the increase cytosolic Ca²⁺ concentration. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 294: 469-473.
- Scheef W. Analgesic efficacy and safety of oral flupirtine in the treatment of cancer pain. *Postgrad. Med. J.* 1987; 63:67-70.
- Schuster D., Schwarz M., Block M. Et al. Flupirtine: a review of its neuroprotective and behavioral properties. *CNS drugs*, 1997; 12: 13-18.
- Schwarz M., Schmitt T., Pergande G., Block M. N-Methyl-d-aspartate and ?2 – adrenergic machanisms are involved in the depressent action of flupirtine on spinal reflexes in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 276: 247-255.
- Schwarz M., Nolden-Koch M., Purr J., Pergande G. Antiparkinsonian effect of flupirtine in monoamine-depleted rats. *J. Neural. Transm.* 1996; 103: 581-590.
- Sheridan P.H., Seaman C.A., Narang P.K. et al. Pilot study of flupirtini in refractory seizures. *Neurology* 1986; 36 Sup.1; 85.
- Sitzer G. Einfachblindstudie mit Flupirtine gagan Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Spinalenm Wurzelreizsyndrome. *Orthop. Traumatol.* 1991; 6: 37-44.
- Szelenyi I., Nickel B., Borbe H.O., Brune H. Mode of antinociceptive action on flupirtine in the rats. *Br. J. Pharmacol.* 1989; 97: 835-842.
- Tilscher H., Thomalske G. Rucken- und Kreuzschmerz. VCH, Weinheim, 1989.
- Weiser T., Szelenyi I., Nickel B., Weinrich M. In vitro and in vivo findings about the muscle relaxing properties of flupirine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1992;246 Supp.1; R22.
- Worz R. Flupirtine bei chronicshen myofasziellen Schmerzzustanden. *Fortschr. Med.* 1991; 109: 158-160.
- Worz R., Lobisch M., Schwittman B. et al. Results of double-blind Study Comparing Flupirtine with Placebo. *Fortschr. Med.* 1995;113: 32; 47-52.
- Worz R., Stroehmann I. et al. Ruckenschmerzen: Leitlinien der medicamentosen therapie. *Munch. med. Wschr.* 2000; 142; 27-33.
- Worz R, Mueller-Schwefe G., Stroehmann I, Zeuner W, et al. Back pain: Guidelines for drug therapy *Fortschr Med.*2000;142(5):27-33.

Опыт применения препарата липидекс ср при гипертриглицеридемии у больных прогрессирующей стенокардией

Имантаева Г.М., Мусагалиева А.Т., Тохтасунова С.В., Егембаева Ж.М.,
Кожобекова Б.Н., Абзалиева С.А., Оспанова Г.Е., Удербаяева Г.К.
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

В настоящее время считается доказанным, что повышенный уровень триглицеридов (ТГ) и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП) являются независимыми факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Участие ТГ в патогенезе атеросклероза опосредовано прямыми и косвенными механизмами. У лиц с ИБС отмечается замедленный катаболизм липопротеинов, богатых ТГ, что сопровождается повышенным накоплением в них эфиров ХС. Существует обратная корреляция между повышением уровня ТГ в плазме крови и уровнем антиатерогенного ХСЛВП [2].

В патогенезе развития атеросклероза при гипертриглицеридемии большую роль играет так называемая послеобеденная (постпрандиальная) гиперлипидемия (ГЛП). В основе патогенеза постпрандиальной ГЛП лежит увеличение времени циркуляции триглицерид насыщенных частиц в плазме крови, соответственно, увеличиваются их шансы на проникновение в сосудистую стенку в составе макрофагов. [3].

В метаанализе 17 проспективных исследований (анализы крови натощак 46 000 мужчин и 11 000 женщин) было установлено, что повышение ТГ на 1 ммоль/л приводит к повышению относительного сердечно-сосудистого риска на 30% у мужчин и на 80% у женщин. Атерогенность ТГ в эпидемиологических исследованиях может быть обусловлена несколькими факторами: низким уровнем ХСЛВП, наличием маленьких плотных частиц ЛНП; нарушением фибринолиза, гиперкоагуляцией, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией [4].

Данные из исследования ARIC подтвердили статистически достоверную взаимосвязь между высоким уровнем ТГ/низким уровнем ЛВП и риском коронарных событий [5].

Для снижения уровня триглицеридов традиционно применяют фибраты.

Механизм действия фибратов достаточно сложен и не до конца выяснен. Они усиливают катаболизм ЛПОНП благодаря повышению активности липопротеидлипазы. Имеет место также угнетение синтеза ЛПНП и усиление выведения ХС с желчью. Кроме того, фибраты понижают уровень свободных жирных кислот в плазме крови. Благодаря преимущественному действию фибратов на метаболизм ЛПОНП их основным эффектом является пониже-

ние уровня ТГ (на 20-50%). Уровень ХС и ХСЛПНП снижается на 10-15%, а содержание ХСЛПВП несколько увеличивается [6].

Попытка изучить эффективность фибратов при длительной терапии была предпринята в Хельсинском исследовании, результаты которого были опубликованы в 1987 г. В него были включены около 4000 мужчин с гиперхолестеринемией в возрасте от 40 до 55 лет. Терапия в течение 5 лет гемфиброзилом по 1200 мг в день привела к уменьшению уровня общего ХС на 10%, ХСЛПНП - на 11%, к повышению уровня ХС ЛПВП на 11% и уменьшению содержания ТГ на 35% (7).

В рамках программы по мониторингу и лекарственной безопасности, проведенной в Германии в 1998 г, микронизированный фенофибрат принимали 9884 пациента с различными дислипидемиями. Согласно анализу эффективности препарата, снижение уровня общего ХС через 12 недель терапии липантилом составило 20%, ХС ЛНП - 25%, ТГ - 28%, а уровень ХС ЛВП повысился на 23% (8).

Исследование DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) - единственное контролируемое исследование с фибратом с повторной коронароангиографией, которое было проведено исключительно у больных с сахарным диабетом 2 типа показало, что у больных, получавших фенофибрат, отмечалось снижение ОХС на 10%, ТГ на 29%, ХСЛНП на 8%, а также повышение ХСЛВП на 6%. Главный клинический результат исследования - замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (определенный по среднему минимальному просвету сосудов) под влиянием терапии фенофибратом на 40%. Исследование не было запланировано для оценки сердечно-сосудистой и общей смертности, тем не менее, в группе фенофибрата было отмечено снижение количества сердечно-сосудистых событий на 23% (9).

В настоящее время представляет значительный интерес изучение гиполипидемической эффективности фибратов при ишемической болезни сердца. Одним из таких препаратов является Липидекс СР.

Целью исследования

явилось изучение гиполипидемического эффекта препарата Липидекс СР в комплексной терапии больных прогрессирующей стенокардией.

Материалы и методы исследования

Обследовано 40 больных прогрессирующей стенокардией (ПС), средний возраст которых составил $52,8 \pm 1,2$ лет, длительность заболевания от 1 до 10 лет. Диагноз ПС верифицирован на основании типичной клинической картины, результатов ЭКГ, биохимического и общеклинического исследования. Основную группу составили 20 больных с ПС, получавшие на фоне стандартизированной терапии (бета-блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, антиагреганты, антикоагулянты, статины) Липидекс СР по 250 мг в сутки в течение 8 недель. Контрольную группу составили 20 больных с ПС получавшие стандартизованную терапию.

Забор крови у обследуемых производили через 14 часов голодания из локтевой вены в количестве 10 мл.

Определение общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) выполнялись энзиматическим методом на автоанализаторе Vitalab Selectra (Австрия).

Определение триглицеридов (ТГ) проводилось на фотометре КФК-3.

Контроль качества липидологических исследований проводили по готовым стандартам, прилагаемым к биохимическим наборам для определения общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов (Lanchema).

Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов очень низкой плотности определяли расчетным методом по формулам Friedwald W.T. et al. (1972): ХС ЛПОНП = ТГ/5; ХС ЛПНП = общий ХС - (ХС ЛПВП + ХС ЛПОНП).

Уровень липидов крови выражали в ммоль/л. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле Климова А.Н. (1980): КА = (общий ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП. Выражали его в относительных единицах. Активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) определяли методом Райтман-Френкеля.

Фибриноген определяли по методике Рутберга Р.А., 1960г.

Результаты исследования

Как видно из таблицы 1, исходно как в группе больных, получавших комплексную терапию, так и в контрольной группе отмечается повышение атерогенных фракций липидного спектра крови.

В основной группе, получавшей в составе комплексной терапии Липидекс СР, через 8 недель терапии отмечалось достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными уменьшение уровня ОХС, ХСЛПОНП, ХСЛПНП, а уровень триглицеридов снизился почти в 2 раза.

В контрольной группе также отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение атерогенных фракций

липидов (ОХС, ХСЛПОНП, ХСЛПНП), однако, уровень триглицеридов имел лишь тенденцию к снижению (исходно ТГ - 2,9 ммоль/л, через 8 недель приема фенофибрат липидекс СР уровень ТГ составил 2,2 ммоль/л, $p > 0,05$). Существенного повышения уровня ХСЛПВП не отмечалось.

Таким образом, применение фенофибрат Липидекс СР в составе комплексной гипополипидемической терапии способствует эффективному снижению уровня триглицеридов, что согласно данным ряда исследований способствует замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза.

Известно, что в основе коронарной болезни сер-

Таблица 1 - Динамика показателей липидного спектра в обследуемых группах.

Сроки	ОХС ммоль/л	ХСЛПОНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХЛПВП ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л
Основная группа					
Исход	6,2±0,3	3,0±0,26	4,3±0,4	0,9±0,06	2,82±0,21
Через 8 недель	4,1±0,18*	2,2±0,21*	2,1±0,2*	1,3±0,16*	2,05±0,29*
Контрольная группа					
Исход	6,6±0,9	3,2±0,32	2,9±0,5	1,1±0,31	2,5±0,1
Через 8 недель	4,4±0,2*	2,0±0,2*	2,2±0,5	1,2±0,16	2,0±0,08*
Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными					

дца лежит атеротромбоз коронарных артерий. В связи с этим, важно контролировать не только показатели липидного спектра крови, но вести динамическое наблюдение за показателями гемостаза. В последние годы большое внимание уделяют определению уровня фибриногена в крови, который рассматривается как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, значимость которого увеличивается при сочетании с гиперхолестеринемией [8,9]. В связи с этим, нами проанализирована динамика уровня фибриногена на фоне приема липидекса СР (таблица 2).

Таблица 2-Динамика уровня фибриногена в обследуемых группах (г/л)

Показатель	Основн. группа	Контр. группа
Исход	3,85±0,23**	3,2±0,29**
Чер. 8 нед.	1,8±0,17*	2,9±0,14
Здоровые	2,5±0,06	
Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ** - $p < 0,05$ по сравнению с данными здоровых лиц.		

Исходно в обеих группах уровень фибриногена был достоверно повышен по сравнению с данными группы здоровых лиц ($p < 0,05$). В основной группе на фоне комбинированной гипополипидемической терапии отмечено снижение уровня фибриногена в 2 раза ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе наблюдается лишь тенденция к снижению.

Таким образом, назначение в составе комплексной терапии больным ишемической болезнью сердца фенофибрат липидекс СР способствует не только нормализации липидного спектра крови, но и ведет к снижению уровня фибриногена крови.

Таблица 3- Динамика уровня трансаминаз крови на фоне терапии липидексом СР (МЕ).

Показатель	Исход	Чер. 8 нед.
АЛТ	8,3±0,4	7,1±0,6
АСТ	7,8±0,5	6,2±0,5
Норма до 12 МЕ		

Безопасность терапии липидексом оценивалась по клиническому состоянию больных и биохимическим параметрам. В течение 8 недельного лечения липидексом СР у пациентов не наблюдалось повы-

шения активности ферментов печени (таблица 3), а также не было таких побочных реакций как диспепсия, метеоризм, запоры, миалгия, зуд кожи, головкружение.

Таким образом, липидекс СР является эффективным и безопасным гиполипидемическим препаратом, прием которого в составе комплексной терапии у больных ишемической болезнью сердца способствует нормализации показателей липидного спектра крови; кроме того, препарат обладает гипофибриногенной активностью и не оказывает неблагоприятного воздействия на функцию печени.

Список литературы:

1. А.И. Мартынов, Ю.А. Шахов, Г.П. Арутюнов. Лечение атеросклероза: направления исследований и клинические вопросы // *Клиническая фармакология и терапия.*- 1997. -N2.
2. А.Г. Обрезан, К.М. Николин. Современные подходы к лечению атеросклероза // *Военно-медицинская академия.- Международная клиника.- Санкт-Петербург.- Россия.-2004г.*
3. П.Х. Джанашия, В.А. Назаренко, С.А. Николенко Дислипидемии: Клиника, диагностика, лечение.- М.: РГМУ.- 2000.- 48 с.
4. MD. Feher, J. Foxton, D. Banks et al. Long-term safety of statin-fibrate combination treatment in the management of hypercholesterolaemia in patients with coronary artery disease // *Br. Heart J.*- 1995; 74:14-7.
5. А.В. Сусеков. Фибраты при лечении липидных нарушений у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 // *Справочник поликлинического врача.-Том 4.-№2.-2004.*
6. П.Х. Джанашия, В.А. Назаренко, С.А. Николенко. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. - М., 1998 г.
7. Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995;16:5-13.
8. Yarnell G.W.B., Baker I.A., Sweetnam P.M. et al. Fibrinogen viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease // *Circulation.*-1991;83,836-844.
9. Woodward M., Lowe G.D.O., Ramley A., Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor of coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women // *Eur.Heart J.*, 1998,19,55-62.

Фармакобиологическое обоснование эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки

Курмангалиева С.С.

Казахстанский медицинский университет

Введение

Маастрихтское соглашение предусматривает две тактики лечения больных со штаммами *H.pylori*, резистентными к антибиотикам – использование квадротерапии и тройной терапии, включающей антибиотики, к которым штамм *H.pylori* чувствителен /1,2/. Не вызывает сомнения, что эрадикационная эффективность схем лечения ежегодно снижается и имеет свои географические, популяционные и этнические особенности //3//. Решение проблемы заключается в использовании схем лечения, резистентность к которым развивается медленно или вообще отсутствует (тетрациклин, фуразолидон, КСВ) /4/. Попытки использовать в качестве препаратов первой линии вместо кларитромицина другие макролиды хоть и увенчались успехом /5,6/, однако не решили проблемы в целом. В качестве альтернативы целесообразно создать региональные рекомендации, как это сделано для Восточного региона Украины, Москвы и Санкт-Петербурга /3,7/.

Целью нашего исследования

явилось изучение чувствительности *H.pylori* к антибиотикам, наиболее часто рекомендуемых в схемах эрадикационной терапии, оптимизация схем эрадикационной терапии.

Материал и методы исследования

Исследовано 42 больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, из них мужчин 29 (69,0%), женщин 13 (31,0%), средний возраст 32,4 года. Диагноз у всех пациентов верифицирован эндоскопический. Среди них у 2 (4,8%) впервые выявленная язва 12-перстной кишки.

На всех больных была заполнена специальная карта обследования больного, составленная на основе Case report form Protocol Number:HE-001-02 (проф. dr. Graham D.Y.- зарубежный коллаборатор), имеющая разделы: демографические данные, основные жалобы, анамнез болезни и жизни, физикальное обследование, лабораторные (клинические, биохимические, микроскопическое, бактериологическое, серологическое) методы диагностики (*Helicobacter pylori*) и инструментальные исследования (эндоскопия с прицельной биопсией, проведение уреазного теста с желудочным содержимым), при первом и повторных (контрольных) посещениях, схема лечения.

Результаты исследования и их обсуждения

Клиническая картина заболевания у больных была типичной и соответственно характеризовалась болевым симптомом и различными проявлениями желудочной и кишечной диспепсии. Болевой синдром у больных встречался в 92,8% случаев, боли преимущественно режущего, сжимающего характера, у большинства больных ночные и голодные. Изжога постоянного характера беспокоила 71,4% больных. Отрыжка воздухом беспокоила в – 66,7%. На нарушение аппетита, причем в основном на повышение жаловались 28,6% больных. Тошнота, в основном натощак беспокоила 35,7% больных. На нарушение стула (преимущественно запоры) жаловались 33,3% больных. 35,7% больных жаловались на горечь во рту. Рвота, преимущественно однократная, беспокоила 7,1% больных.

При эндоскопическом исследовании больных язвы у всех больных находились в луковице 12-перстной кишки, у 6 (11,1%) больных язвы находились в состоянии ремиссии, у 19 (39,6%) – на передней стенке луковицы ДПК, у 24 (50,0%) – на задней стенке и у 5 (10,4%) – на обеих стенках луковицы. У 19 (39,6%) больных размеры язв составили 0,5-1,0 см, у 24 (50,0%) – 0,5-1,0 см и у 5 (10,4%) больных – 0,5 см и менее.

Высокая чувствительность ИФА дает основание предложить тест определения антител к *H.pylori* как скрининговый метод для выделения групп риска заболеваний гастродуоденальной зоны. Положительные результаты у 39 (92,8%).

При микроскопии нативного материала клетки *H.pylori* обнаружены у 28 (66,7%) больных, причем у 8 (28,6%) бактерия обнаружена во всех 3 биоптатах, у 15 (53,6%) больных – только в биоптатах из антрального отдела и у 5 (17,8%) больных – из тела желудка. Биоптаты этих больных дали положительную уреазную реакцию.

Гистологическим методом *H.pylori* обнаружена у 19 (45,2%) больных. При этом отмечалась высокая однородность выделенных штаммов: в культуре выделено 90% этих бактерий. Наиболее часто бактерии обнаруживали в слизистой оболочке антрального отдела желудка в зоне расположения пилорических желез. Располагались они исключительно в толще слизи, покрывающей поверхностный эпителий или в ямках желез. В межучной ткани слизи-

Таблица №1. Антибиотикограмма выделенных культур

Название препарата	Кол-во исслед. культур	Кол-во культур					
		высокочувств.		чувствит.		устойчивые	
		абс	%	абс	%	абс	%
Амоксициллин	272	226	83,0	0	0	46	17,0
Кларитромицин	272	272	100	0	0	0	0
Метронидазол	272	196	72,4	12	4,1	64	23,5
Абактал	272	150	55,2	122	44,8	0	0
Гентамицин	272	0	0	260	95,6	12	4,4
Фуразолидон	272	0	0	0	0	0	0
Ампициллин	272	0	0	0	0	0	100
Оксациллин	272	0	0	0	0	0	100
кефзол	272	0	0	0	0	0	100

стой оболочки, в местах нахождения бактерий отмечалась клеточная инфильтрация представленная лимфоцитами. В некоторых случаях лейкоциты обнаруживались в толще поверхностного эпителия. В участках кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела желудка *H. pylori* не обнаруживались. Скопление *H. pylori* наблюдалось не месте бывших эрозий слизистой оболочки пилорического отдела желудка, там, где наряду с вышеизложенными изменениями отмечалась гиперплазия желез и более выраженная лейкоцитарная инфильтрация межзачаточной ткани с преобладанием эозинофильных лейкоцитов в инфильтрате.

Наибольшую информацию о *H. pylori* возможно получить только при выделении его из прижизненных биопсийных образцов. Это единственный метод исследования, обладающий 100% специфичностью. При этом виде исследовании возможно выделение чистой культуры *H. pylori* и ее идентификация, то есть изучение морфологических, биохимических и биологических свойств возбудителя. Бактериологический метод исследования дает возможность определять антибиотикорезистентность у *H. pylori* и проводить за ней динамические исследования. Бактериологическим методом инфекция выявлена у 31 (73,8%) больных, из них у 10 (32,3%) больных бактерия выделена во всех трех биоптатах, у 16 (51,6%) – в антральном отделе и у 5 (16,1%) – из тела желудка. Колонии определялись визуально на 4–7 сутки, были мелких размеров, круглыми, гладкими с ровными краями, прозрачными, мягкой консистенции. Выделенные культуры были оксидазо- и каталазоположительными, расщепляли мочевины (положительный тест на уреазу), давали положительный тест на сероводород и были чувствительны к налединовой кислоте. Все выделенные культуры не ферментировали глюкозу, не продуцировали нитраты и не образовывали индол. Из других биоптатов культуры, похожие на *H. pylori*, не выделены.

При определении резистентности *H. pylori* к различным группам антибиотиков, у культур была выявлена была различная чувствительность к антибактериальным препаратам. Отмечено, что наиболее часто определяется высокая чувствительность к кларитромицину (высокочувствительность 100%), амоксициллину (высокочувствительность 83,0%, устойчивость 17,0%) фуразолидону, метронидазолу (высокочувствительность 72,4%, чувствительность 4,1%, устойчивость 23,5%) абакталу (высокочувстви-

тельность 55,2%, чувствительность 44,8%). Устойчивость к ампициллину (100%), оксациллину (100%), кефзолу (100%).

В соответствии с III Маастрихтским консенсусом (февраль 2005г) в качестве терапии первой линии предлагается хорошо зарекомендовавшая себя трехкомпонентная схема: ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), амоксициллин (1000 мг 2 раза в день).

Схема пролонгирована до 14 дней, что повышает эффективность эрадикации на 12%. Причем кларитромицин не желательно назначать в конкретной популяции при наличии данных о резистентности *H. pylori* к этому антибиотику свыше 30%. Это же касается метронидазола и амоксициллина, хотя резистентность к последнему у *H. pylori* встречается значительно реже.

Таким образом, выбором эрадикационной терапии явилась схема первой линии, рекомендуемая II – III Маастрихтскими консенсусами:

- омепрозол 20 мг 2 раза в день;
- кларитромицин (500 мг 2 раза в день);
- амоксициллин (1000 мг 2 раза в день);

Продолжительность схемы 7 дней, учитывая высокую чувствительность антибиотикограммы выделенных культур.

Комплексным препаратом 7-дневной эрадикационной терапии, включающим все три компонента является Пилобакт Нео фирмы Ранбакс Лабораториз Лимитед.

Контроль эрадикационной терапии

Важно отметить, что применение антибактериальных препаратов резко снижает количество *H. pylori* в слизистой оболочке и поэтому сразу после окончания курса терапии, даже в случае малой эффективности курса, *H. pylori* не обнаруживается в биоптатах и, как правило, тесты дают ложноотрицательный ответ (при использовании инвазивных методов диагностики, особенно если биоптаты берутся только из антрального отдела желудка). Применение современных ингибиторов желудочной секреции приводит к перераспределению НР по слизистой оболочке, – бактерии элиминируются из антрального отдела в тело и дно желудка. Невозможно судить об эффективности проведенного лечения без надежной идентификации отсутствия бактерий. С учетом этого необходимо придерживаться следующих рекомендаций по диагностике эффективности эрадикации:

- диагностика эрадикации должна осуществляться не ранее 4–6 нед. после окончания курса антихеликобактерной терапии.

- диагностика эрадикации осуществляется, как минимум, двумя из указанных диагностических методов, причем при использовании методов с ис-

пользованием биопсии (бактериологический, морфологический, уреазный) необходимо исследование 2-х биоптатов из тела желудка и 1-го из антрального отдела.

Полный курс терапии прошли 41 (97,6%) больных, 1 пациент не прошел лечение по причине аллергической реакции (крапивница), после прекращения приема препарата все явления аллергии прошли.

Контрольное обследование на 45 день после завершения эрадикационной терапии было проведено всем больным. Использовались те же методы диагностики, которые применялись при первичном обследовании. Были использованы фиброгастроскопический, серологический, микроскопический, гистологический и бактериологический, методы диагностики *H.pylori*-инфекции.

При эндоскопическом исследовании больных ЯБДПК (всего 41 больной):

- рубцовая деформация луковицы 12-перстной кишки обнаружена у 38 (92,7%) больных;

- язва в стадии рубцевания у 3 (7,1%) больных, у 2 (66,7%) рубцевание на обеих стенках луковицы 12-перстной кишки, у 1 (33,3%) – на задней поверхности.

Положительные результаты ИФА получены у 32 (76,2%), причем у большинства больных отмечается снижение титра антител. Из 28 первично-положительных больных *H. pylori* обнаружена у 3 (10,7%) больных. При контрольном исследовании гистоло-

гическим методом у 2 (10,5%) больных обнаружена *H.pylori*. При бактериологическом контроле у 3 (9,7%) больных из 31 первично-положительных больных выделены культуры *H.pylori*

Выводы

1. Принимая во внимание, что бактерии *Helicobacter pylori* почти в 100% случаев присутствуют при язвенной болезни 12-перстной кишки, и оценку степени обсемененности до лечения можно было бы и не проводить, было бы достаточным подтверждение наличия инфекции с помощью ИФА. При сравнительной характеристике различных методов диагностики инфекции *H.pylori* было выявлено: эффективность серологического метода – 90,5%, бактериологического – 73,8%, микроскопического – 66,7%, гистологического – 45,2%.

2. Отмечено, что наиболее часто определяется высокая чувствительность к кларитромицину (высокая чувствительность 100%), амоксициллину (высокая чувствительность 83,0%, устойчивость 17,0%).

3. Эрадикационная терапия 1 линии, рекомендуемая Маастрихтским консенсусом: омепрозол 20 мг 2 раза в день, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), амоксициллин (1000 мг 2 раза в день), в течение 7 дней составляет более 80%, что является хорошим показателем. Проведенное исследование позволяет говорить о значительной результативности и безопасности комплексной эрадикационной терапии препаратом Пилобакт Нео.

Литература

1. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. // М. – 1994. – С. 335.
2. Borody T., Andrews P., Shortis N. et al. Optimal *Helicobacter pylori* therapy: a combinations of omeprazole and triple therapy [abstract] // *Gastroenterol.* – 1994. – 106. – P.55
3. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки [Методические рекомендации]. Харьков. Основа. 1997. – С. – 238.
4. Dore M.P., Marras L., Maragkoudakis E. и соавт. Терапия выбора после двух и более неудачных попыток лечения хеликобактерной инфекции: наилучшая схема лечения. // *Helicobacter.* – 2003. – Vol. 8. – P. 307-9.

5. Иванников И.О. Преодоление резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам: возможности и перспективы // Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Материалы II Международного симпозиума [1-2 апреля, 1999]. – Москва. – 1999. – С. 50-53.
6. Сидоренко С.В. Азитромицин и другие макролидные антибиотики // Клиническая антибиотикотерапия. – 2002. – №1 [15]. – С.11-14.
7. Кудрявцева Л.В., Довгань С.Г., Щербakov П.Л., Иванников И.О. Первичная антибиотикорезистентность штаммов *Helicobacter pylori*, выявляемых в г. Москве и г. Санкт-Петербурге // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000.- № 2 [прилож. 10]. -С.41.

Опыт применения Эгилек ретард в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Морозова Т.В., Саджитова А.Т., Саламахина О.А., Червоткина С.Г., Пархатова Г.А., Настычук Г.

Бета-адреноблокаторлар АГ емдеудегі бірінші қатардағы препараттар болып қалуда, әсіресе оның ИЖА қосарлана болған кезінде. Кардиоселективті және липофильді препараттар, әсіресе – метопролол (Эгилек – «ЭГИС» Венгрия фармацевтикалық компаниясы), кең қолданысқа ие. Жаңазамандық ұзақ әсер ететін түрі – Эгилек ретардты тәулігіне 50-100 мг қабыл-

Beta-blockers are staying the product of the first line for treatment of HP, especially in its combination with CHD. Cardioselective and lipophilic products of this class are widely used, especially – metoprolol (Egilok – “EGIS” Hungarian pharmaceutical company). Modern prolonged form – Egilok retard in dosage by 50-100 mg

В настоящее время несмотря на появление новых классов антигипертензивных препаратов, бета – адреноблокаторы (БАБ) сохраняют свое лидирующее положение и остаются одной из основных групп для лечения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) по рекомендациям ВОЗ и национальных комитетов по АГ. В основе антигипертензивного и антиишемического эффектов лежит их способность блокировать повышенную симпатoadrenalную активность и активность РААС.

БАБ оказывают выраженное антиангинальное действие, и поэтому с начала 60-х годов XX века их используют для лечения больных ИБС, страдающих стенокардией напряжения. Применение БАБ позволяет уменьшить количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, улучшить переносимость физической нагрузки и снижать выраженность ишемии миокарда при ней. Антиангинальное действие БАБ в целом сопоставимо с таковым нитратов и антагонистов кальция. Вместе с этими группами препаратов БАБ входят в группу основных антиангинальных средств. Антиангинальное действие БАБ объясняется в первую очередь их способностью уменьшать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и снижать сократимость миокарда, за счет чего уменьшаются работа сердца и потребность миокарда в кислороде.

Способность БАБ снижать систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) позволяет эффективно использовать эти препараты для лечения АГ. Несмотря на то, что в настоящее время существует несколько групп гипотензивных препаратов, включая – антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и др., БАБ (наряду с диуретиками) продолжают рассматриваться как препараты первого ряда при лечении больных АГ.

С позиции доказательной медицины должны использоваться те препараты, эффективность кото-

даудағы антигипертензивті және антиишемикалық әсері 78,9% жағдайда кездеседі, ол жайлы қан қысымының төмендеуі және нитроглицеринге деген қажеттілік күә. Сонымен қатар, зерттеу барысында Эгилек ретардқа деген жақсы төзімділік орнатылды, сондай-ақ ол өмір сапасына да оң әсер етеді.

per day has antihypertensive and antiischemic effect in 78,9% of cases, about what certified decrease of HP and necessity in nitroglycerine. Besides, during investigation it was established good tolerability of Egilok retard, which also positively influences on the life quality.

рых была подтверждена влиянием на конечные точки, т.е. снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, в том числе при инфаркте миокарда, инсульте, необходимости в госпитализации. На сегодня существует достаточное количество исследований, в которых доказана эффективность применения БАБ при АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако, несмотря на доказанную в адекватных клинических исследованиях эффективность, на практике БАБ назначаются значительно реже, чем необходимо. Их применение у некоторых категорий больных вызывает страх врачей перед нежелательными эффектами: – неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен, периферическое кровообращение, тонус бронхов. Конечно, нужно учитывать, что при назначении любого класса препаратов существуют противопоказания, в том числе и для бета-блокаторов.

Особое внимание следует обращать на подбор адекватной дозы и фармакологические свойства препарата. Целесообразно назначение кардиоселективных БАБ, которые более безопасны при длительном применении, т.к. оказывают меньше нежелательных побочных эффектов. Помимо этого необходимо учитывать липофильность БАБ. Липофильные (жирорастворимые) препараты хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и способны воздействовать на ЦНС. Существует мнение, что кардиопротективные, антиишемические свойства наиболее выражены у липофильных БАБ, которые достоверно снижают частоту фибрилляции желудочков, внезапной смерти и повторных инфарктов миокарда.

Критериями «идеального» БАБ являются:

- кардиоселективность
- липофильность
- два пути элиминации (печень и почки)
- кратность приема – не более 2 раз в день
- наличие широкого спектра дозировок

- низкая частота побочных эффектов
- высокая эффективность у больных как молодого, так и пожилого возраста.

В настоящее время в клинической практике используются более 30 препаратов, относящихся к классу БАБ. Лечение больных АГ должно быть длительным, в большинстве случаев – пожизненным, поэтому предпочтение отдается препаратам с более продолжительным действием, что дает возможность принимать их 1 раз в сутки.

Одним из наиболее изученных селективных БАБ является Эгилок (метопролол), ЭГИС, Венгрия.

Эгилок – это современный, кардиоселективный, липофильный бета-блокатор. В последнее время используется пролонгированная форма препарата – Эгилок ретард, который оказывает плавный гипотензивный и антиангинальный эффект в течение суток, обладает хорошей переносимостью за счет метаболической нейтральности. Большая эффективность современной формы объясняется постепенным, медленным высвобождением препарата за счет уникальной структуры таблетки, которая обеспечивает его преимущества: более медленную скорость всасывания и эффективную концентрацию препарата в крови в течение 24 часов, что дает возможность принимать препарат 1 раз в сутки, тогда как препараты короткого действия необходимо назначать 2-3 раза в сутки.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 38 больных АГ I, II степени в сочетании с ИБС в возрасте от 34 до 56 лет (средний возраст $53,2 \pm 0,6$ лет), мужчин 17, женщин 21. Длительность АГ составила от 2 до 16 лет (в среднем $8,3 \pm 1,6$ лет). Длительность ИБС составила от 5 до 10 лет (в среднем $7,5 \pm 0,9$ лет). Из них больных со стабильной стенокардией было 9, нестабильной стенокардией – 29.

В исследование не включались больные с ХСН выше II ФК по классификации НИНА, с ИМ, ОНМК в анамнезе, сопутствующим сахарным диабетом. Больных АГ I степени было 10 и II степени 28. У всех больных определялись систолическое АД (САД), диастолическое (ДАД), число сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки качества жизни использовали опросник с указанием частоты и выраженности признаков в баллах.

Эффективность лечения оценивали по уровню снижения АД и потребности в нитроглицерине:

- как хорошую - при достижении целевого уровня АД и исчезновении приступов стенокардии, соответственно - потребности в нитроглицерине;
- как удовлетворительную - при снижении АД и потребности в нитроглицерине на 10% от исходного;
- как неудовлетворительную - при снижении АД и потребности в нитроглицерине менее 10%.

Эгилок ретард в качестве монотерапии назначали в дозе по 50 мг в сутки первоначально, в последующем при необходимости дозу увеличивали на 2-ой и 4-ой неделе до 100 мг 1 раз в сутки под контролем числа сердечных сокращений. Наблюдение проводилось в течение 4 недель.

Результаты исследования

Через 2 недели терапии Эгилоком ретардом в дозе 50 мг/сутки исчезла потребность в нитроглицерине и достигли целевого уровня АД у 24% (9) больных; снижение АД и потребности в нитроглицерине на 10% от исходного отмечено в 39% (15) больных, в остальных 37% (14) снижение АД и потребности в нитроглицерине было менее 10% от исходных величин (таблица 1).

Как видно по данным таблицы 1, отмечается дозозависимый эффект терапии. При увеличении дозы до 100 мг в сутки через 4 недели наблюдения эффективность лечения была расценена как хорошая практически у половины пациентов в 47,4 % (18); как удовлетворительная в 31,5 % (12).

Для достижения уровня целевого давления 8-ми пациентам был добавлен гипотиазид по 25 мг. 4-м пациентам кроме того, к терапии в качестве третьего препарата был добавлен кардилопин (амлодипин) в дозе 5мг 1 раз в сутки.

Достоверное снижение уровня АД и ЧСС выявлено через 4 недели терапии эгилок ретардом в сред-

Таблица 1. Эффективность терапии в зависимости от дозы эгилок ретарда

Эффект терапии	Через 2 нед.	Через 4 нед.
Хороший (достижение целевого уровня АД, исчезновение приступов стенокардии)	24%	47,4%
Удовлетворительный (снижение АД и потребности в нитроглицерине на 10% от исходного)	39%	31,5%
Неудовлетворительный (снижение АД и потребности в нитроглицерине менее 10%)	37%	21%
Суточная доза препарата	50 мг	100 мг

ней дозе 90мг/сутки (таблица 2).

В процессе лечения оценивали качества жизни у

Таблица 2. Динамика АД и ЧСС в процессе лечения эгилок ретардом

Показатели	до лечен.	через 2 нед.	через 4 нед.
Среднее САД	$156 \pm 1,6$	$148,5 \pm 1,2$	$140 \pm 1,8$
Среднее ДАД	$92,2 \pm 1,3$	$90,4 \pm 1,1$	$90,1 \pm 0,65$
ЧСС	$85,5 \pm 0,9$	$62,5 \pm 0,95$	$56,4 \pm 0,85$

больных АГ по таким симптомам как головная боль, головокружение, нарушение сна, работоспособности, настроения, половой жизни. Опросник учитывал частоту и выраженность симптомов по 5-ти балльной системе (таблица 3).

Как видно по данным таблицы 3, в процессе лечения произошла положительная динамика субъективной симптоматики. Достоверно уменьшились головные боли (на 78,8%), головокружение (на 57%), нарушение сна (на 74%), настроения (на 7%).

В процессе лечения были отмечены нежелательные эффекты у 5 (13%) больных: слабость у 3-х и брадикардия у 2 больных, но после коррекции дозы препарата эти явления исчезли.

Таблица 3. Показатели качества жизни в процессе лечения ЭГИЛОК - ретардом

Показатели	до лечен.	после леч.	достоверн.
Головн. боль	4,1 ± 0,2	0,87 ± 0,2	< 0,01
Головокружение	2,1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	-
Нарушение сна	2,7 ± 0,12	0,7 ± 0,1	< 0,005
Нарушение работоспособности	2,9 ± 0,1	0,1 ± 0,3	< 0,005
Нарушения настроения	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	< 0,01
Нарушения в половой сфере	0,4 ± 0,1	0,2 ± 0,2	-

Обсуждение результатов

По результатам нашего наблюдения отмечен дозозависимый эффект терапии эгилок ретардом у больных АГ в сочетании с ИБС. При среднесуточной дозе 90 мг количество ответивших на терапию составило 78,9%. Причем, достоверное снижение АД и ЧСС начинается при среднесуточной дозе 90 мг. На приверженность к лечению влияет эффективность терапии, сопровождающаяся улучшением субъективной симптоматики, характеризующей качество жизни. Отсутствие эффекта не создает мотивации к лечению. Применение пролонгированной формы ЭГИЛОК ретарда хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Монотерапия Эгилок ретардом в однократной суточной дозе 100 мг, по данным П.П. Тихонова и Л.А. Соколова (2006), обеспечивает достижение целевого уровня АД у 60% пациентов с АГ I, II степени.

По результатам исследования Ю.Н. Серенко с соавт. (6) применение Эгилока ретарда в дозе 100-

300 мг (монотерапия или в комбинации с гидрохлортиазидом) способствовало достижению целевого уровня АД по данным офисного измерения у 93,6% пациентов, а по данным суточного мониторирования АД - у 84,9% больных.

На высокую клиническую эффективность и безопасность метопролола ретарда в качестве монотерапии в течение 1 месяца у 6000 больных с АГ указывают А.Э.Багрий с соавт. (8).

Преимущество новой усовершенствованной формы метопролола -Эгилок ретарда продемонстрировано в ряде исследований.

На фоне формирования высокой приверженности к лечению, как указывают В. Э. Олейников с соавт. (2006), ведущее место отводится рациональному выбору лекарственного средства, в частности, при применении ими пролонгированной формы - ЭГИЛОК ретарда не выявлено случаев отказа от лечения, спровоцированных появлением или усугублением негативной симптоматики на фоне монотерапии.

Выводы

1. При применении пролонгированной формы метопролола - эгилок ретарда отмечен дозозависимый эффект у больных АГ в сочетании с ИБС.
2. При среднесуточной дозе 90 мг (50мг-100мг) наблюдается достоверное снижение АД и ЧСС.
3. Современная форма Эгилок ретарда при однократном приеме препарата в сутки способствует формированию высокой приверженности к лечению.
4. Усовершенствованная форма эгилок ретард отличается хорошей переносимостью, что наряду с высокой гипотензивной и антиангинальной эффективностью, положительно влияет на качество жизни пациентов.

Литература

1. Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва. Издательство БИНОМ 2003.
2. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. Москва. Издательство Литтерра. 2004
3. Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков. Метопролол : усовершенствованная форма эталонного бета-блокатора. Кардиология, 2003, 9, 91-100.
4. А.И. Мартынов. Метопролол: результаты контролируемых клинических исследований. Клиническая фармакология и терапия, 2004, 13 (3), 48-55.
5. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction systematic review and meta regression analysis. BMJ, 1999, 318, 1730-1737.
6. Ю.Н. Серенко, О.Л. Рековец, Г.В. Дзяк с соавт. Антигипертензивная эффективность метопролола-ретарда (эгилок ретард) у больных мягкой и умеренной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ProlongER»). Украинский кардиологический журнал, 2005, 2, 35-41.

7. Kuhlkamp V., Schirdewan A., Stangle K. et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double blind, placebo-controlled study. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, 36 (1), 139-146.

8. А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, В.Г. Яковенко. Лечение артериальной гипертензии: результаты открытого исследования ПРОЛОНГЕР-2. Украинский кардиологический журнал, 2006, 4, 29-34.

9. В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин. Клиническая эффективность и особенности приверженности 48-недельной терапии эгилоком ретард больных мягкой и умеренной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006, 1-12.

10. П.П. Тихонов, Л. А. Соколова. Оценка эффективности метопролола замедленного высвобождения у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного ритма артериального давления. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, №4, 1-9.

11. Б.И. Шулушко, С.В. Макаренко. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. Санкт-Петербург. 2003. Метод Эгилока ретард, что также положительно влияет на качество жизни.

Купирование и профилактика гастроинтестинального синдрома при лечении онкологических больных

Жусупова Б.Т., Кокошко А.И., Емцова И.И., Тажибеева П.М., Рутжанова Ж.Ю.
Онкологический диспансер, г. Астана

Клинические проявления осложнений комплексной терапии у больных со злокачественными новообразованиями равноценны таковым основного заболевания, а иногда превосходят их по степени тяжести, в связи с этим особое значение приобретают поиск и внедрение высокоэффективных фармакологических средств, направленных на снижение данных явлений и улучшение качества жизни.

Все известные противоопухолевые лекарственные средства обладают системным воздействием на организм, повреждая с разной частотой практически все структуры организма и при этом вызывая разнообразные побочные реакции.

Клинические проявления побочных эффектов при химиотерапии злокачественных новообразований во многом своеобразны, поэтому профилактика и лечение осложнений, связанных с ней, представляет в определенной мере специфическую задачу.

К группе гастроинтестинальных осложнений относятся тошнота и рвота – частые осложнения, обусловленные введением противоопухолевых препаратов, негативно влияют на психологический статус больных, могут стать причиной развития электролитных нарушений, обезвоживания, аспирационной пневмонии, анорексии, потери массы тела.

Важнейшим фактором возникновения тошноты и рвоты является потенциальная эметогенность препарата.

При цитостатической терапии выделяют 3 вида тошноты и рвоты: острую, развивающуюся в течение первых 24 часов после введения цитостатиков; отсроченную – в течение последующих 2–6 суток после введения препаратов и психогенную (преждевременную), появление которой предшествует введению химиопрепаратов.

Рвота представляет собой сложный процесс центральной координации рвотного центра, находящегося в продолговатом мозге. Рвотный центр получает импульсы от глотки, ЖКТ, средостения, высших кортикальных центров (визуальных, двигательных, обонятельных, вестибулярных) и хеморецепторов триггерной зоны, которая находится на дне 1У желудка (area postera). Триггерная зона не защищена гематоэнцефалическим барьером, она открыта для приносимых кровью токсинов и передает информацию в рвотный центр. На активность триггерной зоны влияют рецепторы: дофаминергические, серотонинергические, мускариновые, гистаминовые. Противорвотные препараты являются антаго-

нистами 1-го или нескольких рецепторов.

Одним из высокоэффективных средств для борьбы с тошнотой и рвотой на фоне противоопухолевой химио- и лучевой терапии, а также в послеоперационном периоде, является осетрон. Действие препарата обусловлено способностью блокировать серотониновые рецепторы. В возникновении тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой терапии важную роль играет стимуляция афферентных волокон блуждающего нерва серотонином, выделяющимся из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки ЖКТ. Блокируя серотониновые рецепторы, осетрон угнетает центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя рецепторы дна 1У желудка, при этом не снижает психомоторной активности и не вызывает седативного эффекта.

Используются следующие режимы введения:

– однократно внутривенно 8 мг медленно непосредственно перед проведением химиотерапии

– 8 мг внутривенно медленно непосредственно перед химиотерапией, затем – 2 раза внутривенно по 8 мг с интервалом 2–4 часа

– в случаях менее тяжелой химиотерапии и при лучевой терапии внутривенно медленно 8 мг непосредственно перед лечением, либо перорально 8 мг за 1–2 часа до лечения. Затем для профилактики поздней рвоты по 4 мг внутрь каждые 12 часов 5 дней.

В отделении химиотерапии городского онкологического диспансера г. Астана за период с февраля 2004 года по сентябрь 2006 года проведено 3726 циклов химиотерапии, из них 597 (16%) – в режиме монохимиотерапии. В 1900 (51%) случаях в схемы входил цисплатин, обладающий высокой степенью эметогенной активности.

В 300 случаях с целью профилактики тошноты, рвоты применялся метоклопропамид, эффективность была отмечена в 90 случаях (30%). Остальным приходилось назначать дроперидол (5 мг, внутримышечно), рвота купировалась в 106 случаях, в 104 – сохранялась, что требовало назначения дезинтоксикационной инфузионной терапии.

В 265 случаях назначался стандартный режим применения осетрона фирмы «Доктор Реддис Лаб.» . В 20 случаях (8%) приходилось назначать дроперидол, после чего рвота купировалась в 16 случаях, 4-х – сохранялась. Т.о., эффективность осетрона составила 92%. Это послужило основанием шире назначать осетрон с целью профилактики тошноты, рвоты, а также лечения диспепсического синдрома.

Побочных эффектов отмечено не было.

В радиологическом отделении проводятся различные методы лечения: лучевая терапия (дистанционная, сочетанная, внутриволостная), химиолучевая, облучение на фоне иммунотерапии, что сопровождается развитием диспептического синдрома. С 2004 по 1X\2006 г. 46 больным проведена химиолучевая терапия, 34 - лучевая терапия + иммунотерапия, 28 (35%) пациентам проводилось купирование и дальнейшая профилактика тошноты введением церукала, в 52 (65%) случаях - использовался осетрон (по 8 мг). Отмечена низкая эффективность церукала в сравнении с осетроном.

Другой областью применения противорвотных препаратов является профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты. По литературным данным частота послеоперационной тошноты и рвоты варьирует между 20 и 30 % в зависимости от факторов риска (Капустина Н.Б., Robert A., Langer M.D.)

Выделяют две группы факторов риска тошноты и рвоты - хирургические факторы и факторы пациента. В качестве основных факторов риска возникновения тошноты и рвоты, имеющих значение в практике онкохирургии, можно выделить длительность операции и продолжительность анестезии.

Нами проводилась работа на базе ОАРИТ ГОД за период 2005-06 гг. С начала 2005 года в отделении отсутствовал фентанил, и, при проведении многокомпонентной тотальной внутривенной анестезии (МТВА), приходилось пользоваться другими наркотическими анальгетиками (промедол, омнопон). При этом резко возросло количество больных с выраженной тошнотой и рвотой в период выхода из наркоза и в раннем послеоперационном периоде. Проведя ретроспективный анализ историй болезни за 2004 год, мы получили данные, что из 365 больных после МТВА тошнота наблюдалась у 47 (12,8%) человек, из них у 29 (7,9%) отмечалась рвота. За первые два месяца 2005 года из 58 больных после МТВА с применением промедола или омнопона у 13 (22,4%) пациентов - тошнота, у 9 (15,5%) - рвота, у одной больной на 7 сутки отмечалась эвентерация сальника. Это заставило нас искать причину и пути коррекции данных осложнений. После анализа карт анестезиологического пособия, длительности и характе-

Таблица 1. Характер оперативных вмешательств

Операция	Кол-во
Расширенная комбинированная гастрэктомия	3
Резекция желудка	4
Экстирпация матки с придатками	3
Ампутация матки с придатками	2
Радикальная мастэктомия с овариоэктомией	1

ра оперативного вмешательства, сопутствующей патологии, мы пришли к следующим выводам:

- длительность оперативного вмешательства во всех 13 случаях превышала 3 часа;
- средняя продолжительность анестезиологического пособия составила 210 мин;
- в качестве компонента анальгезии применялся промедол в суммарной дозе до 180 мг, либо омнопон до 100 мг;
- у 9 больных имело место ожирение II-III ст.

С целью купирования тошноты и рвоты больным применялся метоклопрамид по 10 мг до 4 раз в сутки, однако в 8 случаях тошнота сохранялась в течение 48 часов послеоперационного периода, в 5 случаях дополнительно назначался дроперидол в дозе 5 мг.

Учитывая центральный генез послеоперационной тошноты и рвоты, с целью их профилактики и купирования решено было использовать осетрон.

Осетрон применяется нами в качестве медикаментозной поддержки в момент выхода из наркоза, после анестезии, превышающей 180 минут, назначается по 4 мг. Внедрив данную методику в практику, мы получили следующие результаты: из 67 больных, составивших основную группу, в 7 (10,4%) случаях наблюдалась тошнота, из них в 4 (5,9%) случаях отмечалась рвота, требующая дополнительной медикаментозной коррекции.

Таким образом, на основании проведенного наблюдения, можно сделать вывод, что применение осетрона фирмы «Доктор Редисс Лаб.ЛТД» с профилактической целью, достоверно снижает риск возникновения тошноты и рвоты при проведении химио- и лучевой терапии, а так же в послеоперационном периоде.

Литература

1. Борисов В.И. Антиэметики в лекарственной терапии злокачественных опухолей. Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей. П-ая ежегодная российская онкологическая конференция. 1998г.
2. Гершанович М.Л. Современные стандарты применения про-

тиворвотных лекарств. Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей. III-ья ежегодная российская онкологическая конференция. 1999г.

3. Энциклопедия клинической онкологии. Главный редактор проф. М.И.Давыдов. Москва ООО «РЛС -2004», 2004г.

Лечение тяжелых бактериальных инфекций цефалоспоридами IV поколения: оценка эффективности применения ЦЕФ IV в отделении интенсивной терапии новорожденных

Антонова Г.Л., Аубакирова А.К., Измайлова Ф.Х., Зал - Улы А.С.
Перинатальный центр, Алматы

Диагностика и лечение серьезных инфекций имеют в педиатрической практике ряд особенностей, создающих сложности для врача. Стартовая терапия инфекций в педиатрии, как и у взрослых, имеет преимущественно эмпирический характер. Во многих случаях у детей не удается получить образцы культуры из-за нежелательности проведения инвазивных процедур, а полученные образцы часто ограничиваются кровью и мочой. Результаты исследования этих образцов не всегда позволяют определить возбудитель и его чувствительность к антибиотикам, что приводит к возрастанию значения эмпирической терапии в детской практике.

С учетом широкого спектра возбудителей для эмпирической терапии среднетяжелых и тяжелых инфекций в педиатрии часто приходится использовать комбинацию из двух и даже трех антимикробных средств.

Кроме того, дети чаще, чем взрослые, госпитализируются в связи с инфекциями и получают в стационарах преимущественно парентеральное лечение. Выбор препаратов осложняет и наблюдающийся в последнее время рост резистентности наиболее распространенных в педиатрии возбудителей инфекций к широко используемым антибиотикам (*P. aereginosa*, протидирующие В-лактамазы расширенного спектра *E.coli*, *Klebsiella spp.*). В ряде случаев выбор антибактериальных средств ограничен и требованиями безопасности, которая имеет еще большее значение, чем у взрослых пациентов. Все это в свою очередь вызывает необходимость более сложных и дорогостоящих комбинаций антимикробных средств. В тоже время, эмпирическая монотерапия антибиотиком широкого спектра действия имеет преимущества перед комбинированным лечением, обусловленные в т.ч. снижением риска токсических реакций и лекарственных взаимодействий.

Одной из наиболее распространенных в течение длительного времени была комбинация цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов. В настоящий момент эффективность данной комбинации ограничена появлением среди грамотрицательных микроорганизмов продуцентов В-лактамаз расширенного спектра, гиперпродуцентов хромосомных В-лактамаз и широким распространением аминогликозидомодифицирующих ферментов.

Дополнительной проблемой при применении це-

фалоспоринов III поколения является трудность определения традиционными методами устойчивости, связанной с продукцией В-лактамаз расширенного спектра. В этой связи с этим большое внимание уделяется монотерапии антибиотиками, обладающим активностью в отношении распространенных возбудителей и отвечающим критериям безопасности.

В настоящее время выбор таких антибиотиков ограничен. Одной из немногих групп, отвечающих вышеуказанным требованиям, наряду с карбапенемовыми антибиотиками могут быть цефалоспорины IV поколения. Они обладают широким спектром антибактериальной активности, включающим аэробные грамположительные микроорганизмы и анаэробы.

Спектр действия практически полностью удовлетворяет потребностям эмпирической терапии инфекций у детей. Так цефепим активен *in vitro* в отношении большинства стрептококков, стафилококков и энтерококков, например *E.coli*, *H.Influenae*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Morganella*, *Neisseria*, *Serratia*, штаммы *Proteus*, особенно *P. aeruginosa*, резистентных к аминогликозидам или цефалоспориновым антибиотикам III поколения. К анаэробным микроорганизмам, входящим в спектр действия препарата, относятся *Bakterioides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium*, *Fusobacterium spp.* Потенциальными преимуществами препарата служат: более быстрое проникновение в клеточную стенку грамотрицательных микроорганизмов; более высокая устойчивость к гидролизу бета-лактазами; повышенный аффинитет к пенициллин-связывающим белкам. Препарат широко распределяется по всем тканям и жидкостям организма: цереброспинальная жидкость, желчь, бронхиальный секрет, мочеполовой тракт, асцитическая жидкость, легочная ткань, полость среднего уха. Характерной особенностью является низкая степень связывания с белками (около 20%), препарат преимущественно выделяется почками в неизменном виде, что позволяет создавать в моче высокую концентрацию препарата, ингибирующую возбудителей инфекции мочевыводящих путей. По данным фармакокинетических исследований, период полувыведения у детей старше 2 месяцев составляет приблизительно 2 часа.

В исследование, проведенное в отделении интен-

сивной терапии новорожденных городского Перинатального центра Алматы, целью которого являлась оценка клинической эффективности и безопасности антибактериального препарата из группы цефоласпоринов IV поколения - ЦЕФ IV, выпускаемого казахстанской фирмой «Химфарм» в качестве средства эмпирической монотерапии при тяжелых формах пневмонии были включены новорожденные и дети первых месяцев жизни (n - 18, включая 9 недоношенных). Контрольная группа составила 16 детей, получавших цефтазидим.

Диагноз был верифицирован на основании рентгенологической картины бронхолегочной системы, данных клинической картины заболевания и лабораторных показателей. Состояние 43,7% детей оценивалось тяжелым и у 56,3% - средней тяжести за счет симптомов общей интоксикации, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности. За состоянием жизненно важных функций организма детей осуществляли динамический мониторинг, проводили клинико-биохимические исследования показателей крови, бактериологический контроль, а также параклиническое обследование; рентгенографию, нейросонографию, ЭКГ.

При изучении анамнеза матерей обследованных новорожденных документально установлено отношение практически всех женщин к группе высокого риска по развитию инфекционной патологии у их младенцев.

Литература

1. Bredley J.S. *Selecting therapy for serious infections for children: maximizing safety and efficacy.* *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 31;405-10
2. Курчатов В.А., Белобородова Н.В., Бирюков А.В. *Антибио-*

Результаты фармакокинетических исследований в педиатрии свидетельствуют о том, что цефепим без риска кумуляции можно назначать детям с 12-часовым интервалом между введениями в дозах до 50мг/кг. Мы применили ЦЕФ IV по 30мг/кг каждые 12 часов у детей младше 14 суток и по 50мг/кг каждые 12 часов у детей старше 14 суток. Средний курс лечения составил 10 дней, но при необходимости продлевался до 14 дней. Кроме того, больные получали общепринятую синдромальную терапию. На 3 и 5 дни терапии эффективность составила соответственно 30 и 50% и была значительно выше, чем при применении антибиотика сравнения (соответственно 17 и 37,4%). Побочные реакции развивались с частотой 7,8%. Наиболее часто отмечалось небольшое повышение уровня печеночных ферментов. Не зарегистрировано ни одного случая рвоты, диареи, сыпи, кандидоза, тромбоцитопении и судорог. По окончании исследования удовлетворительный терапевтический эффект был достигнут у всех детей исследуемой группы - 99,9%.

Таким образом, ЦЕФ IV показал себя как эффективный и безопасный препарат для лечения пневмонии у детей первых месяцев жизни. Препарат может быть рекомендован в практику неонатальных отделений и можно предположить, что в связи с ростом уровня антибиотикорезистентности показания к назначению цефепима в педиатрической практике будут расширяться.

тики и химиотерапия, 1999, П. 23-3

3. O. Ryan et al. *36 Interscience Conference and Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans LA. Sept. 15-18, 1996, Abstract LM 23*

Применение Долгит® крема в локальной терапии остеоартроза

Желябина О.В., Поддубная Н.Ю., Титаренко С.В., Шишкаева Д.С., Турсунова А.Т.
КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, РКГИОВ отделение терапии

Остеоартроз – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц (Насонова В.А., Насонов Е.Л. 2003 г.).

Остеоартроз – это самое распространенное заболевание суставов, являющееся одной из основных причин инвалидности у людей старшего возраста. По данным разных авторов, частота встречаемости остеоартроза в популяции составляет от 3 до 10%. Чаще остеоартрозом страдают женщины. Клинические проявления начинаются преимущественно в возрасте 40–50 лет, хотя признаки дистрофических изменений в суставе хряще могут обнаруживаться значительно раньше, иногда в возрасте 16–25 лет. Наиболее яркая клиническая картина наблюдается в возрасте 55–65 лет. При этом частота заболевания нарастает с возрастом: среди лиц старше 50 лет она достигает 27%, а старше 60 лет – 97%; до 80% больных испытывают ограничение подвижности разной степени, а 25% – не могут выполнять обычную повседневную домашнюю работу. Приведенные данные свидетельствуют об актуальности проблемы лечения остеоартроза, поскольку заболевание поражает значительную часть населения трудоспособного возраста и ухудшает качество жизни больных.

Основным клиническим проявлением остеоартроза является боль и ограничение подвижности в суставах, у ряда больных – выпот и признаки воспаления различной степени, не сопровождающегося системным эффектом. Боль представляет собой самый частый синдром при остеоартрозе, поэтому современные методы его лечения направлены главным образом на уменьшение боли и улучшение функции сустава с использованием неспецифических симптоматических средств.

Основные исследования в области фармакотерапии остеоартроза направлены на установление доказательств эффективности лекарственных средств различных групп, уточнение степени их безопасности и как следствие возможности проведения длительной терапии и/или частого использования, способности замедлить прогрессирование болезни, сохранить функциональную активность пациентов и улучшить прогноз остеоартроза. Учитывая сложность патогенеза, лечение остеоартроза является трудной комплексной задачей.

На сегодняшний день для лечения остеоартроза применяют быстродействующие препараты (нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты, анальгетики), местнодействующие препара-

ты и медленнодействующие препараты (хондропротекторы). При применении нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения остеоартроза необходимо учитывать их возможные негативные влияния: на слизистую ЖКТ, кардиотоксический эффект, негативное влияние на хрящевую ткань, отрицательное взаимодействие с антигипертензивными препаратами. Так, даже кратковременный прием НПВП может привести к развитию поражений ЖКТ, нарушению функции почек и т.д., поэтому их применение при остеоартрозе должно быть в низких дозах и короткими курсами. При далекозашедших стадиях остеоартроза болевой синдром обусловлен несколько другими причинами (давление на костную ткань, наличие остеофитов), что требует применения анальгетических препаратов (парацетамол, трамадол), обладающих известными побочными эффектами, что так же ограничивает их применение. Медленнодействующие препараты требуют длительного приема, оказывая свое действие после 3–6 месяцев приема, что ограничивает их применение для быстрого купирования боли и применения в стационаре. Применяемые же местно средства, как правило, оказывают противовоспалительное и анальгетическое действие в короткие сроки, не оказывая системных побочных эффектов.

Мы изучали эффективность локальной терапии Долгит® кремом, (производства компании «PRO.MED.C.S. Praha a.s.», Чехия) у пациентов с остеоартрозом II–III стадии по Kellgren–Lawrens с вторичным синовитом и выраженным болевым синдромом. Долгит® крем представляет собой высокоактивное средство для локальной терапии болевого синдрома на основе ибупрофена – одного из наиболее широко применяемых и хорошо переносимых НПВС. Его отличительной особенностью является уникальная масляно-водноэмульсионная основа, обеспечивающая максимальное проникновение активного вещества в очаг воспаления. Препарат оказывает местное противовоспалительное, анальгетическое и противоотечное действие.

Изучение эффективности препарата у 70 больных с длительностью заболевания от 3 до 15 лет. Верификация диагноза основывалась на данных клинического и рентгенологического исследований. Клинические признаки выраженного синовита имели место у 10 больных. Характеристика больных представлена в таблице №1.

Крем на пораженные суставы наносили 3 раза в день в течение 2 недель ежедневно. Местное лечение проводили на фоне приема больными нестероидных противовоспалительных препаратов (препаратами НПВС в/м или per os). Для сравнения влияния соб-

Табл. №1. Характеристика больных

Характеристика	Кол-во, чел
Возраст, годы	
до 55 лет	15
старше 55 лет	55
Давность ОА	
до 5 лет	14
5-10 лет	54
более 10 лет	2
Стадия ОА по Kellgren-Lawrens	
II	59
III	11
Сопутствующие заболевания ССС (ИБС, АГ)	53
Сопутствующие заболевания ЖКТ	27
мужчин	38
женщин	32

ли интенсивность боли (в покое, при активных, пассивных движениях, в ночное время) по аналоговой шкале ВАШ, боль при пальпации сустава в баллах (0-безболезненна, 1-слабая степень, 2-умеренная, 3-сильная), наличие утренней скованности и ограничение подвижности в баллах (0-нет, 1-умеренное, 2-выраженное), окружность суставов. Кроме того, анализировали оценку эффективности лечения врачом и больным, потребность в НПВП.

Следует отметить, что каких либо побочных эффектов при применении местнодействующего препарата Долгит® крем не наблюдалось. Оценка эффектив-

Табл. №2. Характеристика клинических проявлений.

Показатели	До лечения	Чер. 2 нед. лечения
Интенсивн. болей в покое, баллы	47±7	25±8
Боль при движении, баллы	60±6	32±7
Боль при пальпации, баллы	5±2	2±2
Окружность суставов, см	43±1	41±1
Ограничение подвижности, баллы	4±1	2±2
Утренняя скованность (менее 30 минут)	2±1	1±1

ности применения препарата врачом и пациентом проводилась по 3-бальной системе (3-высокая интенсивность симптомов, 2 – умеренная, 1- минимально выражена) (табл. 3).

Кроме того, учитывая наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, у 30 больных при совместном применении с НПВС (внутри или в/м), НПВС были отменены из-за появления побочных эффектов, и больные продолжали лечение местнодействующим препаратом.

Список используемой литературы:

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей под редакцией В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М. «Литтерра», 2003.
2. Секреты ревматологии. Стерлинг Дж. В. М. Бином. 2001. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза. РМЖ, 11, 2003; 4 (176): 201-205.
3. Белоусов Ю.Б. От научных доказательств к качественной клинической практике. Фарматека 2004. 2 (81); 6-9.
4. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium medicum 2000; 2: 509-514.

ственно противовоспалительной терапии проанализированы дополнительно результаты терапии у 20 пациентов с остеоартрозом аналогичной локализации и стадии без применения мази.

Перед началом лечения оценива-

Табл. №3. Оценка эффективности применения Долгит® крема.

Признаки	До лечения		Через 2 нед.	
	врач	больной	врач	больной
Боль в покое, баллы	3	3	1	1
Боль при движении, баллы	3	3	1	1
Нарушение функциональной активности, баллы	3	3	1	1

В группе сравнения, где лечение было представлено только системными НПВС, были получены одинаковые эффекты лечения. Но данные эффекты сопровождались побочными эффектами (задержка жидкости, повышение АД, боли в желудке), требующими применения дополнительных препаратов для их купирования. У 50% больных сроки лечения были сокращены до 5-7 дней, из-за выраженности побочных эффектов. Тогда как, у пациентов при назначении комбинированной терапии НПВС и местнодействующее средство Долгит® крем через 2 дня применения появилась возможность для снижения дозы НПВС, вследствие снижения интенсивности симптомов.

Таким образом,

1. Долгит® крем обладает противовоспалительными, анальгетическими и противоотечными свойствами.
2. Эффект препарата развивается уже после 24-48 часов применения.
3. При применении Долгит® крема не наблюдалось побочных эффектов.
4. При совместном применении НПВС и местнодействующего препарата Долгит® крема снижается потребность в высоких дозах НПВС, что позволяет избежать тяжелых побочных эффектов и дополнительных расходов на их купирование.
5. По оценкам больных Долгит® крем имеет приятный запах, легко и быстро впитывается в кожу, не оставляет следов на одежде, не прилипает к одежде.
6. При противопоказаниях для назначения НПВС или их отмене из-за выраженных побочных эффектов Долгит® крем может применяться для монотерапии с достаточным клиническим эффектом.

В заключение можно добавить, что на и сегодняшний день не теряет значение знаменитое изречение Гиппократ: «При лечении больного имейте привычку соблюдать два правила: помогать или, по крайней мере, не вредить». Знание и неукоснительное соблюдение практическими врачами принципов рационального подбора терапии и взаимодействия препаратов для лечения остеоартроза поможет добиться наибольшей эффективности и безопасности лечения.

5. Маколкин В.И., Меньшиков И.В. Остеоартроз коленного сустава: современный подход к проблеме лечения. Тер. архив, 2005, 5, 83-86.
6. Pelletier J.-P. Et al. Efficacy and safety of Diacerein in osteoarthritis of the knee. Arthr. and Rheum. 2000; 43 (10): 2339-2348.
7. Pavelka K. et al. Arthr. and Rheum. 2000\$ 43 (9 suppl.). 1908-2000.
8. Чичасова Н.В. Локальная терапия хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. РМЖ. 2001; 9 (7-8): 286-8.

Эффективность карвидила у больных инфарктом миокарда с высоким риском развития сердечной недостаточности

Бейшенкулов М.Т., Баитова Г.М.

Отделение urgentной кардиологии НЦКит имени академика М.Миррахимова,

Бишкек, Киргизстан

УДК-61.616.12.615.71

The effectiveness of carvidil in patients with myocardial infarction with high risk of development heart failure

Bejshenkulov M.T., Baitova G.M.

Department of urgent of cardiology of NCCT of a name of academician M.Mirrahimova, Bishkek, Kyrgyzstan.

With the purpose of prognostic of heart failure (HF) at 96 patients with Q wave myocardial infarction (QMI) applied short-term volumetric loading (VL) on heart for 3 day of disease. Groups of patients: 1 group - QMI with HF II (Killip) (n=22); 2 group - QMI without HF (EF of LV>40%) (n=38); 3 group - QMI without HF (EF of LV>40%) (n=36) with "pathological" reaction at VL on a background of reception carvidil; the control - healthy persons (n=20). It is revealed, that at healthy persons at VL on heart systolic (SF) and diastolic (DF) functions of LV improve, and form

of LV becomes more ellipse (normal reaction to VL), at patients with MI with HF II class on Killip at VL hearts worsens of SF, structure of filling of LV, form of LV becomes more spherical ("pathological" reaction), in patients with MI not complicated with EF of LV>40% in 40% cases came to light "normal", and in 60% - "pathological" reaction (high risk of HF).

Within 6 months HF developed only at patients with "pathological" reaction on VL in 30,4% cases. Reception of carvidil reduces of development of HF in patients with not complicated QMI with "pathological" reaction on VL with 30,4% up to 11,1% (p<0.05). Key words: myocardial infarction, volumetric loading on heart, systolic (SF) and diastolic (DF) functions of LV, geometry of LV, carvidil.

Одним из наиболее опасных осложнений инфаркта миокарда (ИМ) является сердечная недостаточность (СН) [1,2]. Развитие осложнения сопровождается дилатацией левого желудочка (ЛЖ), нарушением его геометрии и угнетением насосной функции ЛЖ [3,4]. Этот процесс постинфарктного ремоделирования ЛЖ сердца при ИМ запускается в результате гибели кардиомиоцитов и вначале носит адаптивный характер, направленный на поддержание нормального сердечного выброса и адекватного миокардиального стресса. Однако известно, что у значительной части больных, перенесших острый ИМ, процесс ремоделирования приобретает дезадаптивный характер с дальнейшим развитием хронической СН. У части больных ИМ в дебюте болезни симптомов СН нет, сократительная способность ЛЖ относительно сохранена, но впоследствии, зачастую после выписки из стационара, развивается клинические признаки этого тяжелого осложнения [5,6]. Все это свидетельствует о важности раннего выявления больных с высоким риском развития СН с целью активного консервативного, а возможно, и инвазивного лечения. Решить эту проблему возможно с помощью стресс ЭХОКГ, путем объемной нагрузки (ОН) на сердце с помощью аппарата «Вакуум», разработанный в НЦКТ [7]. Результаты многоцентровых исследований применения бета-блокаторов показали улучшение ближайшего и отдаленного прогноза у больных ИМ [8,9], одним из самых перспективных из них является карведилол [10,11]. Это связано с его способностью блокировать как бета-, так и альфа1-рецепторы, а также прямому антиоксидантному и антипролиферативному действиям [12,13].

Целью нашей работы явилось выявление больных Q волновым ИМ с высоким риском развития СН

путем применения ОН на сердце и изучение у них эффективности карведилола в профилактике СН.

Материал и методы лечения

Было обследовано 96 больных Q волновым ИМ (QИМ) с элевацией сегмента ST

Критерии включения в исследование:

1. Ангинозный приступ длительностью более 20 мин.
2. ЭКГ: элевация ST с последующим образованием патологического Q и отрицательного T на ЭКГ (передняя локализация).

3. Возраст до 70 лет, мужской пол.

4. Увеличение активности тропонина T.

Критерии исключения:

1. Почечная и печеночная недостаточность.
2. Клапанные пороки сердца.
3. Гипертрофия отделов сердца.

Группы исследованных.

Выявление лиц с высоким риском развития СН проводилось у 74 больных QИМ без СН, которые подвергались ОН на сердце с помощью аппарата «Вакуум» на 3 сутки заболевания. Также ОН была проведена 20 здоровым мужчинам (контроль) и 22 больным QИМ с острой СН II класса по Киллип (застойные хрипы в легких, занимающих менее 50% поверхности легких и/или протодиастолический ритм галопа).

Контрольная группа – здоровые лица (n=20)

1 группа – QИМ с СН II (Киллип) (n=22)

2 группа – QИМ без СН (ФВ ЛЖ>40%) (n=38), разделены на подгруппы: 2а гр.- с «нормальной», 2б гр. - с «патологической» реакцией на ОН.

3 группа - QИМ без СН (ФВ ЛЖ>40%) (n=36) с

«патологической» реакцией на ОН, на фоне лечения карвидилом (фирма Grindex).

Методы лечения:

Догоспитальный этап: НТГ, аспирин 250мг, морфин, стрептокиназа 1.5млн.ед. Госпитальный этап: аспирин внутрь, метопролол 100 мг в сутки внутрь, эналаприл 20 мг/сутки, инфузия НТГ 24 часа, гепарин 15 тыс.ед в сутки подкожно 5 дней.

В 3-й группе вместо метопролола больные получали карвидил 50мг/сутки (без титрования).

Методика проведения объемной нагрузки с помощью аппарата «Вакуум» (7).

Аппарат «Вакуум» представляет собой вакуумный насос, соединенный с помощью шлангов с двумя камерами. В камеры помещают нижние конечности больного и герметизируют на уровне верхней трети бедра. Включают насос и снижают давление внутри камер на 60 мм. рт. ст. ниже атмосферного, при этом в венах нижних конечностей депонируется 600-800 мл крови. При одномоментной быстрой разгерметизации этот объем крови устремляется к сердцу, создавая нагрузку. Параллельно при этом регистрируют ЭХО и Допплер ЭХОКГ с оценкой систолической, диастолической функции и ремоделирования ЛЖ.

Методы исследования

1. ЭКГ в 12 отведениях.

2. ЭХОКГ (систолическая функция и ремоделирование ЛЖ). Анализировались следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП, см), конечный систолический объем (КСО, мл), конечный диастолический объем (КДО, см³), фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ, %), индекс сферичности систолический (ИСс ед) и диастолический (ИСд, ед), миокардиальный стресс диастолический (МСд, ед), относительная толщина стенок ЛЖ (2Н/D).

3. Допплер ЭХОКГ (диастолическая функция ЛЖ). Анализировались следующие показатели: Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А – их отношение, ВИР – время изоволюмического расслабления (м/сек).

4. Объемная нагрузка на сердце проводилась на 3 сутки ИМ.

Результаты исследования и их обсуждение

Процесс ремоделирования ЛЖ сердца у больных, перенесших ИМ, запускается в результате гибели значительной части кардиомиоцитов и продолжается после прекращения повреждающего действия на миокард. Этот процесс носит адаптивный характер, направленный на поддержание нормального сердечного выброса и адекватного миокардиального стресса [3,4,5]. Однако, у части больных ИМ, несмотря на стабильное течение заболевания, отсутствие выраженных нарушений сократимости ЛЖ, в постинфарктном периоде развивается СН без повторных эпизодов острого коронарного синдрома

[1,2,3,4]. Как правило, это происходит у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий, у которых постепенно, в условиях низкой перфузии снижается сократимость в так называемых участках «спящего» миокарда [14]. Выявлять таких больных с высоким риском развития СН можно неинвазивно при помощи стресс ЭХОКГ, в нашем случае при проведении объемной нагрузки на сердце. При использовании аппарата «Вакуум» происходят следующие изменения гемодинамики – при депонировании крови в нижних конечностях, когда вследствие работы вакуумного насоса давление в камерах снижают на 60 мм.рт.ст. ниже атмосферного, приток крови к сердцу уменьшается (объемная разгрузка (ОР). После быстрой разгерметизации депонированный объем крови устремляется к сердцу, создавая ОН. У здоровых при ОР ФВ ЛЖ снизилась с $54.5 \pm 1.1\%$ до $44.1 \pm 1.2\%$ ($p < 0.01$) за счет уменьшения КДО ЛЖ (на 17.2% , $p < 0.05$), при этом КСО ЛЖ практически не изменился. ИСд ЛЖ при ОР уменьшился на 28% ($p < 0.001$), систолический на 10% ($p < 0.05$). При ОН КДО ЛЖ увеличился на 20.7% по сравнению с ОР и на 5% по сравнению с исходным, ФВ ЛЖ соответственно увеличилась на 23.3% ($p < 0.05$) и 5% ($p < 0.05$) (Рис 1). ИСд ЛЖ при ОН практически вернулся к фоновому уровню (0.46 ± 0.01 ед против 0.47 ± 0.01 ед), а вот ИСс уменьшился на 20% по сравнению с фоном ($p < 0.05$) и 10.1% по сравнению с ОР ($p < 0.001$) (Рис.1).

При анализе ДФ ЛЖ оказалось, что при ОР в связи с уменьшением венозного притока к сердцу снижается Е, А практически не меняется, их отношение (Е/А) уменьшается. При ОН Е увеличивается в большей степени, чем А, Е/А увеличивается, т.е. увеличение кровотока из левого предсердия в желудочек идет в основном в фазу быстрого наполнения.

Таким образом, у здоровых при ОН увеличивается ФВ ЛЖ, улучшаются показатели диастолической функции ЛЖ, т.е. большая часть крови из ЛП в ЛЖ перетекает в фазу быстрого наполнения, а форма ЛЖ становится более эллипсоидной. Такую реакцию на ОН мы назвали «нормальной».

Стресс ЭХОКГ проводили больным QИМ (1 гр.) с СН II класса по Киллип. В исходном состоянии в этой группе больных была снижена ФВ ЛЖ ($36,89 \pm 4,16\%$) (рис.1), выражена диастолическая дисфункция ЛЖ (Е/А – 0.78 ± 0.006) (рис.4), форма ЛЖ была шарообразной (ИСд – 0.70 ± 0.01) (рис.2). При ОР уменьшился ИСд (с 0.70 ± 0.01 ед до 0.60 ± 0.01 ед, $p < 0.05$), ИСс – с 0.64 ± 0.01 ед до 0.55 ± 0.01 ед ($p < 0.05$) (Рис.2,3). Как известно при СН у больных с ИМ увеличивается преднагрузка. Депонирование части крови в нижних конечностях (ОР) приводит к снижению преднагрузки, уменьшается КДД ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, хотя все равно заметно превышая таковые у здоровых. ФВ ЛЖ несколько увеличивается (недостаточно), структура наполнения ЛЖ достоверно не изменяется. При ОН ЛП увеличилось на 37% по сравнению с ОР и на 13% по сравнению с исходным ($p < 0.05$), КДО на 38% и 21% ($p < 0.05$), ФВ ЛЖ уменьшилась на 26% и 18% соответственно ($p < 0.05$) (рис.1).

Систолический ИС с 0.55 ± 0.01 ед при ОР увеличился до 0.67 ± 0.01 ед ($p < 0.001$), ИСд – 0.60 ± 0.01 ед до 0.77 ± 0.01 ед ($p < 0.001$) (рис.2,3). Параллельно происходило дальнейшее усугубление диастолической дисфункции ЛЖ – Е/А снизился до 0.51 ± 0.05 ед (Рис.4). Вышеизложенное означает, что при ОН, когда возрастает преднагрузка, у больных ИМ с СН происходит еще большее ухудшение систолической и диастолической функций ЛЖ, а форма ЛЖ становится шарообразной. Таким образом, при ОН у больных ИМ с острой СН происходили противоположные здоровым изменения систолической, диастолической функций и геометрии ЛЖ, которые мы назвали «патологической» реакцией на ОН.

ОН была проведена 74 больным QИМ без клинических проявлений СН с ФВ ЛЖ больше 40%. Эхокардиографический контроль ОН показал, что изменения СФ, ДФ и геометрии ЛЖ происходили в двух противоположных направлениях. У 40% больных (2а гр.) мы наблюдали «нормальную» реакцию на ОН, как у здоровых. А у 60% больных (2б гр.) была зарегистрирована «патологическая» реакция на ОН, как при ИМ с острой СН, это расценивалось как высокий риск развития СН. Интересно, что исходные показатели СФ и ДФ и геометрии ЛЖ достоверно не различались (Рис.1,2,3,4).

К 6 месяцу наблюдения за больными ИМ в подгруппе с «нормальной» реакцией (2а гр.) на ОН ни у одного пациента не развилась хроническая СН, а у больных с «патологической» реакцией (2б гр.) на ОН это осложнение появилось в 30,4% случаев (Рис.5).

В настоящее время имеются различные препараты, позволяющие уменьшить проявления СН. Одним из них является альфа, бета блокатор карведилол. Во многих исследованиях он показал свойство улучшать исходы ИМ с СН благодаря ряду дополнительных биологических свойств – антиоксидантному действию благодаря карбазольному остатку, уменьшению роли свободных кислородных радикалов в прогрессировании СН, предотвращению ремоделирования [9,10,11]. Также было показано, что он обладает антипролиферативным [12], антиапоптотическим [15,16] и антиаритмическим действиями [10]. К тому же, карведилол, в отличие от метопролола, подавляет синтез эндотелина в сосудах [17]. Поэтому было решено попытаться уменьшить частоту развития СН у больных с QИМ с высоким риском развития СН. 36 больным (3 гр.) был назначен вместо метопролола карведил 50мг в сутки сразу после проведения ОН (на 3 сутки ИМ).

К 6 месяцу заболевания достоверно различались показатели СФ, ДФ и геометрии ЛЖ между группами принимавших метопролол (2б гр.) и карведил (3 гр.). Так, на фоне приема карведила ФВ ЛЖ к 6 месяцу выросла до $50,82 \pm 2,83\%$, тогда как в группе метопролола составляла $46,43 \pm 3,21\%$ ($p < 0.05$) (Рис.6). Достоверные различия были в показателях геометрии ЛЖ – ИСс и ИСд достоверно были меньше в 3 группе ($p < 0,05$), то есть процессы ремоделирования ЛЖ не прогрессировали, форма ЛЖ становилась более эллипсоидной (Рис.6). Диастолический коэффициент также достоверно различался – Е/

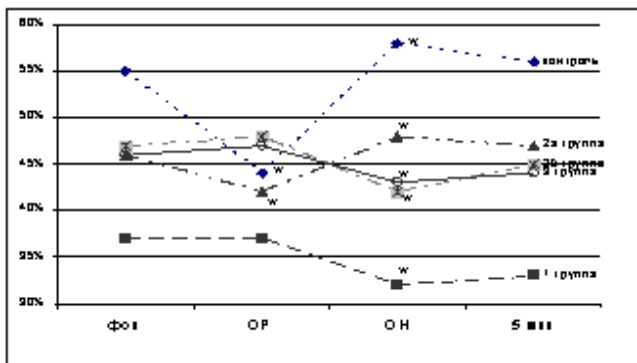


Рис. 1. Изменение ФВ ЛЖ у здоровых и больных ИМ при ОН на сердце. Примечание: достоверность * $p < 0,05$

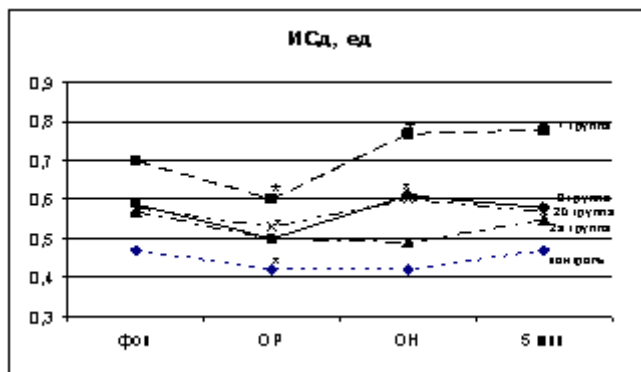


Рис. 2. Изменение ИСд у здоровых и больных ИМ при ОН на сердце. Примечание: достоверность * $p < 0,05$.

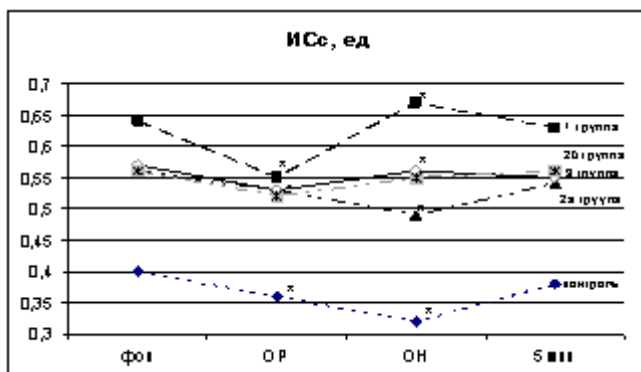


Рис. 3. Изменение ИСс у здоровых и больных ИМ при ОН на сердце. Примечание: достоверность * $p < 0,05$.

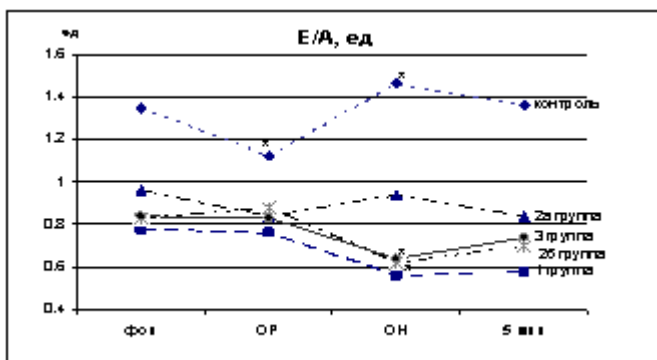


Рис. 4. Изменение диастолического коэффициента у здоровых и больных ИМ при ОН на сердце. Примечание: достоверность * $p < 0,05$.

А ЛЖ был $1,02 \pm 0,05$ ед во 2б группе и $1,35 \pm 0,03$ ед в 3 группе ($p < 0,05$) (Рис.6). Что особенно важно, в результате улучшения функции ЛЖ частота развития СН в группе карведила снизилась до 11,1% случаев ($p < 0,05$).

Выводы

1. У здоровых лиц при объемной нагрузке на сердце увеличивается ФВ ЛЖ, улучшается диастолическая функция ЛЖ, форма ЛЖ становится более эллипсоидной («нормальная» реакция на ОН).
2. У больных ҚИМ с сердечной недостаточностью II класса по Киллип при ОН ФВ ЛЖ уменьшается, прогрессирует диастолическая дисфункция ЛЖ, а форма ЛЖ становится более шарообразной («патологическая» реакция на ОН).
3. У больных неосложненным ИМ с ФВ ЛЖ > 40% при объемной нагрузке сердца в 40% случаев выявлялось «нормальная», а в 60%- «патологическая» реакция (высокий риск СН).
4. К 6 месяцу после ИМ сердечная недостаточность развивалась только у больных с «патологической» реакцией на ОН в 30,4% случаев.
5. Длительное применение карведила позволяет снизить частоту развития СН у больных с неосложненным ҚИМ с «патологической» реакцией на ОН с 30,4% до 11,1% ($p < 0.05$). При невозможности проведения ОН на сердце можно рекомендовать прием карведила всем больным ҚИМ с ФВ ЛЖ ниже 50%.

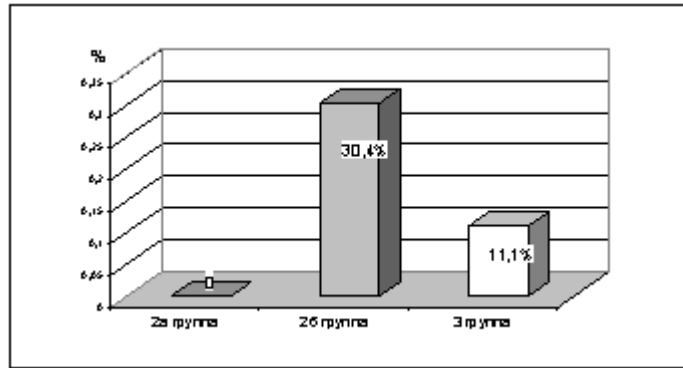


Рис.5. Частота развития сердечной недостаточности к 6 месяцу наблюдения за больными ИМ.

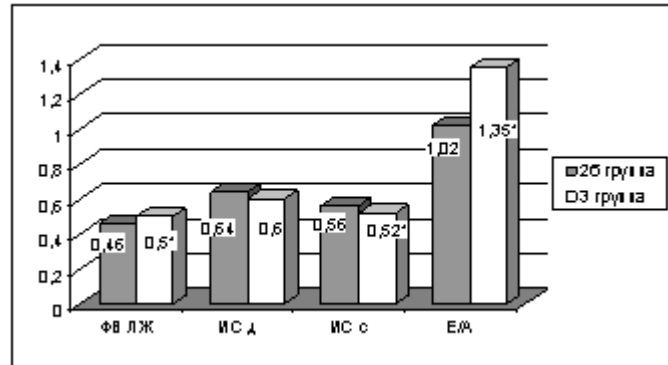


Рис.6. Систолическая, диастолическая функции и геометрия ЛЖ у больных ИМ на 6 месяц заболевания. Примечание: достоверность * $p < 0,05$.

Использованная литература

1. Кириченко А.А. Хроническая застойная сердечная недостаточность у больных после инфаркта миокарда: механизмы развития и возможные методы коррекции // Российский медицинский журнал. - 1998. - Т. 6. - № 4.
2. Никитин Н.П., Аляви А.А., Голоскокова В.Ю., Маджитов Х.Х. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение. // Кардиология. - 1999. - №1. - С. 54-58.
3. Colonna P, Liceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico. // Am Heart J. - 2000. - №139. V.2. - Pt 3. - P.124-30.
4. Sanchis J, Vicente B. Predictors of early and late ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Clin. Cardiol. 1999, 22,581-586.
5. Emanuelsson H., Karlson B.W., Herlitz J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure // Eur Heart J 1994; 15(6): 761-98.
6. Миррагимов М.М., Балтабаев Т.Б., Савченко Ж.В., Бейшенкулов М.Т. Прогнозирование развития явной сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда. // В сб.: Конгресс по внутренней медицине стран Центральной Азии. - Ташкент. - 1994. - С. 116.
7. Миррагимов М.М., Балтабаев Т.Б., Ажимаматов Т.А. Оценка резервной возможности сердца при остром инфаркте миокарда, посредством создания кратковременной объемной нагрузки. // Кардиология. - 1985. - №9. - С.85-87.
8. Gheorghiadu M, Goldstein S. Blockers in the post-myocardial infarction patient. Circulation 2002; 106:394-8.
9. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.F.C. et al. Comparison

- of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure: the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) randomized controlled trial. Lancet. 2003;362:7-13.
10. Basu S, Senior R, Raval U, Lahiri A. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction // Circulation. - 1997. - v.96. p.183-191.
11. Brunvand H, Frylyland L, Hexeberg E. Carvedilol improves function and reduced infarct size in the feline myocardium by protecting against lethal reperfusion injury // Eur J Pharmacol. - 1996. - №314. V.1-2. - P.99-107.
12. Ohlstein E.H., Douglas S.A., Sung C.P., et al. Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal formation following vascular injury. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:6189-6193.
13. Sung C.P., Arieth A.J., Ohlstein E.H. Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation J Cardiovasc Pharmacol 1993;21:221-227.
14. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. «Спящий миокард» и «оглушенный миокард» как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология - 1997.-№2. - С.98 - 101.
15. Yue T.L., Ma X.L., Wang X., et al. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathways and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. Circ. Res. 1998;82:166-174.
16. Feutstein G., Yue T.L., Ma X. et al. Novel mechanisms in the treatment of heart failure; inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. Prog Cardiovasc Dis. 1998;41:17-21.
17. Sijonmaa O., Metsarinne K., Fyhrquist F. Carvedilol and its metabolites suppress endothelin-1 production in human endothelial cell culture. Blood Press. 1997;6:24-28.

Метаболические и клинические эффекты ИНДАПа® (индапамида) у пациентов с артериальной гипертонией

Поддубная Н.Ю., Желябина О.В., Турсунова А.Т., Титаренко С.В., Дуйсен Г.М.
РКГИОВ, терапевтическое отделение КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

По оценке экспертов ВОЗ, артериальная гипертония (АГ) остается ведущим сердечно-сосудистым фактором риска во всем мире. В современных международных рекомендациях подчеркивается первостепенная важность достижения целевого АД для улучшения прогноза, особенно в группах высокого риска. Особые трудности представляет собой достижение целевого АД у больных с сахарным диабетом, нарушением функции почек, атеросклерозом.

В соответствии с международными рекомендациями по лечению артериальной гипертонии, препаратами выбора являются - диуретики. Эти рекомендации основаны на множестве многоцентровых исследований, но при назначении диуретиков у практикующих врачей возникает вопрос о возможных побочных эффектах в виде гипокалиемии, гипомagneемии. Кроме того, важен вопрос влияния на уровень сахара крови, липиды, мочевую кислоту, креатинин. Особенно актуален этот вопрос у пациентов с артериальной гипертонией, осложненной сердечной недостаточностью и сопутствующими нарушениями обмена углеводов и липидов.

Нами по архивным историям болезни за 2007 (январь-июнь) были оценены биохимические и метабо-

лические эффекты, а так же динамика клинических проявлений ИНДАПа® (индапамида) у пациентов с артериальной гипертонией, осложненной недостаточностью кровообращения различной степени тяжести, сахарным диабетом и ожирением.

Было обработано 80 историй болезни пациентов, находящихся на лечении в терапевтическом отделении РКГИОВ с диагнозом: «Артериальная гипертония» и получавшим ИНДАПа®, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

В исследование было включено 80 историй болезни пациентов в возрасте от 49 до 78 лет. Из них 85% составили мужчины, 15% женщины. Характеристика больных представлена в (таблице №1).

У 65% пациентов присутствовали признаки недостаточности кровообращения: отеки на нижних конечностях, умеренная одышка. Средний уровень гемодинамических показателей представлен в таблице №2.

Табл. №2. Гемодинамическая характеристика пациентов

Показатели	Исходно	В динамике
Уровень среднего САД, мм рт. ст.	172	142
Уровень среднего ДАД, мм рт. ст.	95	76
ЧСС в минуту	81	79
Пульсовое давление, мм рт.ст	60	45
Гипертрофия левого желудочка, %	89	-
Снижение сократительн. функции (по данным ЭхоКГ), %	65	-

Табл. №1. Характеристика пациентов

Показатель	Количество, %
Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений	80
Очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений	15
Изолированная систолич. АГ 15	
Ранее не получали постоянной антигипертензивной терапии	45
Клинические проявления недостаточности кровообращения НК I-IIA	65
Сопутствующий сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе	33
Метаболический синдром	20
Перенесенные инсульт и/или инфаркт миокарда более 3 лет назад	15
Стаж гипертензии	в средн. 15 лет у 90%
Вредные привычки	
Ожирение или повышенное питание	45
Ранее принимали ИНДАПа®	25
Признаки нефропатии (следы белка в моче, низкий удельный вес мочи), %	46

Показатель	Исходно в среднем	В динамике в среднем
Общ. холестерин, моль/л	5,6	5,8
Триглицериды, моль/л	2,1	2,8
Глюкоза, моль/л	5,0	5,45
Мочевая кислота, мкмоль/л	200	202
Креатинин, мкмоль/л	90	96
Мочевина, моль/л	6	6,6
Калий, моль/л	4,36	4,0
Натрий, моль/л	140	139
Следы белка в моче, %	46	2

Оценивали влияние ИНДАПа® (индапамида) исходно и через 4 недели приема.

Причем, показатели электролитов у пациентов с недостаточностью кровообращения в среднем имели тенденцию к незначительному повышению вместо ожидаемого понижения, что вероятно было обусловлено приемом ИНДАПа® (индапамида), в комбинации с ингибиторами АПФ, которые в свою очередь оказывали калийсберегающее действие.

Кроме того, было оценено влияние приема ИНДАПа® (индапамида) на основные клинические проявления артериальной гипертонии и недостаточности кровообращения.

Симптомы	Исходно	В динамике
Отеки	75	12
Сердцебиение, связанное с подъемом АД	62	1
Стабилизация АД, % -	69	

По данным анамнеза из 80 пациентов, 25 - принимали ИНДАП® до госпитализации.

Нами проанализированы биохимические данные у этих пациентов при поступлении в стационар, и через 4 недели продолжающегося приема препарата.

Исходно, у данной категории больных были более низкие степени артериальной гипертонии по уровню АД, у 1 пациента наблюдались субклинические признаки гипомagneемии и гипокалиемии, в виде экстрасистолической аритмии, судорог икроножных мышц - по лабораторным данным: уровень магния находился на нижней границе нормальных показателей. После, с добавлением к терапии препарата магния ПРОМАГСАН®, уже в течение 5 дней клинические признаки купировались.

Выводы

1. ИНДАП® обладает постепенным, но доказательно стабильным антигипертензивным эффектом, что особенно важно у пожилых пациентов, и пациентов с сопутствующими заболеваниями;

2. ИНДАП® не оказывает существенного влияния на водно-электролитный баланс, и возникаю-

щие в редких случаях субклинические проявления гипокалиемии, легко компенсируются, введением в рацион продуктов с высоким содержанием калия, магния (какого – либо не достающего элемента), либо очень быстро компенсируются назначением препаратов, содержащих необходимые ионы и минералы;

3. Еще одним из важных преимуществ ИНДАПа® является то, что даже при длительном применении - не оказывает влияния на углеводный и липидный обмены, а также обмен мочевиной кислоты – это особенно важно, когда речь идет о пациентах с нарушениями обмена веществ, либо о пациентах, в анамнезе которых имеется сочетание нескольких тяжелых патологий (заболевания почек, сопровождающееся моче – кислым диатезом, эндокринные заболевания – ожирение с симптомами АГ, сахарный диабет);

4. ИНДАП® оказывает корректирующее влияние на показатели среднего пульсового давления;

5. Все пациенты хорошо переносят ИНДАП®. Препарат оказывает влияние на клинические проявления артериальной гипертонии и сердечной недостаточности, при этом все пациенты отмечают улучшение качества жизни (проходит депрессия, повышается работоспособность за счет стабилизации АД, без рецидивов, в случае регулярного приема, проходит ощущение тревоги и угнетенности, возвращается работоспособность);

6. При выявлении случаев недостаточной эффективности монотерапии ИНДАПом®, всегда имеется вариант комбинированной терапии с ингибиторами АПФ. Достаточно эффективно зарекомендовала себя комбинация ИНДАП® + ДАПРИЛ®;

7. ИНДАП® обеспечивает хорошую приверженность больных к длительной терапии, ввиду однократного приема препарата в течении суток ;

8. ИНДАП® также зарекомендовал себя, как препарат, обладающий нефропротективным действием.

ИНДАП® – эффективное современное и доступное антигипертензивное средство, для длительного приема, у пациентов в группах высокого риска, обеспечивающий достижение стабильного и длительного гипотензивного эффекта.

Литература

1. World Health Report 2005: Reducing risk, promoting healthy life. Geneva, Switzerland World Health organization, 2005ю./ <http://www.who.int/whr/2005>
2. Куилов А.Д., Липатникова Л.В. и др. Применение индапамида в лечении артериальной гипертонии. 5-ый нац. Конгресс «Человек и лекарство». Москва, 1998, с.112.
3. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В. и др. Представления об артериальной гипертонии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты 1 этапа российской научно-практической программы Аргус). Кардиология 2001; 11:31-35.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипер-

тензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск. Тер. Проф. (приложение) 2004; 20.

5. Passeron J., Paulu N. and Desprat J. International multicentre study of indapamid in the treatment of tssential arterial hypertension. // Postgrad. Med. J. – 1981- v. 57-59.

6. Fiddes R., Blumenthal J., Dauson J. et al/ Evaluation of indapamide 1.25 mg once daily in elderly patients with mild to moderate hypertension. // J. Hum. Hypertens. – 1997- v. 11- p. 239-244.

7. Sharabi Y., Guossmann E., Nussinovitch N. et al. Indapamide – a substitute diuretic for hypertensives with hyperglycemia fnd/ or dyslipidemia. I/ Harefuah-1996- v. 131- p.233-236.

Сравнительная фармакоэкономическая оценка омез (омепразола) и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов кваматела (фамотидина), ранитидина

Зординова К.А., Касымова Л.М., Жубаниязова К.К.

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей,
кафедра клинической фармакологии

Несмотря на тот факт, что в последние десятилетия было разработано множество новых схем лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК), её осложненные формы, в частности перфорации и кровотечения, по-прежнему занимают ведущие позиции в структуре хирургических заболеваний [3,4]. Радикальные оперативные вмешательства при осложненных пилородуоденальных язвах предусматривают полное удаление язвенного субстрата и парасимпатическую денервацию желудка [5,6,7]. Однако, в силу полиэтиологичности язвенной болезни и несовершенства общепринятых оперативных методик, изолированного хирургического лечения зачастую бывает недостаточно для полного излечения больного. Это требует проведения курсов противоязвенной терапии в послеоперационном периоде [1,2,7].

Острые желудочно-кишечные кровотечения (ОЖКК) продолжают оставаться актуальной проблемой хирургии, поскольку, сопровождаются высокой общей 7,5-14% и послеоперационной летальностью 8,4-16,5% [8, 12, 14]. Улучшение результатов лечения в последние годы связано с повсеместным внедрением индивидуально-рациональной тактики лечения больных с язвенными ОЖКК [8, 9, 12, 14], когда в срочном порядке оперируются не только больные с продолжающимся кровотечением, неустойчивым гемостазом, но и больные с высокой степенью риска возникновения рецидива кровотечения. Консервативно лечатся лишь больные с эндоскопическими признаками устойчивого гемостаза, низкой степенью риска рецидива ОЖКК.

Наиболее проблемными, значительно ухудшающими результаты лечения, являются ситуации, когда больные отказываются от операции, операция непереносима в связи с выраженной сопутствующей патологией, либо оперативное вмешательство выполняется на высоте рецидивных кровотечений. Поиски оптимальных методов лечения в данной группе больных продолжаются. Эндоскопические методики остановки кровотечения также дают неутешительные результаты [11], число рецидивов кровотечения после эндоскопического гемостаза по данным отдельных авторов достигает 33% [15]. Основной задачей консервативного лечения больных данной группы является максимально быстрое, выраженное и продолжительное угнетение желудочной секреции, с целью предотвращения лизиса тромба, что в настоящее время достигается применением одного из препаратов указанных групп: H_2 -блокаторы [10, 12], ингибиторы протонного насоса [12, 13, 16], синтетические аналоги гормона

соматостатина (сандостатин, стиламин, октрестатин) [12, 16].

Повсеместное применение сандостатина и его аналогов в значительной мере сдерживает высокая стоимость препарата. По данным многих авторов, ингибиторы протонного насоса более выражено ингибируют желудочную секрецию по сравнению с H_2 -блокаторами [17], обладают самостоятельным антихеликобактерным действием [12, 13], что принципиально отличает их от всех остальных ингибиторов желудочной секреции. Долгое время широкое применение ингибиторов протонного насоса при лечении ОЖКК сдерживало отсутствие инъекционных форм, тогда как применение таблетированных препаратов у этих больных считаем малоэффективным. Именно назначение инъекционной формы H_2 -блокатора третьего поколения фамотидина (квамател), являлось долгое время единственной альтернативой у данного контингента больных.

Широкое применение блокаторов H_2 -рецепторов не могло полностью решить вопросы оптимальной антисекреторной терапии. Начатые в 1968 г. работы по созданию препаратов, блокирующих протонную помпу, привели к тому, что в конце 1978 г. был синтезирован омепразол. Омепразол, являющийся слабым основанием, при нейтральном рН не эффективен. Однако в кислой среде канальцев париетальных клеток он превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную H^+/K^+ -АТФ-азу, соединяясь с ней за счет дисульфидного мостика. Этим объясняется высокая избирательность действия омепразола именно на париетальные клетки, где есть необходимая среда для образования сульфенамида, который является катионом и не подвергается абсорбции [29, 31].

Превращение омепразола в сульфенамид происходит быстро (через 2-4 мин), он эффективно подавляет базальную и вызванную любым раздражителем секрецию соляной кислоты, снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсина. Кроме того, у омепразола обнаружена гастропротекторная активность, механизм которой пока неясен. Продукцию внутреннего фактора Кастла препарат не изменяет, не влияет на скорость эвакуации содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. Препарат хорошо переносится; возможны диарея, тошнота, слабость, головная боль, однако они выражены незначительно и наблюдаются крайне редко, в 2,5% случаев. [29-31]. Очевидно, что применение внутривенного

Таблица 1. Внутривенный pH (24 ч) после введения различных блокаторов

Продолжительность действия в теч. суток	Лекарств. препарат	Доза	pH
↓	Омепразол (омез)	40 мг в/в 2 р/сут.	6,42±0,47
	Фамотидин (квamatел)	40 мг в/в 2 р/сут.	4,31±1,31
	Ранитидин	50 мг в/в 3 р/сут.	3,74±2,48
	Циметидин	200 мг в/в 4 р/сут.	3,33±1,68

омепразола позволяет проводить эффективную профилактику стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях, когда пероральная терапия невозможна. Омепразол, вводимый внутривенно в дозе 40 мг каждые 6 ч (в течение 20–30 мин) или в виде постоянной инфузии со скоростью 8 мг/ч, более эффективен, чем H₂-блокаторы фамотидин или ранитидин (50 мг внутривенно 3 раза в сутки), так как устойчиво поддерживает pH в желудке 6,0 [4, 15–18]. Инфузия омепразола позволяет поддерживать pH в желудке более 6,0 и при более низких дозировках, в частности 40 мг 2 раза в сутки.

В табл. 1 представлены данные, характеризующие устойчивость антисекреторной активности омепразола и H₂-блокаторов [36].

Секреция соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонного насоса – H⁺K⁺-АТФ-азы. Ингибиторы протонной помпы избирательно накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки, где их концентрация в 1000 раз превосходит концентрацию в крови. В секреторных канальцах эти лекарственные средства – производные бензимидазола претерпевают ряд изменений, в результате которых переходят в активную форму. Затем они образуют прочные ковалентные связи с определенными участками H⁺K⁺-АТФ-азы, исключая возможность конформационных переходов фермента, и блокируют его работу. Ингибиторы протонной помпы обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств. Это объясняет лидирующее положение данного класса лекарственных препаратов в лечении кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний (табл. 2).

Ингибиторы протонной помпы эффективно контролируют интрагастральный pH, что доказано много-

Таблица 2

<p>Заболевания и состояния, для лечения которых применяют ингибиторы протонной помпы:</p> <p>Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь</p> <p>Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки</p> <p>Синдром Золлингера-Эллисона, в т.ч. в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии</p> <p>Функциональная диспепсия</p> <p>Гастропатия, индуцированная приемом НПВС</p> <p>Заболевания и состояния, являющиеся показаниями к эрадикационной терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> (по P. Malfertheiner et al., 2002 – Маастрихтский консенсус – 2, 2000): язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и язвенная болезнь желудка (в обострении или в ремиссии, включая осложненную язвенную болезнь); MALT-омы; атрофический гастрит; состояние после резекции желудка по поводу рака; эрадикация <i>H. pylori</i> показана лицам, являющимся ближайшими родственниками больных раком желудка; эрадикация <i>H. pylori</i> может быть проведена по желанию пациента (после подробной консультации с врачом).</p>
--

численными работами с 24-часовой pH-метрией. Влияние этих лекарственных средств на кислотную продукцию и pH дозозависимо. Стандартная доза омепразола (20 мг) при ежедневном назначении позволяет снизить интрагастральную кислотность на 80%. Для сравнения

– процент снижения интрагастральной кислотности при применении ранитидина 300 мг или фамотидина 40 мг составляет 69% и 70% соответственно. Степень и продолжительность повышения значений pH являются прогностическими факторами при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты. Так, оптимальными условиями для заживления язвы двенадцатиперстной кишки является поддержание pH > 3 в течение 18 часов в сутки, для заживления рефлюкс-эзофагита – > 4, для эрадикации инфекции *H. pylori* – > 5. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина уступают ингибиторам протонной помпы, в силу более выраженного антисекреторного эффекта последних, позволяющего достигать оптимальных значений pH при лечении кислотозависимых заболеваний.

Выбор терапии определяется формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (эндоскопически негативная или протекающая с рефлюкс-эзофагитом) и тяжестью рефлюкс-эзофагита. Антацидные препараты малоэффективны как в отношении купирования симптомов, так и в отношении заживления эзофагита, поэтому имеют вспомогательное значение.

Эффективность в клинических исследованиях показали антагонисты H₂-рецепторов гистамина. Цизаприд, не воздействующий на желудочную секрецию, но улучшающий барьерную функцию нижнего пищеводного сфинктера, столь же эффективен, как и гистаминоблокаторы. Оптимальные результаты показали самые мощные блокаторы кислотной продукции – ИПП. Они превосходят и цизаприд, и антагонисты H₂-рецепторов гистамина в купировании симптоматики и в лечении эзофагита. В настоящее время этот класс лекарственных средств рекомендуют использовать в качестве начальной терапии любой формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, с последующим переводом пациента на поддерживающее лечение половиной стандартной дозы препарата. В качестве иллюстрации эффективности именно такого подхода при рефлюксной болезни пищевода результаты некоторых клинических исследований омепразола и лансопразола представлены в таблицах 3 и 4.

Ингибиторы протонной помпы в соответствии с

Таблица 3. Результаты клинических исследований омепразола и H₂-гистаминоблокаторов в заживлении рефлюкс-эзофагита (контроль через 8 недель лечения)

Сравнит. исслед.	% больных с успешным результатом лечения (эрозии зажили)	
Группы сравнения: Омепразол	Гистаминоблокатор	
омепразол и H ₂ -гистаминоблокатор		
D.O.Gastell et al., 1996;		
M. Robinson et al., 1995	87%	69,9%
J.G.Hatlebakk et al., 1993;		
M. Feldman et al., 1993	86,5%	37,5%
C.J.Mulder et al., 1996;		
K.D. Bardhan et al., 1995	93,1%	52,9%

Таблица 4. Результаты клинических исследований омепразола и гистаминоблокаторов в поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (в течение года наблюдения после заживления рефлюкс-эзофагита)

Исследование	% рецидивов рефлюкс-эзофагита	% рецидивов рефлюкс-эзофагита	% рецидивов рефлюкс-эзофагита	% рецидивов рефлюкс-эзоф.
Группы сравнения: омепразол 20 мг, омепразол 10 мг, ранитидин 300 мг, плацебо	Омепразол 20 мг	Омепразол 10 мг	Гистаминоблокатор (Фамотидин 40 мг или Ранитидин 300 мг)	Плацебо
V. Haflerback et al., 1994	28%	38%	55%	79%

Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H.pylori* (Маастрихтский консенсус – 2, 2000) являются обязательными компонентами схем терапии и первой, и второй линии (табл. 5). При заболеваниях, ассоциированных с *H.pylori*, в качестве терапии первой линии рекомендуется использовать тройные схемы на основе ингибитора протонной помпы. Повышение и фиксирование pH на уровне > 5 достаточно для синергического действия этих препаратов и двух антибиотиков в уничтожении *H.pylori*. Мощный антисекреторный эффект этих лекарственных средств важен для ликвидации микроорганизма, занимающего весьма своеобразную «экологическую нишу». Смещение pH к более нейтральным значениям под влиянием ингибитора протонной помпы оказывается абсолютно необходимым условием для антигеликобактерного эффекта антибиотиков. Производные бензимидазолов влияют на биодоступность антибиотиков, особенно кларитромицина и тетрациклина. Сочетание ингибитора протонной помпы и кларитромицина увеличивает время полужизни обоих компонентов, а также концентрацию макролида в слизистой оболочке антрального отдела и желудочной слизи. Не ясно, достигает ли концентрация ингибитора протонной помпы в гастродуоденальной слизистой оболочке достаточного уровня, чтобы препарат мог оказывать прямое антимикробное действие, но в исследованиях *in vitro* антигеликобактерная активность бензимидазолов подтверждена.

Таблица 5. Схемы эрадикационной терапии инфекции *H.pylori*, рекомендованные согласительной конференцией в Маастрихте, 2000 (по P. Malfertheiner et al., 2002)

Тройная терапия Продолжительность лечения мин. 7 дн.	Терапия первой линии	Ингибит. протон. помпы (ИПП) или ранитидин, висмут цитрат в станд. дозе 2 р/день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 р/день (или метронидазол 500 мг 2 р/день)
Квадротерапия Продолжительность лечения мин. 7 дн.	Терапия второй линии (назначается в случ. неудачи предшеств. эрадикацион. курса)	Ингиб. протон. помпы (ИПП) в станд. дозе 2 р/день + висмута субцитрат 120 мг 4 раза в/день + кларитромицин 500 мг 2 р/день + метронидазол 500 мг 2 р/день + тетрациклин 500 мг 4 р/день

В качестве обязательного компонента схем эрадикационной терапии *H.pylori* ингибиторы протонной помпы применяются для лечения целого ряда заболеваний и состояний (табл. 1), причем при язвен-

ной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка антигеликобактерная терапия оттеснила монотерапию антисекреторными препаратами на второй план.

Производные бензимидазолов в качестве монотерапии позволили добиться заживления язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме стандартной дозы один раз в сутки за 2–4 недели. Имеются результаты клинических исследований об успешной поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы (постоянный прием 10–20 мг омепразола). Однако лишь эрадикационная терапия *H.pylori* позволяет изменить характер течения язвенной болезни и предотвратить рецидивы заболевания, в связи с чем тройная терапия на основе ингибиторов протонной помпы признана терапией выбора данного заболевания.

Монотерапию антисекреторными препаратами целесообразно применять:

- при язвенной болезни в течение ограниченного времени, необходимого для установления диагноза и подтверждения наличия инфекции *H.pylori*, перед началом курса эрадикационной терапии *H.pylori* (следует помнить, что все ингибиторы протонной помпы мешают диагностике бактерии и приводят к ложноотрицательным результатам практически всех методов ее выявления);

- при обострении язвенной болезни желудка, а также при тяжелом обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, протекающей на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний, после курса эрадикационной терапии *H.pylori* в течение 2–5 недель для достижения более эффективного заживления язвы; доказана применимость антигеликобактерного курса (7 дней) без последующей монотерапии антисекреторным лекарственным средством при неосложненном течении дуоденальной язвы как для уничтожения *H.pylori*, так и для рубцевания язвенного дефекта и ликвидации болевого и диспептического синдромов;

- у больных язвенной болезнью при доказанной непереносимости компонентов схем для эрадикации *H.pylori* (например, известные тяжелые аллергические реакции на амоксициллин и/или кларитромицин); к лечению таких больных следует применять «классическую» антисекреторную терапию, в том числе ингибиторами протонной помпы.

При симптоматических язвах, в патогенезе которых *H.pylori* не играет решающей роли, естественно, основой лечения служат антисекреторные препараты.

Синдром Золлингера–Эллисона является проявлением гастрин–секретирующей нейроэндокринной опухоли (гастриномы): гиперпродукция гастрина вызывает гиперсекрецию, результатом которой является появление изъязвлений гастродуоденальной слизистой оболочки. Синдром Золлингера–Эллисона – редкое заболевание: гастринома, как причина ulcerации, обнаруживается менее чем у 1% больных с язвами желудка или двенадцатиперстной кишки любого происхождения.

Оперативное лечение – удаление локализованной опухоли – является наиболее благоприятным с прогностической точки зрения методом лечения, однако это не всегда возможно, например, наличие множественных метастазов гастриномы в печень исключает такую тактику. Поэтому большинству больных синдромом Золлингера–Эллисона проводится симптоматическое лечение, целью которого является контроль гиперсекреции, рубцевание эрозивно–язвенных дефектов и профилактика их возникновения. До появления активных антисекреторных препаратов (блокаторов H_2 –рецепторов гистамина и ингибиторов протонной помпы) единственной возможностью подавления желудочной секреции было проведение тотальной гастрэктомии.

Задачей медикаментозной терапии является снижение базальной кислотной продукции до уровня ниже 10 мэкв/ч. Ингибиторы протонной помпы по сравнению с блокаторами H_2 –рецепторов гистамина достигают этой цели практически у всех больных, кроме того с течением времени не требуется повышения их суточной дозы (феномен толерантности характерен для антагонистов H_2 –рецепторов гистамина, для производных бензимидазола в силу другого механизма действия это явление не характерно), иногда она может быть даже снижена.

Доза ингибитора протонной помпы подбирается индивидуально («титруется») до уровня фиксирования базальной кислотной продукции ниже 10 мэкв/ч. Суточная доза омепразола, которая обеспечивает соблюдение данного требования у 90% больных синдромом Золлингера–Эллисона, составляет от 20 мг до 120 мг. Омепразол и лансопразол обладают примерно одинаковой эффективностью. Клинические исследования с 24–часовой рН–метрией показали, что омепразол (суточная доза 20–160 мг) и лансопразол (суточная доза 30–165 мг) приводят к близким профилям рН и среднему значению рН (1,8–6,4 и 2,1–6,4 соответственно).

Привлекательность использования ингибиторов протонной помпы при НПВП–гастропатиях обусловлена их высокой эффективностью, превосходящей эффективность антагонистов H_2 –рецепторов гистамина. Проведен целый ряд клинических исследований с ингибиторами протонной помпы, однако особый интерес для рассматриваемой проблемы имеют OMNIUM (сравнение эффективности омепразола и мизопростола в лечении язв, вызванных НПВП; С. J. Hawkey и соавт., 1998) и ASTRONAUT (сравнение эффективности омепразола и ранитидина в лечении язв, вызванных НПВП; N. D. Yeomans и соавт., 1998). Эти исследования имели сходный план и проводились в две фазы:

1) лечебная фаза – 4, 8 и 16 недель и 2) фаза вторичной профилактики – 6 месяцев. В исследования включали больных, постоянно принимающих НПВП (в основном ревматоидным артритом или остеоартрозом), с эндоскопически подтвержденным наличием язвы желудка, дуоденальной язвы и/или эрозий (не менее 10 эрозий гастродуоденальной слизистой оболочки).

Результаты эффективности омепразола в заживлении эрозивно–язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП, по сравнению с мизопростолом: омепразол (особенно в дозе 20 мг) достоверно более активен, чем мизопростол, для рубцевания язвы в желудке ($p=0,004$). Омепразол особенно выигрывает в сравнении с мизопростолом в рубцевании дуоденальных язв ($p<0,001$). Интересно отметить, что заживление гастродуоденальных эрозий более активно происходит при применении синтетического аналога простагландина ($p=0,01$). Омепразол и в дозе 20 мг, и в дозе 40 мг оказался более эффективным по сравнению с ранитидином в заживлении язвы желудка, дуоденальной язвы или эрозий, вызванных НПВП (табл. 6).

Вторая фаза этих исследований изучала возможности омепразола во вторичной профилактике эрозивно–язвенных поражений, вызванных НПВП. Больные, у которых удалось зарубцевать эрозии или язвы в результате первой фазы, прошли повторную рандомизацию и были отобраны в сравнительные группы, за которыми наблюдали в течение 6 месяцев. Результаты, представленные в таблице 7, свидетельствуют о превосходстве омепразола, как препарата для вторичной профилактики НПВП–гастропатий. Омепразол оказался более эффективным, чем ранитидин в предупреждении НПВП–гастропатии по данным исследования ASTRONAUT (табл. 7).

Таблица 6. Заживление эрозивно–язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВС (через 8 недель лечения) (результаты исследования ASTRONAUT; по N. D. Yeomans и соавт., 1998)

Препараты	% заживл. эроз.-пораж. Язва желудка	% заживлений эрозив.-язв. пораж. Язва 12 п.к.	% заживлений эрозив.-язв. поражений Эрозии
Омепразол 20 мг	84%	92%	89%
Омепразол 40 мг	87%	86%	
Гистамино-блокатор (ранитидин 300 мг)	64%	81%	77%

Уникальный механизм действия ингибиторов протонной помпы обеспечивает этому классу лекарственных препаратов ведущее место в лечении кислотозависимых заболеваний. Ни по широте показаний, ни по стабильному уровню эффективности они не имеют аналогов в антисекреторной терапии. Их широкое внедрение в клиническую практику позволило радикально улучшить прогноз при многих кислотозависимых и *Н. pylori*–ассоциированных заболеваниях.

Целью данной работы является сравнительная фармакоэкономическая оценка препаратов ОМЕЗ

(омепразол), КВАМАТЕЛ (фамотидин).

В таблице 8 приведены отличительные особенности химической структуры, механизма действия и фармакологического действия препаратов, которые и предопределяют эффекты омеза.

Необходимо отметить, что средние разовые и суточные дозы препаратов практически одинаковы у рассматриваемых препаратов. Известно, что при расчете общей стоимости лекарства за основу берется

Таблица 7. Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВС (через 6 месяцев лечения) (результаты исследования ASTRONAUT; по N.D. Yeomans и соавт., 1998)

Препарат	Удалось поддерж. ремиссию на фоне приема НПВС (% больных)
Омепразол 20 мг	72%
Гистаминоблокаторы (ранитидин, фамотидин)	59%

Таблица 8. Сравнительные данные по механизму действия и фармакологическому действию

Наимен. препарата	Механизм действия	Фармакологическое действие
Омез (омепразол)	Ингибитор протонной помпы	Секреция соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонного насоса – H ⁺ K ⁺ -АТФ-азы. Ингибиторы протонной помпы избирательно накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки, где их концентрация в 1000 раз превосходит концентрацию в крови. В секреторных канальцах эти лекарственные средства – производные бензимидазола претерпевают ряд изменений, в результате которых переходят в активную форму. Затем они образуют прочные ковалентные связи с определенными участками H ⁺ K ⁺ -АТФ-азы, исключая возможность конформационных переходов фермента, и блокируют его работу. Ингибиторы протонной помпы обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств. Это объясняет лидирующее положение данного класса лекарственных препаратов в лечении кислотозависимых и H.pylori-ассоциированных заболеваний.
Квамател (фамотидин)	Блокатор H ₂ гистаминовых рецепторов	Подавляет продукцию соляной кислоты, как базальную, так и стимулированную гастрином, гистамином и ацетилхолином, за счет конкурентного антагонизма с гистаминовыми H ₂ -рецепторами париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Снижает активность пепсина.

Таблица 9. Некоторые фармакокинетические параметры препаратов

Препарат	Омез	Квамател
Средняя разовая доза, мг	Омез капс. 40 мг Омез капс. 20 мг Омез порошок для пригот. р-ра 40 мг	Таблетки 20 мг Таблетки 40 мг Порошок для инъекций 20 мг
Средняя суточная доза, мг	40- 80 мг 20-40 мг 40 мг	20-40 мг 40-80 мг 20-40 мг
Начало действия, мин	40-60 мин 5-10 мин	60 мин 10-20 мин
T _{1/2} , ч	5-6 ч 5-6 ч 4-6 ч	4-5 ч 4-5 ч 2,5-3,5 ч

Таблица 10. Средняя розничная стоимость сравниваемых препаратов

Название препарата	Цена препарата в тенге:
Пероральные формы: Омез капсулы 20 мг № 30 Квамател табл. 20 мг №14 Квамател табл. 40 мг №14	558,30 тенге 429,78 тенге 748,64 тенге
Парентеральные формы: Омез порош. д\и 40 мг № 1 Квамател порош. д\и 20 мг №5	614,73 тенге 1145,25 тенге

стоимость 1 мг препарата. С этих позиций, каждый миллиграмм препарата Омез значительно дешевле, чем аналогичные количества Кваматела.

В таблице 10 представлены данные по розничной стоимости сравниваемых препаратов по усредненным ценам на 23.07.07 г. Так 14 таблеток или капсул Омеза (доза 40 мг) приобретаются на сумму 310,38 тенге (сто-

имость одной таблетки или капсулы препарата равняется 22,17 тенге, тогда как для Кваматела этот показатель составляет 53,47 тенге.

В таблице 11 приведены рекомендуемые дозы назначения препаратов при различных показаниях. (Терапевтический справочник Вашингтонского университета, 2-е русское изд, М., «Практика», 2000 г.; Бертрам Г. Катцунг «Базисная и клиническая фармакология», М., 2004 г.; Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, М., 2007 г.; Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения, М., 2006 г.).

Как видно из таблицы 11, выявляется существенная разница в экономических показателях лечения при применении конкретного препарата. Самое дорогое по стоимости лечение пациентов при использовании кваматела. Так, при терапии 100 пациентов *квамателом* общие затраты на приобретение препарата составляют (при назначении суточной дозы 40 мг) 320 670 тенге (расчет на 7 дней использования препарата). В то же время аналогичные расходы на *омез* в среднем составили всего 86 058 тенге.

Анализ литературных данных по клинической эффективности рассматриваемых препаратов показал, что данные лекарственные средства обладают неодинаковыми клиническими параметрами. Так, усредненный показатель клинической эффективности для *омеза* (данные табл. 3,6,7) составил 90, для *кваматела* – 72. В таблице 12 представлены данные по показателю стоимость\эффективность для каждого лекарства. Так, данный показатель для *Омез* составил в

Таблица 11

Препарат	Раз.доза Стоим. 1 мг	Суточн. доза	Стоим. раз. дозы,тенге	Стоим. сут. дозытенге	Стоим. курс. дозы, тенге (7 сут.)	Стоим. курс. дозы в расч. на 100 пац.
Омез	40 мг стоим. 1 мг = 3,07 тенге	40 мг	122,94	122,94	860,58	86 058 тенге
Квамател	20 мг стоим.1 мг = 11,45 тенге	40 мг	229,05	458,01	3206,70	320 670 тенге

Таблица 12. Показатель стоимость/эффективность

Препарат	Показатель стоимость/эффективность
Омез (омепразол)	614,73 : 90 = 6,83 = 7
Квамател (фамотидин)	1145,25 : 72 = 15,90 = 16

среднем 7,0; для кваматела – 16,0. Исходя из этого, можно прогнозировать фармакоэкономические эффекты, так при применении *Омез* затраты бюджетных средств здравоохранения будут в 2,5 раза ниже, чем при использовании *Кваматела* (или в процентах это составит: 250% эффекта при применении *Омеза*).

Безопасность применения сравниваемых препаратов:

Блокаторы H_2 -рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Наиболее выражено их эффект проявляется в виде угнетения секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. Эти препараты способны значительно блокировать базальную секрецию. Однако активность H_2 -блокаторов в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ингибиторов протонной помпы. Стимуляция гистамином H_2 -рецепторов, через аденилатциклазу, повышает содержание цАМФ в париетальных клетках желудка, что сопровождается повышением их секреторной активности. Увеличение цАМФ происходит и в тучных клетках, базофилах, Т-лимфоцитах, клетках миокарда, ЦНС. К сожалению, у 7% госпитализированных больных отмечаются побочные реакции при назначении блокаторов гистаминовых рецепторов: беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы. Очевидно, что у больных, находящихся в ОИТ, многие из которых имеют ту или иную степень энцефалопатии, эти побочные эффекты являются нежелательными. Применение блокаторов H_2 -рецепторов может привести к отрицательному хроно- и инотропному эффектам, экстрасистолии и атриовентрикулярной блокаде. Особое значение имеет отрицательное действие блокаторов на тромбоциты, так как вызываемая ими тромбоцитопения является дополнительным фактором поддержания коагулопатии. Кроме того, при применении H_2 -блокаторов развивается феномен “усталости рецепторов” (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности [29, 30]. Это требует увеличения дозы применяемого препарата, а следовательно, повышает риск развития побочных эффектов.

На основании проведенного фармакоэкономического анализа и клинических исследований различных профилей действия препарата ОМЕЗ (парентеральной формы):

1. Использование ингибиторов протонного насоса в лечении острых желудочно-кишечных кровотечениях язвенной этиологии. В.К. Глазунов, Г.В. Румянцев, Г.Ю. Бука, А.Э. Брикман, Э.В. Сумишевский, А.Б. Кондратьева. Хирургическое отделение Луганской городской многопрофильной больницы №4 (городской центр по лечению больных с острыми желудочно-кишечными кровотечениями).

2. Применение инъекционной формы блокатора протонной помпы омепразола (омез) в раннем послеоперационном периоде у больных с перфоративными пилородуоденальными язвами. Бондарев В.И., Клокол Д.Е. Кафедра факультетской хирургии ЛГМУ.

3. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. Гельфанд Б.Р., Гурьянов В.А., Мартынов А.Н. и др. Кафедра факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии Российского государственного медицинского университета; Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва; кафедра анестезиологии и реаниматологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Заключение:

1. Проведенные исследования показали, что внедрение инъекционной формы блокатора протонной помпы омепразола (омез) в комплекс лечения язвенной болезни ДПК, осложненной перфорацией, оказывает значительный положительный эффект на течение послеоперационного периода в данной категории больных. Благодаря прокинетическим свойствам омез позволяет с первых суток после операции нормализовать моторно-эвакуаторную функцию желудка, избежать возникновения функционального гастростаза и предотвратить развитие дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса. Кроме того, применение омеза с первых суток после операции обеспечивает проведение успешной эрадикации *H. pylori* к моменту выписки из стационара у 85% больных.

2. Инъекционная форма ингибитора протонного насоса омез является эффективной в лечении острых гастродуоденальных кровотечений, что позволяет существенно улучшить результаты лечения больных с острыми желудочно-кишечными кровотечениями.

3. Применение омеза эффективно в профилактике ранних рецидивов острых желудочно-кишечных кровотечений.

4. В случаях категорического отказа от операции больного с продолжающимся острым желудочно-кишечным кровотечением либо непереносимостью операции в связи с выраженной сопутствующей патоло-

гией препаратом выбора считать инъекционную форму Омеза.

5. Инъекционные формы ингибиторов протонного насоса являются более эффективными по сравнению с H₂-блокаторами.

6. Фармакоэкономическая и клиническая оценка парентеральных форм препаратов доказала, что Омез по обоим параметрам значительно превосходит Квамател (показателю стоимость\эффективность: для Омез составил в среднем 7,0; для кваматела – 16,0).

Список литературы

1. Березницький Я.С., Степанов Ю.М., Щербініна Н.Б. До питання спадкоємності між терапевтами та хірургами в лікуванні виразкової хвороби // *Хірургія України*. – 2004. – № 2 (10). – С. 16-20.
2. Братусь В.Д., Фомін П.Д. Про співпрацю хірургів і гастроентерологів у вирішенні проблеми виразкової хвороби // *Хірургія України*. – 2004. – № 1 (9). – С. 6-11.
3. Мусяц А.П., Клокол Д.Е., Василенко Е.Н. Медико-соціальні передпосылки виникнення перфоративних дуоденальних язв // *Харківська хірургічна школа*. – 2003. – № 3. – С. 49-52.
4. Саенко В.Ф., Полинкевич Б.С., Диброва Ю.А., Пустовит А.А., Щитов А.В. Современное состояние хирургии язвенной болезни // *Матеріали ХХ з'їзду хірургів України*. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2002. – Том. 1. – С. 10-11.
5. Саенко В.Ф., Полинкевич Б.С., Диброва Ю.А., Пустовит А.А. Тактика хирургического лечения язвенной болезни на современном этапе // *Кліні. хірургія*. – 2003. – № 3. – С. 5-8.
6. Millat B., Fingerhut A., Borie F. Surgical treatment of complicated duodenal ulcers: controlled trials // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24, № 3. – P. 299-306.
7. Svanes C. Trends in perforated peptic ulcer: incidence, etiology, treatment, and prognosis // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24, № 3. – P. 277-283.
8. Бука Г.Ю. Ранние рецидивные кровотечения язвенного генеза // *Кліні. хі-рургія*. – 1999. – №5. – С. 45-47.
9. Велигоцький Н.Н., Комарчук В.В., Трушин А.Н., Велигоцький А.Н. Индивидуально-активная тактика, прогноз и модификация органосохраняющих операций при язвенных кровотечениях // *Харківська хірургічна школа*. – 2003. – №1(6). – С.68-69.
10. Григорьев П.Я., Гринберг А.А., Тогузова Д.А. и др. Опыт применения H₂-гистаминоблокаторов в консервативном лечении язвенных кровотечений // *Хірургія*. – 1997. – № 5. – С. 63-65.
11. Королев М.П., Федотов Л.Е., Иванова Н.В. и др. Эндоскопия в диагностике и лечении гастродуоденальных кровотечений // *Вестник хирургии им. Грекова*. – 1999. – Т.158, № 3. – С.16-20.
12. Саенко В.Ф., Кондратенко П.Г., Семенюк Ю.С. и др. Диагностика и лечение острого кровотечения в просвет пищеварительного канала. – Ровно. – 1997. – 383 с.
13. Ткач С.М. Перспективы парентерального применения ингибиторов протонной помпы в клинической практике // *Сучасна гастроентерологія*. – 2003. – №3(13). – С.74-79.
14. Хараберюш В.А., Кондратенко П.Г., Соболев А.А. Анализ летальности и пути ее снижения у больных с острым язвенным гастродуоденальным кровотечением // *Архив клинической и экспериментальной медицины*. – 1995. – Т. 4, №2. – С. 229-233.

7. При применении Омез затраты бюджетных средств здравоохранения будут в 2,5 раза ниже, чем при использовании Кваматела (или в процентах: 250% эффекта при применении Омеза).

8. На основании приведенных доказательных данных рекомендуется включение в список ЖВЛС РК парентеральной формы препарата ОМЕЗ как клинически и фармакоэкономически обоснованного лечебного средства.

15. Шорох Г.П., Климович В.В. Лечение кардиальных язв желудка осложненных кровотечением // *Хірургія*. – 2000. – № 1. – С.30-34.
16. Jenkins S.A., Taylor B.A., Nott D.M. Management of massive upper gastrointestinal haemorrhage from multiple sites of peptic ulceration with somatostatin and octreotide – report of five cases // *Gut*. – 1998. – Vol.33, N 3. – P.404-407.
17. Lanas A., Artal A., Blas J.M., et al. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1995. – Vol.21, N 2. – P.103-106.
18. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002; 1: 752.
19. Адо А.Д., Адо М.А., Пыцкий В.И. и др. (ред.) Патологическая физиология. М.: Триада-Х, 2000.
20. Хитрова Н.К., Саркисова Д.С., Пальцева М.А. Руководство по общей патологии человека. М.: Медицина, 1999.
21. Fennerty MB. *Crit Care Med* 2002; 30 (6): 351-5.
22. Raymond B, Nitenberg G. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129 (43): 1605-12.
23. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S et al. *Am J Med* 1999; 76 (4): 623-30.
24. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. *N Engl J Med* 1994; 330: 397-81.
25. Cook DJ, Guyatt G, Marshall J et al. *Ibid* 1998; 338: 791-7.
26. Lanas A, Artal A, Bias J et al. *J Clin Gastroenterol* 2006; 21 (2): 103-6.
27. Geus WP, Lamers CB. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (50): 2514-8.
28. Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. *J Trauma* 1998; 44 (3): 527-33.
29. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. Т. 2: Пер. с англ. М. – СПб.: Бинол – Невский Диалект, 1998.
30. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Медицина, 2006.
31. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: ИКЦ “Академкнига”, 2001.
32. Brunner GH, Thiesemann C. *Digestion* 1992; 51 (1): 17-20.
33. Laterre PF, Horsmans Y. *Crit Care Med* 2006; 29 (10): 1931-5.
34. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. *Dig Dis Sci* 1997; 42 (6): 1255-9.
35. Merki HS, Wilder-Smith CH. *Gastroenterology* 2005; 106 (1): 60-4.
36. Cash BD. *Crit Care Med* 2002; 30 (6): 373-8.
37. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH et al. *JAMA* 1996; 275: 308-14.
38. Cook DJ, Witt LG, Cook RJ et al. *Am J Med* 2005; 91: 519-27.
39. Tryba M. *Crit Care Med* 2003; 19: 942-9.
40. Geus WP. *Scand J Gastroenterol* 2000; Suppl. 232: 10-20.
41. Simoons M, Gevers AM, Rutgeerte P. *Hepatogastroenterology* 2006; 46: 737-45.

Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и ОРВИ

Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В.

Кафедра оториноларингологии педиатрического ф-та РГМУ, кафедра педиатрии Московского факультета РГМУ

Вирусные заболевания респираторного тракта являются часто встречающейся патологией у детей. Эти заболевания в структуре детских инфекционных заболеваний занимают 80-90%. По данным Федерального ГОСТ статистического наблюдения в 2001 году в РФ зарегистрировали 20,1 млн. случаев инфекционных заболеваний у детей, среди которых грипп и ОРВИ составили 18,3 млн. случаев (91,3%). До настоящего времени сохраняется высокая смертность от гриппа ОРВИ.

Около 200 видов возбудителей являются причиной респираторной патологии. Современные вакцины против гриппа обеспечивают защитный эффект у 80-90% детей, но только в том случае, если антигенная формула вакцины полностью соответствует антигенной формуле эпидемического класса вируса гриппа, при этом, естественно, не защищают от других респираторных вирусов (парагрипп, аденовирусов, РС-вируса, рино-и реовирусов, коронавирусов и т.д.). Поэтому заболеваемость среди привитых вакциной в осенне-зимний период другими ОРВИ может оставаться достаточно высокой, возможны тяжелые осложнения на фоне аденовирусной, парагриппозной инфекции (ложный круп), РС-вирусов (бронхообструкций) и др. Поэтому в последние годы значительный интерес представляют препараты неспецифической защиты, которые, повышая уровень неспецифических факторов общей защиты (прежде всего уровень эндогенного интерферона), местной резистентности (S иммуноглобулины, лизоцим, интерферон, пропердин) экстренно способны предотвратить развитие не только гриппа, но и всего спектра респираторных вирусных заболеваний. Среди таких препаратов есть интерфероны (гриппферон, чигаин), группа химиопрепаратов - индукторов интерферона (амиксин, арбидол, циклоферон), бактериальные иммунокорректоры (ИРС-19), рибомунил, бронхомунал). При этом было показано в исследовании *in vitro* для препарата Грипп-флю значительное повышение системы эндогенного интерферона (в состав препарата входит гриппозный нозод). Важным и новым направлением является элиминационная терапия, направленная на превентивное снижение вирусных и бактериальных патогенов на слизистых в дыхательных путях в эпидемически опасные периоды.

Материалы и методы исследования

Комплексное исследование по оценке эффективности препарата АКВА-МАРИС (Ядран, Хорватия) в

профилактике ОРВИ и гриппа выполнено на базе общеобразовательной школы № 1071 ЮЗАО (директор - доктор педагогических наук Щербо И.Н.)

В исследовании участвовало 124 ребенка начальной школы (1-4 классы) в возрасте от 7 до 10 лет. Схема профилактического курса АКВА-МАРИС соответствовала 2-х кратному орошению слизистой носа сразу по приходе в школу и перед уходом домой. 100 детей препарат получали самостоятельно, а у 24 промывание носа сочеталось с приемом гомеопатического препарата АКОГРИППИН (АЛКОЙ, Россия).

Цель исследования

На основании анализа заболеваемости в период эпидемии гриппа и ОРВИ оценить возможность применения топического интраназального препарата АКВА-МАРИС (ЯДРАН, ХОРВАТИЯ) с профилактической целью.

Задачи исследования

1. Проанализировать заболеваемость ОРВИ на фоне приема АКВА-МАРИС и сравнить данный показатель с группой детей, не получавших медикаментозной профилактики.
2. Дать сравнительную оценку защищенности детей, получавших топический интраназальный препарат АКВА-МАРИС и вакцину ГРИППОЛ.
3. Проанализировать заболеваемости (формы и тяжесть течения заболевания, число дней болезни и т.д.) у детей, получающих классический индуктор интерферона - циклоферон в сравнении с возможностью топической элиминационной профилактики АКВА-МАРИСОМ.
4. Сравнить эффективность двух вариантов применения препарата: АКВА-МАРИС самостоятельно и в сочетании с системной терапией гомеопатическим препаратом АКОГРИППИН в профилактике ОРВИ.
5. Проанализировать эффективность всего спектра препаратов для профилактики гриппа и ОРВИ и определить место препарата АКВА-МАРИС (ЯДРАН, ХОРВАТИЯ) среди исследуемых препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствие с первой задачей проведена сравнительная оценка профилактической эффективности

Таблица 1. Эффективность профилактики ОРВИ и гриппа АКВА-МАРИСОМ в сравнении с детьми, не получавшими медикаментозной терапии

Группы обслед.	Кол-во обслед.	Общ. число заболев (%)	Тяжелая форма		Легкая форма		Общ. кол-во пропущенных дней в школе (в ср. на кажд. ученика)
			Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во дней болезни	Кол-во детей (% от забол.)	Кол-во дней болезни	
НАЧАЛЬНАЯ ШКОЛА (1-4 КЛАССЫ)							
Аква Марис	100	17 (17%)	5 (29%)	60	12 (71%)	62	122 (1, 2 дня)
Без профил.	259	83 (32%)	29 (35%)	264	54 (65%)	302	566 (2,2 дня)

Таблица 2. Эффективность профилактики ОРВИ вакциной ГРИППОЛ и АКВА-МАРИС

Группы обслед.	Кол-во обслед.	Общее число заболев (%)	Тяжелая форма	Легкая форма
			Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во детей (% от заболев.)
НАЧАЛЬНАЯ ШКОЛА				
ГРИППОЛ	113	28 (25%)	6 (21,4%)	22 (78,6%)
АКВА-МАРИС	100	17 (17%)	5 (29%)	12 (71%)

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности против ОРВИ и гриппа Циклоферона и АКВА-МАРИС

Группы обслед.	Кол-во обслед.	Общее число заболев (%)	Тяжелая форма		Легкая форма	
			Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во проп. дней	Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во проп. дней в школе
АКВА-МАРИС	100	17 (17%)	5 (29%)	60	12 (71%)	62
ЦИКЛОФЕРОН	100	35 (35%)	6 (17%)	61	29 (83%)	144

АКВА-МАРИС (100 детей) в сравнении с детьми без медикаментозной профилактики (259 детей).

Препарат АКВА-МАРИС получали 100 детей 1-4 классов (по 15 человек в классе в сравнении с 10-15 детьми, получившими другие схемы профилактики или без нее).

Результаты профилактической эффективности АКВА-МАРИС приведены в таблице 1.

Анализируя эффективность профилактики ОРВИ и гриппа препаратом АКВА МАРИС, следует отметить, что в период эпидемии, из получавших АКВА МАРИС заболело только 17% детей, тогда как в группе школьников, не получавших профилактики, заболело 32%.

У детей, получавших АКВА-МАРИС, течение заболевания было более легким (71%, и 65% - без профилактики). Более трети детей (35%), не получивших профилактики, перенесли ОРВИ в тяжелой форме, среднее количество пропущенных дней по болезни на всю группу обследованных составило (2,2 дня), тогда как в группе, получавших элиминационную топическую профилактику - 1,2 дня.

Интересной является информация по сравнительной оценке эффективности профилактики ОРВИ препаратом АКВА-МАРИС и специфической защитной вакциной ГРИППОЛ. Данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, заболеваемость на фоне специфической вакцины против гриппа (ГРИППОЛ)

отличается статистически достоверно от заболеваемости у детей, получавших препарат АКВА-МАРИС (25% и 17% соответственно. Причем и распределение больных по тяжести, течению сравнимо (тяжелая форма - ГРИППОЛ 21,4% - АКВА-МАРИС — 24%), что достоверно ниже заболеваемости у непривитых и незащищенных медикаментозно детей (32%).

Среди препаратов неспецифической профилактики ОРВИ доминирующее место занимают индукторы интерферонов. Наиболее удобной формой приема препарата является препарата ЦИКЛОФЕРОН, применяющийся у детей с 6-летнего возраста. Данные по сравнительной эффективности действия системного препарата неспецифической направленности циклофероном и АКВА-МАРИС представлены в таблице 3.

Заболеваемость ОРВИ на фоне классического индуктора интерферона -Циклоферона и заболеваемость на фоне АКВА-МАРИС отличается и составляет 35% и 17% соответственно, однако количество тяжелых форм заболевания ОРВИ на фоне Циклоферона составляет равные группы обследованных при АКВА-МАРИС, по количеству пропущенных дней при Циклофероне 205 против 122 дней (АКВА-МАРИС).

Данные по заболеваемости ОРВИ и гриппом детей 1-4 классов на фоне сочетанного применения АКВА-МАРИС и гомеопатического препарата АКОГРИППИН (АЛКОЙ, Россия) и АКВА-МАРИС

Таблица 4. Эффективность профилактики ОРВИ и гриппа на фоне комплекса препаратов АКОГРИППИН (АЛКОЙ, Россия) с АКВА-МАРИС и монотерапии АКВА-МАРИС (Ядран, Хорватия)

Группы обслед.	Кол-во обслед.	Общее числ. заболев (%)	Тяжелая форма		Легкая форма		Общее кол-во проп. дн. в шк.
			Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во дней болезни	Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во дн. болезни	
АКВА-МАРИС + АКОГРИППИН	24	4 (16,7%)	10 (29%)	114	4 (100%)	23	23 (0,95 дн.)
АКВА МАРИС	100	17 (17%)	5 (29%)	60	12 (71%)	62	122 (1,2 дня)

Таблица 5. Заболеваемость ОРВИ и гриппом при различных способах профилактики

Группы обследованных	Кол-во обслед.	Общее число заболев (%)	Тяжелая форма		Легкая форма		Ср. кол-во проп. дней
			Кол-во детей (% от забол.)	Кол-во проп. дн.	Кол-во детей (% от забол.)	Кол-во проп. дн.	
АКВА-МАРИС	100	17 (17%)	5 (29%)	60	12 (7%)	62	122(1,2)
АКВА-МАРИС + АКОГРИППИН	24	4 (16,7%)	-	-	4 (100%)	23	23 (0,93)
АКОГРИППИН	100	35 (35%)	10(30%)	104	25 (70%)	125	229 (2,3)
ГРИППОЛ	113	28 (25%)	6(21,4%)	-	22 (78%)	-	-
ЦИКЛОФЕРОН	100	35 (35%)	6 (17%)	61	29 (83%)	144	2,05
Не получавших профилактику	259	83 (32%)	29 (35%)	2647	54 (65%)	302	566 (2,2)

элиминационной терапии АКВА-МАРИС приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, заболеваемость ОРВИ на фоне профилактики АКВА-МАРИС С АКОГРИППИНОМ несколько ниже (16,7%), чем на фоне приема только топического препарата АКВА-МАРИС (17%). Однако при комплексном применении не отмечается тяжелых случаев, среднее количество пропущенных дней на группу составило 0,95 дня, без системного препарата 1,2 дня. Только при приеме Акогогриппина заболеваемость составляет 35%, что в 2 раза выше, чем при элиминационной терапии АКВА-МАРИС (17%) - табл. 5.

Суммарная эффективность АКВА-МАРИС и различных вариантов защиты против ОРВИ и гриппа в период пика заболеваемости представлена в таблице 5.

Как видно из данных, приведенных в таблице 5, медикаментозная профилактика не только снижает заболеваемость ОРВИ и гриппом на 10-15%, но и в 2 - 2,5 раза снижает тяжесть течения заболеваний ОРВИ и развития осложнений. Эффективность топического элиминационного препарата АКВА-МАРИС выше защищенности против гриппа и ОРВИ специфической вакциной - ГРИППОЛОМ (17% и 25%). Защищенность против ОРВИ АКВА-МАРИС

(17%) выше защищенности после приема индуктора интерферона -Циклоферона (35%). Топическая элиминационная профилактика АКВА-МАРИС выше, чем системным препаратом гомеопатии АКОГРИППИН (17% и 35%), но сочетание двух препаратов дает самые высокие результаты.

Выводы

В заключении, следует отметить, что препарат АКВА-МАРИС (Ядран, Хорватия), показал высокую эффективность по защите детей в массовых общеобразовательных школах от ОРВИ и гриппа, превышающую другие схемы профилактики (17%). На фоне приема препарата уменьшается в 1,8 раз количество пропусков занятий в школе, что значительно меньше, чем при других схемах профилактики. Эффективность препарата выше защиты индуктором интерферонов с действием индукторов интерферонов и вакцинацией против гриппа и ОРВИ.

Таким образом, элиминационная терапия, направленная на снижение вирусной и бактериальной обсемененности верхних дыхательных путей, является одним из перспективных направлений профилактики ОРВИ и гриппа в массовых детских коллективах.

Литература

1. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Многоцентровое исследование эффективности применения ИРС19. В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех 2001; 86-90.
2. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. Детский доктор 2001; 2:1-4.
3. Гаращенко Т.И. Рациональная антибиотикотерапия острых синуситов и тонзиллофарингитов у детей. Медицина для всех 1998; 2: 28-30.

4. Вельтищев Ю.Е. Проблемы экзопатологии детского возраста: иммунологические аспекты. Педиатрия 1991; 12: 74-80.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.М. Экологическая иммунология. М.:ВНИРО 1995; 10 -12.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех 2001;6 -18.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Отечественные иммуноотропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения. Лечащий врач 1998; 4: 46-51.
8. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе часто и длительно болеющих детей.

В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех 2001; 91-98.

9.Костинов М.П., Магаршак О.О., Жирова С.Н. Иммуностропные препараты, применяемые с лечебной и профилактической целью. В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех 2001; 19-36.

10.Богомильский М.Р. Опыт применения ИРС19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Детский доктор 2000; 2: 26-28.

11.Богомильский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.Н. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИРС19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Детский доктор 2000; 4:16-20.

12.Студеникин М.Я., Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей. М.: Медицина 1998; 147-152.

13.Балаболкин И.И., Булгакова В.А., СенцоваТ.Б. Вирусные инфекции при бронхиальной астме у детей. Научные труды Европейского конгресса по астме под ред. Р.И.Сепиашвили. М.: 2001; 185.

14.Булгакова В.А., Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И. и др. Алгоритм применения вакцин и иммуномодуляторов бактериального происхождения у детей с аллергическими заболеваниями.

Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: 2002; 404.

15.Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Юхтина Н.В. и др. Иммунокоррекция в детской аллергологии. В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех 2001; 37-63.

16.Балаболкин И.И., Булгакова В.А., СенцоваТ.Б. и др. Результаты применения препарата ИРС19 для профилактики респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. Детский доктор 2001; 5-6: 30-32. 25. Ершов Ф.И., Чижов Н.П. Лечение вирусных инфекций. Клиническая фармакология и терапия 1995; 4: 75-78.

17.Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Имудон в детской стоматологии. Русский медицинский журнал 2000; 2: 949.

18.Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Острый герпетический стоматит у детей. Вопросы современной педиатрии 2002; 1: 6: 66-70.

19.Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Сенцова Т.Б. Опыт применения препарата Имудон для лечения острых стоматитов у детей с аллергической патологией. Тезисы докладов VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.:2001; 120.

Клиническая эффективность ДАПРИЛА® (Лизиноприла) в лечении больных артериальной гипертонией

Гюнтнер Т.Г. - зам. гл. врача по терапии КГКП «3-я городская больница»,
Шарабарина М. Г., г. Петропавловск

Цель –

оценка эффективности и безопасности трехмесячного курса применения ИАПФ Даприла® (лизиноприла) при моно- и комбинированной терапии с Индапом® (индопамидом) у 30 больных с мягкой и умеренной АГ (средний возраст) и его влияния на показатели кровообращения больных трудоспособного возраста.

Даприл® (лизиноприл) – представитель ингибиторов АПФ. Создание ИАПФ было основано на возможности патогенетического воздействия на механизмы регулирования АД через ключевую ренин-ангиотензивную систему. Даприл® относится к так называемым активным лекарственным формам и обладает биологической активностью в своей первоначальной химической форме. Препарат содержит карбоксильную группу.

Фармакокинетически Даприл® является препаратом длительного действия, именно эта особенность становится ключевой в ситуации выбора, поскольку препарат принимается однократно в сутки.

Время начала действия составляет 1-2 часа, максимальная концентрация препарата в плазме достигается уже через 4 - 6 часов, после приема препарата. Продолжительный период полувыведения позволяет назначать его один раз в день, тем самым Даприл® обеспечивает стабильный круглосуточный контроль АД.

Отличительной особенностью Даприла® (лизиноприла) – является отсутствие связывания с белками плазмы крови (связывается только с АПФ), что делает его идеальным средством комбинированной терапии у пациентов и особенно у тех, кто получает препараты с высокой степенью связи с белками плазмы крови.

Материалы и методы

С целью оценки гипотензивной эффективности и переносимости ИАПФ Даприла® (лизиноприла), были обследованы 30 больных в течение 12 недель активной терапии этим препаратом.

Критериями исключения больных из исследования явились злокачественная или вторичная формы артериальной

гипертензии, СССУ, онкологические заболевания, сердечная недостаточность СН 2-Б, хронический гепатит в стадии декомпенсации, заболевания почек с выраженными признаками ХПН.

Анализ предшествовавшего периода показал, что 5 (16,8 %) больных до момента начала данного исследования не получали гипотензивную терапию, тогда как 25 (83,2%) больных лечились различными препаратами, из них, ингибиторы АПФ принимали 14 (46,6%) пациентов, бета-адреноблокаторы 3 (10%), диуретики 3 (10%), антагонисты кальция 5 (16,6 %) обследованных. Предварительно, до начала проведения исследования, все участники исследования прошли через подготовительный этап, который во-первых, включал в себя отмену всех ранее принимаемых ими гипотензивных препаратов, во-вторых, включал в себя несколько обязательных клинических, биохимических и функциональных исследований. Далее, все полученные результаты будут рассматриваться как исходные.

Результаты и обсуждения

Все обследованные больные были разделены на две основные группы:

К первой группе отнесли 5 (16,6%) человек, возрастная категория которых варьировал от 18 до 21 года. Все пациенты данной группы были направлены на стационар для дальнейшего обследования комиссией горвоенкомата с диагнозами: «НЦД по гипертоническому типу» и «Гипертоническая болезнь 1ст».

Всей группе пациентов была назначена монотерапия препаратом Даприл® в дозе 5 мг 1 р в день. Контроль состояния здоровья пациентов оценивался по клиническим (головная боль, кардиалгия, слабость, учащение сердцебиения) и гемодинамическим параметрам (АД и ЧСС).

Исходный уровень систолического давления у данной группы пациентов варьировал от 145 до 160 мм. рт. ст., диастолическое от 90 до 105 мм. рт. ст., ЧСС в среднем составила 60-80 уд. в мин. Масса тела от 75 кг, но не превышала 90 кг.

По результатам ЭХОКГ: размеры сердца не были увеличены ни у одного из участников исследования.

Результаты обследования главно-

Таблица №1. Характеристика обследованных больных

Показатели	Больные АГ (исх. данные)
Возраст, лет	18-56
Мужчин	20 (66,7%)
Женщин	10 (33,3%)
Масса тела, кг	75-110
Длительн. гиперт., лет	1-20
Систолич. АД, мм. рт. ст.	190±40
Диастолич. АД, мм. рт. ст.	117±27,5
Частота сердечных сокращений, уд/мин	85±5
АД среднее, мм. рт. ст.	187,5
Холестерин, моль/л	4.6±1.2
Гипертрофия левого желудочка (ЭХОКГ)	20
Сужение артерий сетчатки глаз	6
Гипертоническая ретинопатия	14
Заболевания сердца (стенокардия 2ФК,инф. миокарда, НК 2А)	10
Сахарный диабет	5
Гипертоническая болезнь	15

го дна показали сужение артерии сетчатки и признаки застоя у 3-х обследованных пациентов.

Как видно из таблицы №2, уже через 2 недели от начала проведения монотерапии Даприлом® у большинства наблюдаемых было достигнуто снижение ДАД, в среднем до 80-85 мм.рт.ст. и до конца обследования стабилизировалось до 75 мм.рт.ст. САД через 2 недели снизилось до 130-145 мм.рт.ст. В дальнейшем систолическое давление крови стабильно снижалось и через 12 недель приема Даприла® показатели САД установились на 130 мм.рт.ст.

Таким образом, максимальное снижение САД отмечалось в среднем через 12 недель от начала приема препарата и разница от исходного составила в среднем 40 мм.рт.ст.

Таблица №2. Основные клинические показатели в динамике лечения Даприлом®

Показатели	Исх. дан.	Чер. 2 нед.	Чер. 4 нед.	Чер. 6 нед.	Чер. 12 нед.
ДАД.мм.рт.ст	90-105	80-85	80	75	75
САД.мм.рт.ст	145-160	130-145	120-130	120	120
ЧСС уд.в мин	80-60	60-75	60-75	60-75	60-75

Исходный показатель уровня ЧСС у наблюдаемой группы пациентов составил 80 уд. в мин., максимальное снижение ЧСС зафиксировано в среднем через 4 недели от начала приема Даприла® и оставалось стабильным до конца всего наблюдения.

Во вторую группу вошли 25 пациентов в возрасте от 35 до 56 лет. Пациентами этой группы предъявлены жалобы преимущественно цереброваскулярного характера (расстройство сна, кардиалгия, головная боль). По данным ЭХОКГ: гипертрофия левого желудочка сердца, была выявлена у 20 (66,7%) обследованных пациентов. По результатам обследования глазного дна: выявлены изменения глазного дна, соответствующие ангиопатии 1-2 ст. у 14 (46,6 %) пациентов из общего числа пациентов данной группы. Еще у 12 (40%) пациентов выявлена избыточная масса тела.

Первоначально все пациенты получали монотерапию Даприлом®, в средней дозе - 10 мг в сутки. Доза препарата подбиралась индивидуально каждому больному, в зависимости от исходного уровня АД, а

Таблица №3. Перечень диагнозов обследования больных

Диагноз	номер САД	ДАД	ЧСС	
«ГБ., сахарный диабет»	5	150-210	115-135	85
«ГБ 2ст. НК 1ст.»	10	150-175	100-109	90
«ИБС:стенокардия напряжения 2 ФК., ПИКС., НК., 2А., ГБ.»	10	170-230	115-140	85

также с учетом сопутствующей патологии.

В результате наблюдения у 5 (16,6%) пациентов с изолированной формой АГ и у 5 (16,6%) пациентов с ИБС до 40 лет, уже в течении 2-х первых недель наблюдалось достоверное снижение ДАД до 90-100 мм.рт. ст., а ЧСС сократилась до 80 уд. в мин.

В течение последующих 10 недель наблюдения за результатами лечения отмечалось стабильное снижение показателей АД и к концу 12 недели достигли нор-

мального стабильного уровня.

У 15 (50%) пациентов, несмотря на проводимое лечение, САД сохранялась в пределах 215 мм.рт.ст., а ДАД 130 мм. рт.ст., при этом ЧСС - 85 уд. в мин. В целях достижения желаемого эффекта этим пациентам была предложена комбинированная терапия (в виде комбинации препаратов) Индап® + Даприл®. Одновременно увеличили дозу Даприла® до 20 мг в сутки.

К концу 10-й недели САД достигло 150 мм.рт. ст., и ДАД - 100 мм.рт.ст., ЧСС сократилась до 75 уд.в мин.

Как показали наблюдения, у больных с изолированной формой гипертонии, САД и ДАД снижались уже через 2 недели от начала терапии, тогда как пациентам с сопутствующими заболеваниями и гипертонией высоких цифр для достижения желаемого эффекта, потребовалась подключение к основной терапии Даприлом® тиазидоподобного диуретика - Индапа® (индопамида).

Показатели липидного спектра в сыворотке крови обследованных групп больных (значения общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП) свидетельствуют о том, что у большинства пациентов, как до начала приема Даприла®, так и по окончании 12 недельного курса терапии не претерпели значительных изменений.

Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных (размеры КСР, КДР, ФВ% левого желудочка) не были изменены как до, так и после лечения Даприлом®. Переносимость препарата оценивается как отличная у 18 больных (60%), хорошая у 7 (23,3%) больных (прием препарата сопровождался непродолжительным, проходящим сухим кашлем и сухостью во рту), что в свою очередь не требовало отмены препарата.

Выводы

Результаты данного клинического исследования показали:

1. Применение Даприла® в значительной степени улучшило состояние больных, причем лучше стали себя чувствовать и те, у кого не наблюдалось объективного снижения показателей АД (пациенты, которым в последствии была назначена комбинированная терапия). Улучшение состояния объясняется, во-первых, за счет снижения показателей АД (снижается нагрузка на ЛЖ, изменяется фракция выброса), во-вторых, за счет нормализации показателей гемодинамики в целом.

2. Очевидно, что Даприл® благоприятно воздействует и на диастолическую функцию левого желудочка при гипертонической болезни, а также оказывает отрицательное хронотропное действие. Даприл® имеет явные преимущества в выборе препарата для лечения больных трудоспособного возраста с повышенным пульсовым давлением и тахикардией (повышенной адренергической активностью), в назначении монотерапии при лечении гипертонической болезни.

Применение комбинированного растительного препарата Мараславин в ЛОР-практике

Л.А. Искакова, поликлиника ветеранов ВОВ, г. Алматы

Мараславин - состоит из сбора трав (полыни понтийски, чабера, бутонов гвоздики, плоды черного перца, корневища имбиря). Представляет собой смесь красно-коричневого цвета, с приятным запахом. Он обладает широким спектром действия: антисептическим, противовоспалительным, кровоостанавливающим, ранозаживляющим, бактерицидно-бактериостатическим, спазмолитическим. За счет биологически активных компонентов активизирует процессы микроциркуляции и улучшает трофику ткани.

В стоматологической практике Мараславин очень широко применяется в виде аппликаций и полосканий, но практика показывает, что Мараславин можно применять и в виде промывания и полоскания. Препарат эффективен при таких часто встречающихся заболеваниях, как хронический тонзиллит (компенсированная и декомпенсированная форма), хронические и острые гаймориты, риносинуситы.

Как нам известно, хронический гайморит - это инфекционное поражение паренхимы небных миндалин. Критерий диагностики - повторяющиеся ангины не менее 2 раз в год. Местное изменение: гипертрофия и утолщение передних дужек, рубцовое изменение лакун, спаянность миндалин с дужками,

гнойное содержание лакун.

При такой картине промывание миндалин Мараславином, дает очень хороший эффект. Раствор готовится из расчета 1:2, 1:3 (диз. раствор + мараславин).

К примеру, под наблюдением было 13 больных, из них с 10 хроническим тонзиллитом компенсированной формы, 3 - хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы. После проведения лечения с Мараславином состояние миндалин улучшилось, частых обострений не стало. Из 13 пациентов в течение года обращались всего 5 (1 - хронический тонзиллит, декомпенсированная форма).

При хроническом гайморите и остром гнойном гайморите, риносинусите промывание пазух носа Мараславином осуществляли по методу перемещения (кукушка), раствор приготавливали из расчета 1:2. Под наблюдением было 9 пациентов, из них - 5 с острым гнойным гайморитом, риносинуситом; 4 - гнойным гайморитом.

При остром процессе состояние больных улучшилось после 1-2 процедур и привело к выздоровлению за короткий срок.

Учитывая указанные свойства Мараславина, данный препарат можно широко применять в оториноларингологической практике.