

Redactor șef Editor-in-Chief

Boris Topor

Membrii Members

Ion Ababii, Ion Bahnarel, Gheorghe Ghidirim

Redactor executiv Executive editor

Corina Moraru

Secretar Secretary

Anatol Calistru

Membri de onoare Emeritus members

Vasile Negrescu, Stanislav Groppa

English Consultant

Maia McFadden

Constantin Andriuța

Vitalie Bețșor

Victor Botnaru

Ion Corcimaru

Constantin Ețco

Mihai Gavriluc

Andrei Gherman

Eugen Gladun

Aurel Grosu

Eva Gudumac

Vladimir Hotineanu

Mihai Magdei

Boris Parii

Boris Pîrgaru

Mihai Popovici

Vasile Procopișin

Dumitru Sofronie

Dumitru Șcerbatiuc

Dumitru Tintiuc

Gheorghe Țâmbalari

Teodor Țârdea

Gheorghe Țurcanu

Victor Vove

CUPRINS

Геден Рихтер – основатель венгерской
фармацевтической индустрии (1872-1944)

5

Б. Л. Молдавер

Размышляя о качестве лекарств

7

В.И. Маколкин

Принципы и пути органопротекции при
заболеваниях сердечно-сосудистой системы

12

В.В. Бранько, А.Ю. Прошин

Применение ингибиторов
ангиотензинпревращающего фермента в
клинической практике

15

Ю.М. Губачев

Новые подходы к лечению сердечно-сосудистых
заболеваний

19

**М.П. Савенков, С.Н. Иванов, М.А. Боевой,
М.П. Михайлуца**

Коррекция повышенного артериального давления в
утренние часы с помощью ингибиторов АПФ

21

**Г.Э. Чапидзе, С.Д. Капанадзе, М.Ш. Месхия,
М.Г. Джапаридзе, Л.Л. Ригвава, Н.И. Инаишвили**
Антагонист кальциевых каналов III поколения
НОРМОДИПИН® (АМЛОДИПИН®) в лечении
больных мягкой и умеренной артериальной
гипертензией

25

В.И. Симаненков, К.П. Жидков, Г.Ю. Кнорринг
Оценка эффективности применения длительных
инфузий КВАМАТЕЛА® при обострениях
хронических панкреатитов

26

**В.Д. Пасечников, О.И. Иващенко,
Е.Н. Слинько, Н.А. Ковалева**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с
атипичными клиническими проявлениями

29

CONTENTS

Gedeon Richter's company history (1872-1944)

B. L. Moldaver

Thinking about drug quality maintenance...

V.I. Makolkin

Pathogenesis of arterial hypertension problem

V.V. Branico, A.I. Proshin

Angiotensin converting enzyme inhibitor application
in clinical practice

U.M. Gubachiov

New approach of cardiovascular diseases treatment

**M.P. Savenkov, S.N. Ivanov,
M.A. Botsoeva, M.P. Mihailusova**

Morning correction of high arterial pressure by
inhibitor ACE.

**G.E. Chapidze, S.D. Kapanadze, M.Sh. Meschia,
M.G. Djaparidze, L.L. Rigvava, N.I. Inaishvili**
Calcium canal antagonist of third generation
normodipine (amlodipin) for patients with mild and
moderate arterial hypertension diseases treatment

V.I. Simanenkoy, K.P. Jidkov, G.U. Knopping
Efficiency evaluation of lingering infusion kvamatel
application for chronic pancreatitis exacerbation

**V.D. Pasechnikov, O.I. Ivahnenko,
E.N. Sliniko, N.A. Kovaliov**
Gastroesophageal reflux disease with atypical clinical
presentation

A.V. Amelin КАВИНТОН® – современное средство патогенетической терапии цереброваскулярных заболеваний	36	A.V. Amelin Kavinton – modern remedy pathogenetic therapy of cerebro vascular diseases
Г.Н. Авакян, Е.И. Чуканова, А. А. Никонов Применение МИДОКАЛМа для купирования вертеброгенных болевых синдромов	40	G.N. Avakyan, E.I. Chukanova, A.A. Nikonov Midokalm application for rapid relief of vertebrogenic pain syndrome
А.Ш. Вайсова, Н.Ш. Мусаева МИКОСИСТ® – эффективный препарат в лечении микозов	45	A.Sh. Vaisova, N.Sh. Musaeva Mikosist – effective drug in mycosis treatment
Г.А. Исмаилова, Р.А. Капкаев МИКОСИСТ® в терапии урогенитального кандидоза у женщин	47	G.A. Ismailova, R.A. Kapkaev Mikosist in candidosis urogenital therapy for women
О.И. Касымов, М.Н. Максудова, М.Д. Нуралиев Применение МИКОСИСТА® при лечении трихофитии и микроспории	49	O.I. Kasimov, M.N. Maksudova, M.D. Nuraliev Mikosist application for trichophytia and microsporia treatment
В.П. Адашкевич, М.А. Катина Местное применение геля КУРИОЗИН® и системная антибиотикотерапия при обыкновенных угрях	50	V.P. Adaskevich, M.A. Katina Kuriozin gel local administration and systemic antibiotic treatment of common acne
Е.Г. Гуменюк Препарат НОВИНЕТ и некоторые параметры гормонального и негормонального гомеостаза	52	E.G. Gumeniuk Novinet drug and some parameters of hormone homeostasis
Л.В. Ткаченко Трехэтапный метод лечения ювенильных маточных кровотечений	54	L.V. Tkachenko Three stage method of juvenile uterine hemorrhage treatment
Г.У. Асымбекова, Л.А. Маркова, Д.К. Салиева, А.М. Усупбекова Комбинированные оральные контрацептивы в лечении дисменореи у подростков	56	G.U. Asimbekova, L.A. Markova, D.K. Salieva, A.M. Usupbekova Combined oral contraception in adolescent dysmenor- rhea treatment
В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебнева Экстренная контрацепция с применением гестагенов	59	V.N. Prilepskaia, T.N. Bebneva Gestagen application for urgent contraception
О.Ф. Серова, Т.Н. Мельник Применение гормональных контрацептивов в программе реабилитации женщин после аборта	62	O.F. Serova, T.N. Melnik Contraceptive hormone application rehabilitation program for women after abortion
M. Ambros, N. Maier Aspecte epidemiologice ale sifilisului în România	64	M. Ambros, N. Maier Epidemiologic aspects of the siphilisis in Romania

*Articolele în limba rusă sunt retipărite din revista științifico-informațională medicală „Гедон Пушмер в СНГ”
la comanda Reprezentanței Cedeon Richter în Republica Moldova*

Apariții: 1 la 2 luni, Issues: 1 in 2 months
Prețul abonamentului anual: Annual rate:

Moldova, particular	Lei	150
Moldova, departamental	Lei	300
Uniunea Europeană	EU	50
S U.A., Canada	USD	100
Europa de Est	USD	25
CSI	USD	20

Index 31130

Adresa redacției:	Mailing address:
Republica Moldova	192, Ștefan cel Mare Blvd
MD-2004, Chișinău,	Chișinău, MD-2004,
Bd. Ștefan cel Mare, 192	Republic of Moldova
Tel.: (3732) 220688; 222715	Tel.: (3732) 220688; 222715
Fax: (3732) 242093	Fax: (3732) 242093
E-mail: boristopor@yahoo.com	

Tipar executat la:

„Tipografia Sirius” S.R.L.
MD-2012, Chișinău,
str. A. Lăpușneanu, 2
Tel./fax: (3732) 232352

ГЕДЕОН РИХТЕР – ОСНОВАТЕЛЬ ВЕНГЕРСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНДУСТРИИ (1872-1944)

Usually, manufacturing firms begin with initial state or private capital, creating a production plant, utilizing technology and at last the finished products are sold. The history of the Gedeon Richter Joint Stock Company in many respects is unusual and does not fall into this pattern.

Key words: Gedeon Richter Company

De regulă viața unei întreprinderi de producere începe de la faptul că din capitalul inițial al statului sau a unui grup de oameni se creează baza de producere, se reglează tehnologia și, în sfârșit, pornește realizarea producției finite. Istoria companiei „Gedeon Richter” S.A. în mare parte este neordinară și nu se încadrează în limitele acestei scheme.

Cuvinte-cheie: Compania „Gedeon Richter”

Обычно жизнь производственного предприятия начинается с того, что на первоначальный капитал государства или группы людей создается производственная база, отлаживается технология и, наконец, начинается реализация готовой продукции. История компании «Геден Рихтер» А.О. во многом неординарна и не укладывается в рамки этой схемы.

В Венгрии Геден Рихтер считается основателем венгерской фармацевтической индустрии.

В 1897, после окончания учебы, молодой венгерский фармацевт Геден Рихтер (1872-1944) отправляется в Европу для изучения аптечного, лабораторного и заводского производства лекарственных средств. Материальное положение семьи позволяет ему посетить Германию, Италию, Англию и Францию, где он с интересом знакомится с совершенно новой отраслью фармацевтики – созданием гормональных орго- и химиотерапевтических препаратов.

Вернувшись на родину в 1901 году, Геден Рихтер на полученные по наследству средства покупает в Будапеште аптеку «Шаш» («Орел»), которая функционирует и по сей день. При аптеке он открывает фармацевтическую лабораторию и начинает разработку и выпуск первых орго-терапевтических препаратов на основе экстрактов из желез внутренней секреции животных. 1901 год считается годом основания компании, носящей имя своего создателя.

Многогранность таланта Гедена Рихтера отражает его деятельность. Как ученый-фармацевт, он принимал непосредственное участие в исследованиях различных действующих веществ, как способный экономист и организатор производства – руководил строительством нового завода и формированием разветвленной структуры сбыта продукции в международном масштабе. Во время фашистской диктатуры в Венгрии в конце второй мировой войны у Гедена Рихтера была возможность покинуть страну и спасти свою жизнь, но он остался на родине, считая, что болезнь не знает национальных или классовых различий, а медицина и фармацевтика обязаны помогать всем страждущим. К несчастью, слепой фанатизм и воинствующий антисемитизм не ценят величия человеческого духа, и признанный во всем мире ученый и фармацевт Геден Рихтер был убит фашистами в 1944 году.

Итак, часы истории венгерской фармацевтической компании «Геден Рихтер» А.О. были запущены в 1901 году. В это время в Венгрии сложились благоприятные условия для развития и совершенствования системы здравоохранения, в том числе в области обеспечения населения лекарственными средствами. В 1876 году был принят Закон о здравоохранении, в котором, в частности, отмечалось, что аптечная система страны, как неотъемлемая часть здравоохранения, должна функционировать под государственным контролем. Создавались фонды обязательного медицинского страхования, различные профессиональные организации, соответствующие министерства, а в 1901 году – Главное управления фармацевтикой. В этот период были заложены основы экспериментальной фармакологии, появились первые специализированные медицинские и фармацевтические журналы, сборники международных и отечественных отраслевых стандартов, была создана военная фармацевтика. Огромное влияние на все последующее развитие фармацевтической промышленности имел изданный в 1909 году 3-й Венгерский Фармакологический и Фармакопейный Кодекс, который регламентировал соответствие всех количественных и качественных требований к производству лекарственных средств международным нормативам (пробораз GMP), сделав тем самым возможным выход венгерских медикаментов на мировой фармацевтический рынок.

С момента своего возникновения компания «Геден Рихтер» А.О. развивалась стремительными темпами.



Основатель компании – венгерский фармацевт Геден Рихтер (1872-1944)

благодаря, в первую очередь, тому, что в качестве приоритетного было выбрано совершенно новое направление фармацевтики – разработка органотерапевтических препаратов. В 1902 году под названием Тоноген был выпущен адреналин такой высокой степени очистки, которую до того времени не удавалось получить никому в мире. Вслед за ним появились и другие органотерапевтические препараты мирового значения – Гладутрин (окситоцин), Тиреоидеа (дидоттирозин и тироксин), Овариум для лечения гинекологических эндокринных заболеваний и др.

Производственные возможности аптеки «Шац» и созданной при ней фармацевтической лаборатории оказались недостаточными для удовлетворения потребности в препаратах, ставших очень быстро популярными внутри страны и за ее пределами. На накопленную компанией прибыль всего за один год был построен крупный современный завод и мощный научно-исследовательский центр. Новая база позволила расширить сферу деятельности: производственная программа компании стала включать поиск, разработку и выпуск органотерапевтических, синтетических органических и неорганических химиотерапевтических препаратов, в том числе лецитинов, витаминов, инсулинов и др., с 20-х годов – препаратов растительного происхождения, с 30-х – синтетических гормональных препаратов, в частности эстрогенов. К началу первой мировой войны компания имела патент на 24 препарата. Спектр выпускаемых в 20-е годы препаратов содержал более 100 наименований. К началу 40-х годов число препаратов, запатентованных компанией, возросло до 150, а всего за первые сорок лет существования было произведено несколько сотен различных наименований лекарственных средств.

Учитывая значимость и вес компании в фармацевтическом мире, национализация в 1948 году не принесла существенных перемен в жизни предприятия, даже название Химический Завод «Гедеон Рихтер» осталось неизменным. Пожалуй единственным существенным изменением явилось то, что в рамках международного разделения труда и социалистической плановой экономики производство было переориентировано на рынок стран-членов СЭВ. Тем не менее, компания сохранила свой особый стиль работы и динамичные темпы развития, разрабатывая и внедряя новые препараты и технологии: например, производство витамина B₁₂ с помощью уникального нестерильного процесса ферментации, различных стероидов, а также широкого спектра препаратов применяемых при лечении многих заболеваний: Гепарин, Панангин, Седуксен, Доналгин, Мидокалм, Кавинтон. Продолжая традиции своего основателя, компания достигла выдающихся результатов в области производства акушерско-гинекологических препаратов, в частности – оральных гормональных контрацептивов (Антеовин, Овидон, Постинор, Ригевидон, Три-Регол).

Распад мировой социалистической системы не привел компанию к краху, хотя ориентация на экспорт в страны-члены СЭВ отразилась на ее общем обороте. Акционирование и возврат компании к рыночному механизму производства происходили гладко, благодаря накопленному опыту и сложившимся традициям. Компания «Гедеон Рихтер» А.О. освоила выпуск новых препаратов. Среди них – Эднит (эналаприл), Диротон (лизиноприл), Квамател (фамотидин), в том числе в инъекционной форме, Фрамекс (флуоксетин), Эметрон (ондансетрон), пероральные гор-

мональные контрацептивы Новинет и Регулон с гестагеном нового поколения дезогестрелом, оригинальный препарат Куриозин на основе гиалуроната цинка.

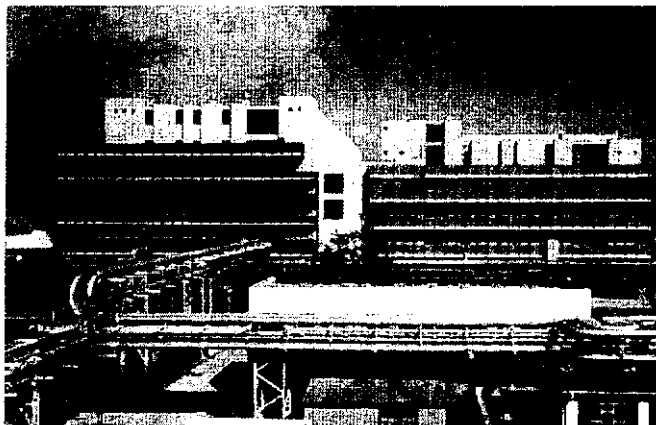
С момента основания компании ее структура остается уникальной, она охватывает полный цикл фармацевтической деятельности: начиная от поиска новой молекулы, исследования действующего вещества, разработки адекватной технологии через собственное производство до маркетинга и реализации конечной продукции.

В компании всегда работали талантливые, отлично подготовленные специалисты, способные помимо синтеза новых действующих веществ, быстро разработать экономичный технологический процесс для выпуска препаратов, изобретенных другими фирмами. Примером может служить тот факт, что после разработки инсулина в 1921 году компания «Гедеон Рихтер» А.О. уже через 2 года выпустила свой инсулин. Благодаря успешной деятельности специалистов Завода 85% продукции «Гедеон Рихтер» А.О. является собственными разработками, лишь 15% приходится на лекарственные средства, выпускаемые по лицензиям. При этом примерно 25% доходов компания получает от продажи своих оригинальных препаратов.

Производственная база компании на протяжении всей истории существования «Гедеон Рихтер» А.О. всегда считалась передовой, она постоянно совершенствуется. Сегодня Завод способен выпускать любые лекарственные формы – «простые» и покрытые оболочкой таблетки, капсулы, порошок для приготовления инъекционного раствора, жидкие лекарственные формы для наружного, перорального и парентерального применения, мази, кремы в различных упаковках (блистерах, флаконах, ампулах, тубах).

Следуя традициями, заложенным Гедеоном Рихтером, компания всегда уделяла большое внимание формированию и развитию системы реализации своей продукции: во-первых, потому, что ее производственные возможности значительно превышают потребности внутреннего венгерского рынка; во-вторых, потому, что в ассортименте выпускаемой продукции всегда были препараты, популярные во всем мире. Благодаря продуманной и обоснованной маркетинговой и экспортной стратегии, компания «Гедеон Рихтер» А.О. уже к началу Второй мировой войны имела 10 зарубежных дочерних предприятий по производству и реализации продукции, а также обширную сеть коммерческих агентов на 5 континентах, обеспечивавших поставку препаратов в 80 стран мира. В годы войны и в период существования мировой социалистической системы эта зарубежная сеть распалась. В рамках СЭВ не было необходимости в собственной товаропроводящей сети, так как все экспортно-импортные сделки осуществлялись централизованно (в случае «Гедеон Рихтер» А.О. – через государственное внешнеторговое предприятие «Медимпекс»).

В 90-е годы компания «Гедеон Рихтер» А.О. вернулась к идеям своего основателя о создании и развитии сети «опорных пунктов» на зарубежных рынках. В настоящее время на 5 континентах у компании 23 собственных или совместных предприятия, представительства в 11 странах, среди которых США, Япония, Индия. В этой структуре особо важное место занимает СНГ, где функционируют 6 совместных предприятий, занимающихся реализацией конечной продукции, 1 совместное и 1 собственное предприятие по производству лекарственных средств, 1 совместное предприятие, обеспечивающее технологию рекламно-промоционной деятельности, 20 аккредитованных



Завод «Гедеон Рихтер» А.О. сегодня

представительств с общей численностью 250 сотрудников из числа местных специалистов, занимающихся регистрацией препаратов, формированием спроса, организацией закупок препаратов, просветительской работой среди населения, благотворительной деятельностью, защитой интересов компании. Не удивительно, что такая мощная армия сотрудников обеспечивает реализацию на рынках СНГ 30-40% всей продукции компании, благодаря чему

«Гедеон Рихтер» А.О. уверенно лидирует по объему импорта среди зарубежных фармпроизводителей.

Компания «Гедеон Рихтер» А.О. является открытым акционерным обществом, ее акции продаются на биржах Будапешта, Лондона, Франкфурта, Вены и др. Компания является единственным независимым венгерским фармацевтическим предприятием, не имеющим иностранного хозяина. Общая биржевая стоимость компании составляет более 1 миллиарда USD. Западные институциональные инвесторы считают ее акции, образно выражаясь, «голубой фишкой», то есть надежными прибыльными ценными бумагами.

Компания «Гедеон Рихтер» А.О. творчески продолжает дело выдающегося венгерского фармацевта, развивая его основополагающую идею: залог успеха – широкий ассортимент высококачественных препаратов «Гедеон Рихтер» А.О. ценятся очень высоко во всем мире. Компания неустанно заботится о том, чтобы ассортимент производимых ею продуктов постоянно расширялся за счет самых современных препаратов, доступных тем пациентам, состояние здоровья которых временно не позволяет ощутить радость жизни.

Главная цель компании «Гедеон Рихтер» А.О. – сделать все возможное для восстановления и укрепления здоровья человека, улучшения качества его жизни!

РАЗМЫШЛЯЯ О КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВ

Б. Л. Молдавер

доктор фарм. наук, профессор кафедры технологии лекарственных средств, Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия

The article is dedicated to the influence of achievements in pharmaceutical technology on the preparation of new effective drugs. The publication discusses the modern system of drug quality maintenance which includes all development stages of production of GLP, LCP and GMP.

Key words: drugs, production

Articolul este dedicat influenței realizărilor tehnologiilor farmaceutice asupra elaborării unor noi preparate medicamentoase eficiente. În publicație se cercetează sistemul contemporan de asigurare a calității preparatelor medicamentoase care completamente înglobează toate etapele de creare și producere: GLP, GCP și GMP.

Cuvinte-cheie: medicamente, producția

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Вторая половина XX века, ознаменованная великими достижениями физики, химии, биологии и других естественных наук, создала благоприятные условия для развития многих прикладных наук, в том числе – фармацевтической технологии. Приведем некоторые из них:

- Разработка высокочувствительных и информативных методов идентификации, количественного и структурного анализа (ядерно-магнитный резонанс, масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, иммуоферментный анализ, изотопный метод и многие другие).

- Создание фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных веществ.

- Возникновение биофармации – науки о влиянии фармацевтических факторов на терапевтический эффект лекарственных препаратов, ставшей теоретической основой технологии лекарственных форм.

- Установление структуры множества веществ, выделенных из природных объектов, и успехи направленного синтеза биологически активных веществ (БАВ).

- Успехи генной инженерии и биотехнологии.

- Развитие химии в сфере производства полимеров, используемых в качестве лекарственных веществ, вспомогательных компонентов лекарственных форм и упаковочных материалов.

- Создание мембранной технологии, открывшей новые возможности разделения веществ и микроорганизмов и обеспечения нетермической стерилизации.

- Успехи фармакологии и молекулярной биологии, позволившие установить интимный механизм взаимодействия БАВ с рецепторами.

Прогресс науки и новых технологий привел к созданию множества оригинальных эффективных лекарственных препаратов и нескольких поколений новых лекарственных форм: пролонгированного действия, с регулируемым высвобождением, с направленной доставкой лекарственных веществ и др.

Одновременно были разработаны принципиально новые критерии качества лекарственных препаратов, определяющие, в конечном итоге, их терапевтическую эффективность. Таковыми явились характеристика лекарственного препарата по его биологической доступности (БД) и тест «Растворение» (Dissolution test). Тест «Растворение» позволяет в стандартных условиях установить скорость растворения лекарственного вещества из препарата, от которой зависит скорость абсорбции лекарственного вещества в организме.

Технология лекарств поднялась на новую ступень. Разработка лекарственных препаратов, создание новых лекарственных форм, оптимизация технологического процесса, оценка качества стали возможными лишь с учетом указанных выше критериев, характеризующих самое важное в препарате – его терапевтическую эффективность. Тест «Растворение» введен как обязательный в фармакопейные статьи на все твердые лекарственные формы, что позволяет характеризовать лекарственный препарат по его способности создавать в крови необходимую концентрацию лекарственного вещества.

Другим новым важнейшим показателем качества лекарственных препаратов, ранее недостаточно учитываемым, является их микробиологическая чистота. Игнорирование этого показателя в прошлом неоднократно приводило к инфицированию больных и даже к смертельным исходам. В связи с этим были разработаны жесткие требования к допустимому уровню микробной загрязненности лекарств, который зависит от происхождения лекарственного вещества (природное или синтетическое), вида лекарственной формы (жидкая, мягкая, твердая), путей введения лекарственного препарата и др. повышение требований к микробиологической чистоте лекарственных средств инициировало интенсивные исследования источников контаминации и привело к созданию методов и оборудования для обеспечения асептики.

Наибольшее внимание уделяется основным источникам загрязнения – воздуху и персоналу. Фармацевтическая технология использует и развивает достижения технологии особо чистых материалов, позволяющей создавать с помощью ламинарных потоков профильтрованного стерильного воздуха чистые помещения и зоны, полностью освобожденные от микроорганизмов и содержащие незначительные количества мелких частиц размером менее 0,3 мкм. Большие успехи достигнуты в разработке способов защиты лекарственных средств, полупродуктов и сырья от микроорганизмов и частиц, источником которых является персонал. Это и «блокирование» всех естественных отверстий человеческого тела, и фильтрация выдыхаемого воздуха, и использование специальной одежды, и строгое соблюдение правил работы и поведения в асептических зонах.

ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Создание оригинальных лекарственных препаратов начинается с поиска новых биологически активных и безвредных веществ природного, биотехнологического или синтетического происхождения и предварительного определения их фармакологической активности и безопасности.

После установления медицинской и социальной значимости, перспективности нового вещества с учетом экономического аспекта начинается **первый этап** создания нового препарата – его доклиническое исследование в виде одной или нескольких лекарственных форм. На основе технологических, фармакологических, биофармацевтических, аналитических, фармакокинетических и других методов исследования определяют оптимальный состав препарата, методы его анализа, срок годности и др. в экспериментах на животных изучают терапевтический эффект и безопасность в сопоставлении с препаратами-аналогами.

При положительных результатах доклинического изучения и получения разрешения на клинические испытания начинается **второй этап** создания нового препарата – многофазовые клинические испытания, в ходе которых должны быть определены достоверный терапевтический эффект в лечении больных и безопасность препарата.

После всестороннего рассмотрения результатов клинических испытаний орган управления здравоохранением может разрешить промышленное производство нового, теперь уже лекарственного препарата, его регистрацию и медицинское применение.

На **третьем этапе** организуется промышленный выпуск лекарственного препарата, а качество первых опытно-промышленных серий проверяется и подтверждается высшим в стране органом контроля качества лекарственных средств.

До начала 1960-х гг. качество промышленных лекарственных средств оценивалось на основе результатов фармакопейного анализа. Однако этот вид конечного контроля не может предотвратить дефекты качества, связанные с ошибками, допущенными на первом и втором этапах создания лекарственного средства и при его производстве, а также не гарантирует качество препарата. Последнее объясняется, в частности, отсутствием надежных данных об однородности серий препарата и отсутствием в большинстве фармакопейных статей требований не только количественного определения, но и идентификации вспомогательных веществ. Следило также заметить, что крайне сложно определять вещества, попавшие в препарат при перекрестной контаминации.

В связи с этим, начиная с 1963 г. В США, а затем во многих других странах постепенно вводилась и постоянно совершенствовалась система обеспечения качества лекарственных средств, полностью охватывающая все этапы их создания и производства. Эта система включает в настоящее время Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (Good Laboratory Practice – GLP), Правила проведения клинических испытаний (Good Clinical Practice – GCP) и Правила надлежащего производства (Good Manufacturing Practice – GMP). Были приняты Международные правила GMP (GMP ВОЗ), Правила GMP Европейского Союза (GMP ЕС), Правила GMP стран – участниц Соглашения по фармацевтическому контролю (GMP PIC), правила GMP стран – членов Ассоциации стран Юго-Восточной Азии (GMP ASEAN) и многочисленные

национальные GMP, в том числе Правила правильного производства (Национальные Российские GMP) [1].

GLP – МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Основная цель GLP – обеспечение достоверности результатов доклинических испытаний потенциально лекарственных (фармакологических) препаратов, что гарантирует их терапевтическую эффективность и безопасность для больного. Это может быть осуществлено лишь на основе высокого методического и экспериментального уровня организации и осуществления доклинических испытаний [2].

Основные задачи GLP: обеспечение высокого качества и надежности доклинических испытаний безопасности фармакологических средств, создание функционально надежной административной структуры исследовательского центра доклинических испытаний, обеспечение его кадрами для всех направлений клинических испытаний, соответствующими рабочими местами, положениями об обязанностях, четкими правилами ведения документации, стандартными биомоделями. Объектами применения правил GLP являются: изучение общетоксического действия (острая, подострая, хроническая токсичность, местное раздражающее действие, цитотоксичность); оценка специфической токсичности (антигенность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность, лекарственная зависимость); пирогенность; исследование абсорбции, распределения, метаболизма, элиминации и биодоступности; а также изучение фармакологического действия на основные функциональные системы организма.

В GLP сформулированы основные требования к испытательному центру и экспериментально-биологической клинике, предусматривающие обеспечение надлежащего содержания экспериментальных животных, соблюдение высокого гигиенического уровня, наличие всех необходимых помещений, обеспечение электроэнергией, водой, очищением воздухом, оборудованием, приборами для проведения исследований и т.д.

Работы по исследованию безопасности фармакологических средств должны иметь нормативную характеристику в виде стандарта на операции (СТО), которые должны четко и однозначно излагать порядок выполнения работ и условия их проведения.

Реализация полного объема требований GLP обеспечивает высокое качество и надежность доклинических испытаний безопасности фармакологических средств и способствует проведению клинических испытаний.

GCP – МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Несмотря на то, что доклиническое изучение нового фармакологического средства проводится на нескольких видах животных с учетом различных путей введения, различных доз с последующей оценкой влияния препарата на ткани, органы, клетки, физиологические функции организма животных, интерпретация даже самых положительных результатов испытаний и экстраполяция их применительно к организму человека всегда несет в себе элемент неопределенности и не исключает получения отри-

цательных и неожиданных результатов при испытании на людях*. Поэтому разработка четкого плана проведения клинических испытаний (КИ), точное осуществление всех его этапов и объективная оценка полученных данных определяют достоверность результатов изучения эффективности и безопасности препарата.

Основная цель КИ – установление терапевтической эффективности фармакологического средства, определение оптимальных доз и схем его применения, изучение возможного взаимодействия с другими лекарственными и нелекарственными средствами, выявление побочного действия, подтверждение безопасности применения. КИ проводится по международным стандартам, регламентирующим каждый этап испытаний; соблюдение этих стандартов всеми участниками испытаний обязательно.

Проведение КИ на больных и добровольцах требует гарантии их безопасности, что устанавливается законодательством каждой страны, а также дополнительно обеспечивается этическими компонентами, которые создаются на базах проведения клинических испытаний. При этом руководствуются основными положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации («Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей»), разработанной в 1964 г. и дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг.

Основные требования GCP:

- разработка протокола с указанием видов и фаз испытаний, количества и особенностей испытуемых;
- составление индивидуальных карт больных;
- получение согласия этического комитета;
- получение документированного информационного согласия испытуемых;
- заполнение индивидуальных карт больных в соответствии с требованиями протокола;
- наличие первичной документации;
- хранение документации;
- мониторинг и обсуждение КИ;
- инспекция;
- сообщения о нежелательных явлениях;
- обработка данных;
- учет хранения и использования препаратов;
- отчет.

Клинические испытания проводятся в четыре фазы. Цель первой фазы – установить переносимость, безопасность, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики и терапевтическое действие исследуемого лекарственного средства. Обычно в первой фазе КИ принимают участие около 100 здоровых или больных добровольцев. Уже в этой фазе можно определить целесообразность дальнейших исследований.

Главная цель второй фазы – доказательство клинической эффективности лекарственного средства при испытании на группе пациентов, определение терапевтического уровня дозирования лекарственного средства. Во второй фазе участвуют от 100 до 500 испытуемых с заболеванием или синдромом, для которого разрабатывается данное лекарство. Третья фаза имеет целью определение эффективности и безопасности, характера и частоты побочных эффектов, взаимодействия с другими лекарственными средствами в сопоставлении со стандартным лечением. В третьей фазе обычно принимают участие тысячи пациентов с определенными заболеваниями. Четвертая фаза, проводимая

* Именно поэтому некорректно испытываемые средства называть «лекарственными». Более адекватно называть их фармакологическими или, в крайнем случае, – потенциально лекарственными средствами.

после разрешения медицинского применения препарата, позволяет установить новые показания и пути введения препарата, его комбинации с другими лекарственными средствами и выявить побочные эффекты [3].

В каждой фазе используют различные виды клинических исследований:

- «пристрелочные» исследования для получения предварительных данных при планировании дальнейших исследований;
- открытое исследование, когда всем участникам КИ известен принимаемый больным препарат;
- простое слепое исследование, когда лишь больной не знает, какой препарат он получает;
- двойное слепое исследование, когда об этом не знает ни больной, ни штат исследователей;
- тройное слепое исследование, когда об этом не знает ни больной, ни штат исследователей, ни организатор испытания.

Проблема КИ подробно проанализирована в публикациях журнала «Геден Рихтер» [4, 5], в которых рассмотрены основные условия, определяющие адекватность проведения клинических исследований, необходимость использования двух групп больных (контрольной и активного лечения), сопоставимых по клиническим особенностям заболевания, полу, возрасту, расе. Группы должны быть репрезентативны по количеству больных и составлены случайным образом (рандомизированы). Для объективной оценки результатов необходимо проводить простое, двойное и тройное слепое исследование с применением объективных критериев оценки (смертность от данного заболевания, общая смертность, частота развития «больших» осложнений и повторных госпитализаций, а также оценка качества жизни). Результаты исследования могут быть практически значимыми и информативными лишь при достаточно длительных наблюдениях за пациентами.

Таким образом, разработка дизайна КИ и протокола, выполнение, обработка и клиническая интерпретация результатов в соответствии с правилами GCP позволяют оценить эффективность и безопасность испытываемого препарата, характер возможных побочных эффектов, его преимущества перед препаратом сравнения, фармакокинетику, выявить новые эффекты и новые показания к применению.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРАВИЛАХ GMP

Правила GMP – это единая система требований по организации и осуществлению технологических процессов и контрольных испытаний промежуточных и конечных продуктов на всех стадиях производственного процесса.

В ряде стран GMP применяются не только на крупных фармацевтических предприятиях, но и при серийном изготовлении лекарственных средств (ЛС) в аптеках и наработке препаратов для клинических испытаний.

Структура GMP обычно включает следующие разделы:

- терминология,
- управление качеством,
- персонал,
- здания и помещения,
- оборудование,
- процесс производства,
- документация,
- валидация,
- работа по контракту,

- рекламация и отзыв с рынка,
- инспекция.

Область применения GMP распространяется как на производство лекарственных веществ, так и на все категории стерильных и нестерильных лекарственных препаратов (ЛП).

Правила GMP позволяют свести к минимуму риск производственных ошибок, в особенности – перекрестной контаминации и смешивания или перепутывания готовых продуктов, которые не могут быть устранены или предотвращены только контролем качества готовой продукции. Это обеспечивается: регламентацией всех производственных процессов; валидацией производства; наличием квалифицированного персонала; разработкой четких и однозначных технологических регламентов и инструкций; обучением персонала надлежащему выполнению технологических операций; регистрацией всех этапов производства и отклонений; надлежащим хранением и регистрацией готового продукта.

Контроль качества осуществляет отдел контроля качества (ОКК), который проводит отбор проб, осуществляет входной контроль, валидацию методов анализа, исследование стабильности препарата, регистрацию всех анализов, хранение образцов анализированных объектов и соответствующей документации и выдачи документов.

Персонал. GMP предлагает наличие на каждом предприятии достаточного количества высококвалифицированного персонала, опытного и заинтересованного в получении продукта высокого качества. Права и обязанности персонала и руководящих сотрудников определяются инструкциями. Сотрудники предприятия должны обучаться по программам, адаптированным к их конкретной работе. Особое внимание уделяют личной гигиене персонала, медицинскому обследованию и осмотрам с целью недопущения микробной загрязненности ЛП и полупродуктов. Указаны комплекты технологической одежды в зависимости от класса помещений, в которых проводятся те или иные производственные стадии, и обязанности персонала, работающего в «чистых» помещениях.

Здания и помещения по требованиям GMP должны проектироваться, строиться и содержаться с учетом их пригодности для проведения необходимых производственных процессов, исключения возможности ошибок при выполнении операций на всех стадиях, недопущения накопления пыли, перекрестной контаминации и т.п. Здания и помещения должны быть расположены вдали от загрязненных производств и других возможных источников загрязнения окружающей среды. Их конструктивные особенности должны исключить попадание в них пыли, микроорганизмов, насекомых, животных, обеспечивать возможность поточного процесса, максимальную группировку помещений одного класса чистоты, рациональное размещение оборудования и материалов, различных видов сырья для предотвращения их смешения, соблюдения гигиенического режима, исключение перекреста производственных потоков и потока персонала, прохода через производственные помещения и других ситуаций, приводящих к контаминации используемых объектов.

Системы электроснабжения, освещения, водоснабжения, канализации, кондиционирования должны быть размещены так, чтобы исключить загрязнение помещений при их обслуживании.

Все производственные помещения классифицируют на классы А, В, С, Д по степени загрязненности воздуха механическими частицами и микроорганизмами. При этом в про-

изготовлении стерильных растворов отдельно предусмотрены требования к помещениям, находящимся в двух состояниях: оснащенном и функционирующем, т.е. в рабочем режиме. Указаны классы помещений для производства лекарственных препаратов различных категорий микробиологической чистоты, требования к материалам, применяемым при их отделке, правила содержания в безупречной чистоте, уборке, стерилизации воздуха, освещению, расположению коммуникаций и т.п. цель всех правил — предотвращение микробной контаминации помещения, оборудования, лекарственных средств.

Регламентируется порядок входа персонала и передача материалов в «чистые» помещения через воздушные шлюзы, расположение оборудования, требования к помещениям различного назначения и их рациональное оснащение. Отдельно рассматриваются отопление, вентиляция и кондиционирование, очистка воздуха, обеспечение эффективной работы воздушных фильтров. Обязательно поддержание перепада давления воздуха на 10.15 Па по отношению к окружающим помещениям более низкого класса чистоты. Производительность приточной вентиляции должна на 10-20% превышать производительность вытяжки. Указаны требования к очистке воздуха для «чистых» помещений и правила эксплуатации этих помещений. Регламентированы способы и аппаратура для получения воды очищенной, воды для инъекций, а также способы ее хранения и транспортировки.

Регламентированы правила содержания производственных помещений в соответствии с требованиями санитарного режима, перечень моющих и дезинфицирующих средств и их применение.

Оборудование. Разнообразное по назначению и конструкции оборудование, применяемое в производстве ЛС, может стать источником очень опасных примесей. Поэтому правила GMP требуют использования оборудования, внутренние поверхности которого должны быть гладкими и изготовленными из нетоксичного, стойкого материала, не реагирующего с сырьем, материалами и конечным продуктом. Все движущиеся части должны быть изолированы. Размещение оборудования должно оптимизироваться связанные с ним потоки, предотвращать риск смешения различных продуктов или исключения какой-либо стадии производства, а также облегчить необходимую мойку, обработку, эксплуатацию и обслуживание оборудования. Новое и отремонтированное оборудование должно валидироваться. Обслуживание, ремонт и эксплуатацию оборудования необходимо приводить за пределами «чистых» помещений.

Процесс производства. В производстве используются лишь те компоненты, на которые утверждены нормативная документация (НД) и стандарт предприятия.

Особое внимание уделяется сопровождающей документации и всестороннему контролю качества поступающей серии сырья. В производствосырье выдается лишь по разрешению ОКК. Взвешивание сырья для использования в производстве выполняет один сотрудник под контролем другого.

Для первичной упаковки ЛС допускаются лишь те материалы, которые обеспечивают защиту от неблагоприятных условий, механических воздействий, удобны для использования, эстетичны. Они не должны влиять на стабильность и фармакотерапевтические свойства ЛС. При хранении и транспортировке первичной упаковки необходимо обеспечение сохранности и предотвращения вторичного загрязнения. К упаковкам для детских лекарств предъявляются повышенные требования.

Технологический процесс должен осуществляться квалифицированным и обученным персоналом, знающим данное производство, в строгом соответствии с технологическим регламентом и письменными инструкциями, все виды выполняемых операций, условия и длительность их проведения обязательно регистрируются и документируются. Особое внимание к осуществлению технологических стадий и условий выполнения операций уделяется в производстве стерильных препаратов. Необходимо исключить возможность смешивания стерилизованного и нестерилизованного продуктов.

Большую опасность представляет неправильная маркировка как готовой, так и промежуточной продукции, что может привести к трагическим последствиям. Поэтому маркировка должна содержать все необходимые сведения о продукте. Этикетки и другие маркировочные материалы, предназначенные для каждого наименования, должны храниться в отдельных помещениях и выдаваться в работу лишь при соответствующем письменном распоряжении. Готовые продукты до получения разрешения на их реализацию следует хранить в карантинных условиях. На каждый вид продукции составляется досье, содержащее материалы, касающиеся разработки препарата, и характеристику процесса получения каждой серии и т.д.

В процессе производства сотрудники цеховых лабораторий и ОКК регулярно осуществляют контроль качества, включающий определение соответствия используемого сырья и других объектов требованиям нормативной документации (НД), санитарного состояния цехов, рабочих мест, оборудования, выполнения всех операций и технологических режимов.

Особое внимание GMP уделяет тщательности разработки, составления, проверки, утверждения и распределения документации. Содержание документации должно быть однозначным. Изменения должны быть запротоколированы, доступ к информации защищен. Все записи следует осуществлять во время проведения процесса. Основными документами являются: технологические регламенты, инструкции, производственные регистрирующие записи, аналитические методики, спецификации качества и другие стандарты предприятия, содержание каждого из которых регламентируется правилами GMP. Большое внимание GMP уделяет валидации — документированному подтверждению соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта, готового продукта действующим регламентам и требованиям НД. Валидация проводится для каждого нового технологического производства, для стерильных ЛС, при изменении НД и технологической документации, в других случаях. Валидация позволяет быть уверенным в надежности оборудования, технологии.

Очень важным разделом GMP является самоинспекция — проверка самим производителем соответствия фармацевтического производства всем требованиям правил GMP, проведения по плану и в некоторых других случаях, в частности при отзыве продукции с рынка.

«ГЕДЕОН РИХТЕР» А.О. — ОТ ПОИСКА НОВОЙ МОЛЕКУЛЫ ДО РЕАЛИЗАЦИИ ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ

Фармацевтическая компания «Гедон Рихтер» (Венгрия) создала единую структуру, охватывающую все взаимосвязанные аспекты доклинической разработки,

клинических испытаний, производства, а также маркетинга и сбыта продукции.

Наличие мощных химических, технологических, фармакологических, аналитических и других подразделений и лабораторий, а также баз клинических испытаний, обеспеченных современными техническими системами и вычислительной техникой, позволяет компании «Гедеон Рихтер» проводить доклиническую разработку препаратов в соответствии с правилами GLP, а клинические испытания – в соответствии с правилами GCP.

Мощная производительная база, оснащенная современным оборудованием для получения различных лекарственных форм, научная организация труда и высокотехнологичный уровень производства позволяют осуществлять выпуск продукции в соответствии с правилами GMP и документацией SOP (Standard Operating Procedure), которые строго регламентируют все стадии технологического процесса. В настоящее время на фармацевтическом предприятии «Гедеон Рихтер» вводится система полного управления качеством (Total Quality Management).

Фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер» последовательно осуществляет изыскание, разработку, испытания и производство лекарственных средств неизменно высокого качества.

УВЕРЕННОСТЬ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПОВЫШАЕТ УСПЕХ ЛЕЧЕНИЯ

Успех лечения во многом зависит от доверия больного к препарату и фирме-изготовителю. У эмоциональных больных (особенно пожилого возраста – преимуществен-

ных потребителей лекарств) непривлекательная упаковка, неприятный запах и цвет препарата, неудобство использования и дозирования могут сформировать отрицательное отношение и к препарату, и к производящей его фирме. У многих пациентов вырабатывается свое индивидуальное отношение к препаратам различных стран и фирм, мнение об их высоком или, наоборот, низком качестве, в особенности если данные об этом публикуются в СМИ.

С этой точки зрения следует отметить, что лекарства компании «Гедеон Рихтер» уже почти полвека пользуются заслуженным доверием врачей и пациентов в России и странах СНГ. Высокое качество препаратов подтверждается центрами контроля качества лекарственных средств. Признанием высокого качества препаратов с символом «RG» служит и включение ряда препаратов компании «Гедеон Рихтер» в списки жизненно важных лекарственных средств Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Правила правильного производства (Национальные Русские GMP)/
2. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP). – М., М., 1992. – 78 с.
3. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю.Б. Белоусова. – М.: Изд-во Общества клинических исследований. 2000. – 580 с.
4. Губачев Ю.М., Макиенко В.В. Современное клиническое испытание лекарственных средств // Гедеон Рихтер в СНГ. 2000. – № 1. – С. 11-13.
5. Фейгин В.Л. Основы дизайна рандомизированного клинического исследования // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2000. – № 4. – С. 8-11.

ПРИНЦИПЫ И ПУТИ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В.И.Маколкин

профессор, д.м.н., чл.-корр. РАМН, засл. деят. науки РФ, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 лечебного факультета ММФ им. И.М. Сеченова

The article reflects on a modern view on essential hypertension development mechanisms.

Key words: hypertension treatment

Publicația dată familiarizează cititorii cu abordările de bază în protejarea structurii și funcțiilor organelor-țintă de factorii dăunători, în cadrul maladiilor organelor circulatorii. Din punct de vedere a eficienței de protecție a organelor se cercetează posibilitățile preparatelor contemporane antihipertenzive și antiischemice.

Cuvinte-cheie: hipertensie, tratamentul

Публикация знакомит с основными подходами к защите структуры и функций органов-мишеней от повреждающих факторов при заболеваниях органов кровообращения. С точки зрения органопротективной эффективности рассматриваются возможности современных антигипертензивных и противоишемических препаратов.

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – основная причина преждевременного старения, ранней

инвалидизации и смерти людей в нашей стране. Инвалидизация происходит в результате острого и хронического повреждения органов-мишеней при заболеваниях системы кровообращения.

Какие же органы наиболее часто оказываются «мишенями», каков характер поражений? Прежде всего, вовлекаются органы самой системы кровообращения – сердце и сосуды. Развивается гипертрофия миокарда, его

фиброзная трансформация, дилатация; нарушение глобальной и сегментарной сократимости, диастолическая дисфункция. Типичными формами поражения сосудов являются атеросклероз, артериосклероз, гиалиноз, тромбоз, нарушения микроциркуляции. Часто поражаются мозг (дисциркуляторная энцефалопатия, транзиторные ишемические атаки, инсульты) и почки (нефросклероз, почечная недостаточность).

Защита органов от повреждений, восстановление структуры и функции поврежденных органов и систем, то есть органопротекция, — важнейшая цель лечения. Как достичь эту цель?

Современные подходы к ее достижению включают:

- воздействие на модифицируемые факторы риска возникновения болезней системы кровообращения (зачастую это требует от пациента изменения образа жизни);
- уменьшение выраженности основных проявлений заболеваний (гипертензии, дислипидемии, гиперинсулинемии, ишемии, воспаления, аритмии и т.д.) на сердце, сосуды, почки;
- влияние на нарушенные (гиперактивированные) процессы нейрогуморальной регуляции (со стороны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, системы эндотелинов и предсердного натрийуретического фактора);
- предотвращение или коррекцию структурных повреждений органов-мишеней (фиброза миокарда, нефросклероза, кардиосклероза, атероматоза и т.д.).

Итак, органопротекция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы — чрезвычайно многогранная проблема, приближение к цели лечения требует немало усилий и времени и должно быть поэтапным (табл. 1).

Рассмотрим возможности современного арсенала фармакотерапии (прежде всего, антигипертензивных и противоишемических препаратов) с точки зрения органопротективной эффективности и в связи с отдельными формами поражения органов-мишеней.

Избыточная масса миокарда, как известно, является фактором, ухудшающим прогноз возникновения опасных для жизни осложнений. Так, установлено, что увеличение толщины задней стенки левого желудочка на 1 мм сопровождается увеличением риска смертельных осложнений в 7 раз (Cooper M.S., 1990). В таких крупных международных исследованиях, как TOMHS, VASC, LIVE было показано, что длительная антигипертензивная терапия приводит к уменьшению масс миокарда левого желудочка и толщины задней стенки. В наибольшей степени способствуют регрессии гипертрофии миокарда диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В частности, это относится к лизиноприлу (ДИРОТОН®) (рис. 1) [2]. Кроме того, было установлено, что динамика обратного развития гипертрофии сердца зависит и от динамики массы тела самого пациента в процессе лечения. Открывается дополнительный путь к защите органов-мишеней — снижение избыточной массы тела.

Гипертрофия и дилатация миокарда обычно сопровождаются интерстициальным фиброзом. Это процесс также приводит к снижению насосной производительности сердца — в связи с диастолической дисфункцией миокарда. Важно подчеркнуть, что ингибиторы АПФ, а также конкурентный антагонист альдостерона спиронолактон (ВЕРОШПИРОН®) способны подавлять синтез коллагена в миокарде. В исследовании RALTS II была показана

высокая клиническая эффективность и безопасность спиронолактона при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). При лечении лизиноприлом (ДИРОТОН®) происходит нормализация сыровоточной концентрации маркеров фиброза у больных с артериальной гипертензией (АГ), причем имеется прямая корреляционная зависимость между различными компонентами проколлагена III типа и активностью ренина плазмы (рис. 2) [3]. В последние годы накапливаются сведения о важной роли эндотелия и синтезируемых им биологически активных веществ в регуляции сосудистого тонуса и структуры сосу-

Таблица 1

Этапы органопротективной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях

Цели лечения

Краткосрочные (1–6 месяцев от начала лечения):

- нормализация артериального давления (достижение целевого уровня), предотвращение кризов;
- урежение числа приступов стенокардии и регресс симптомов сердечной недостаточности (повышение толерантности к физической нагрузке)

Среднесрочные (более 6 месяцев от начала лечения):

- стабилизация артериального давления на оптимальном уровне;
- существенное уменьшение функционального класса стенокардии и сердечной недостаточности;
- обратная динамика имевшихся поражений органов-мишеней;
- отсутствие потенциально возможных осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт и т.д.)

Долгосрочные (годы от начала заболевания):

- стабильность достигнутого ранее состояния;
- отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней;
- улучшение качества жизни

Рис. 1

Изменение толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки через 12 недель лечения лизиноприлом

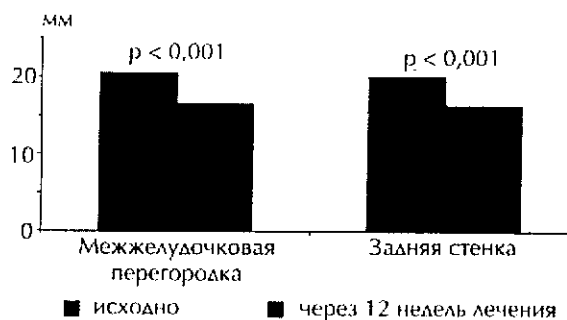


Рис. 2

Динамика сыровоточной концентрации маркеров фиброза у пациентов с АГ на фоне лечения лизиноприлом

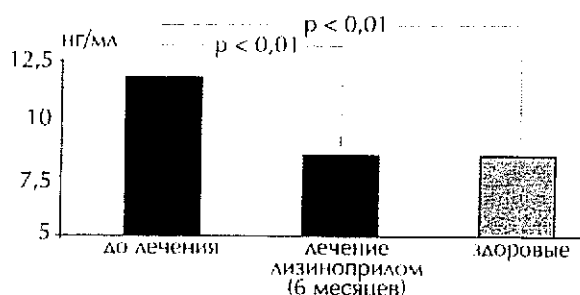


Рис. 3

Влияние терапии ЭДНИТом® в течение 30 дней на концентрацию эндотелина в крови у больных ГБ

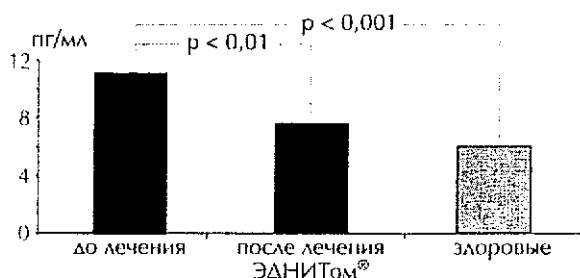
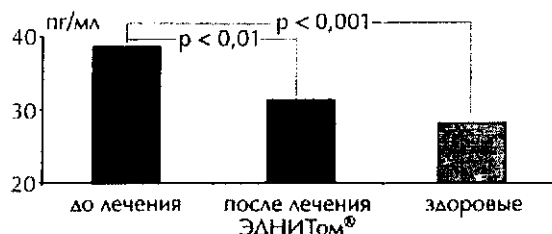


Рис. 4

Влияние терапии ЭДНИТом® в течение 30 дней на концентрацию предсердного натрийуретического фактора в крови у больных ГБ



дов. Это относится, в частности, к избыточным концентрациям эндотелинов. Уровень концентрации этих повреждающих факторов в крови у больных АГ может быть скорригирован при лечении ингибиторами АПФ, в частности эналаприлом (ЭДНИТом®) (рис. 3).

Важное значение имеет и биологически активный фактор, вырабатываемый сердцем – предсердный натрийуретический гормон. Его продукция закономерно увеличивается при АГ и ХСН, так что он может служить маркером нейрогуморальной активации при этих патологических процессах. Отмечено, что при лечении ингибиторами АПФ, в частности эналаприлом (ЭДНИТом®), уровень предсердного натрийуретического гормона снижается (рис. 4), что служит дополнительным свидетельством компенсации патологического процесса.

В последние годы активно изучается проблема эффективности ингибиторов АПФ при ишемической болезни сердца, целый ряд экспериментальных факторов свидетельствует о таких эффектах (табл. 2). Наиболее убедительным клинические данные об эффективности ингибиторов АПФ при лечении больных с инфарктом миокарда (ИМ). Так, в исследовании GISSI-3 наблюдали почти 20 тысяч пациентов с острым ИМ при условии терапии лизиноприлом или без таковой. У больных, получивших ингибитор АПФ, существенно снизился риск смерти и развития сердечной недостаточности.

Аналогичные результаты были получены и при применении эналаприла (ЭДНИТом®) у больных, перенесших ИМ. Важно подчеркнуть, что безболевые и болевые эпизоды на фоне терапии ЭДНИТом® были реже, чем при применении только традиционной антиангинальной терапии. Это еще одно свидетельство того, что терапия больных ишемической болезнью сердца ингибиторами АПФ вполне оправдана.

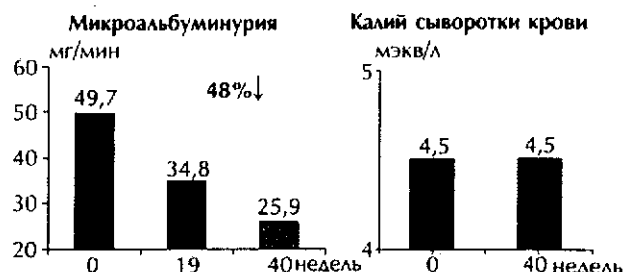
Таблица 2

Механизм антиишемического действия ингибиторов АПФ

- ♦ Нормализация функции эндотелия и усиление эндотелийзависимой коронарной вазодилатации
- ♦ Новообразование капилляров в миокарде
- ♦ Стимуляция высвобождения оксида азота и простагличина
- ♦ Цитопротективный эффект, опосредуемый брадикинином через B_2 -рецепторы
- ♦ Уменьшение потребности миокарда в кислороде в результате обратного развития гипертрофии миокарда у больных ГБ
- ♦ Торможение агрегации тромбоцитов и усиление фибринолитической активности крови

Рис. 5

Динамика микроальбуминурии на фоне лечения ДИРОТОНом®



Наконец, о категории пациентов с АГ, предрасположенных к развитию нефроангиосклероза. Это больные с повышенной чувствительностью к поваренной соли, с сопутствующими атерогенными дислипидемиями и сахарным диабетом. Риск развития хронической почечной недостаточности у этих пациентов в значительной степени зависит от уровня повышения артериального давления, активации внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы. Это приводит к внутр клубочковой гипертензии, гиперфильтрации, ускоренной гибели нефритов, новообразованию в почках фиброзной ткани. Некоторые препараты, в частности антагонисты кальция, например, амлодипин (НОРМОДИПИН®), и особенно ингибиторы АПФ, например, лизиноприл (ДИРОТОН®), в отличие от тиазидных диуретиков, в-блокаторов, прямых вазодилаторов, замедляют названные процессы и темпы прогрессирования нефросклероза и почечной недостаточности. Следует особо отметить, что при применении лизиноприла у рассматриваемой категории больных снижается потери белка с мочой, и как правило, не наблюдается дисэлектролитемии (рис. 5) [1]. Таким образом, достижения современной фармакотерапии позволяют обеспечить эффективную органопroteкцию при лечении важнейших заболеваний сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balazsi I., Takacs J. The effect of lisinopril on hypertensive patients suffering in diabetic nephropathy // Diabetologica Hungarica. – 1999. – Vol.7, № 2/ – p.101-106.
2. Eichstaedt H.W., Meentens D.C., Danne O. // Perfusion/ – 1994. – Vol.7. – P. 426-428.
3. Laviades C., Mayor G., Diez J. // Am J. Hypertens. – 1994. – Vol. 7, № 1. – P. 52-58.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.В. Бранько, А.Ю. Прошин

кандидаты медицинских наук; Московское Представительство «Гедеон Рихтер» А.О.

Hungary Pharmaceuticals Company Gedeon Richter JSC produces EDNYT (enalapril maleate) and DYROTON (lizinopril), high-performance inoffensive inhibitors of angiotensin converting enzyme that are tested by large-scale clinical investigations and long-term medical practice. The article examines merits and deficiencies of this group of drugs.

Key words: angiotensin, enzym

Compania farmaceutică ungară "Gedeon Richter" S.A. produce inhibitori inofensivi ai enzimei anghiotenzinconvertor de mare eficacitate, verificate prin cercetări clinice de proporție și prin practică medicală de durată: EDNYT® (enalapril maleat) și DIROTON® (lizinopril). Autorii articolului ne relatează despre valoarea și deficiențele preparatelor acestui grup.

Cuvinte-cheie: angiotenzin, enzim

ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются наиболее актуальной проблемой современной медицины – они занимают первое место среди причин смертности и инвалидности.

В начале 80-х годов XX века с появлением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) совершилась настоящая революция в лечении больных с сердечной патологией. Она стала логическим завершением развития нейрогуморальной концепции прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. Многочисленные исследования позволили установить безусловные показания к применению ИАПФ [17]:

- артериальная гипертензия,
- сердечная недостаточность,
- инфаркт миокарда,
- асимптомная дисфункция левого желудочка (ЛЖ),
- диабетическая нефропатия.

Спектр показаний к применению ИАПФ, в связи с установлением новых положительных эффектов и изучением механизмов действия этой уникальной группы лекарственных средств, продолжает постоянно расширяться. В настоящее время на рынке медицинских препаратов России появилось большое количество лекарственных средств из группы ИАПФ. В мировой практике накоплены сведения более чем о 30 отдельных препаратах этой группы. В то же время имеются существенные различия между отдельными ИАПФ, знание которых необходимо практическому врачу для правильного выбора препаратов в конкретной клинической ситуации.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИАПФ

В общем виде механизм действия ИАПФ представлен на рис. 1. Их фармакодинамические эффекты довольно разнообразны:

- уменьшение образования ангиотензина II: блокируют активность дипептидил-карбокси-peптидазы-цинксо-

державшей металлопротеазы, способствующей превращению ангиотензина I в ангиотензин II;

- уменьшение секреции альдостерона;
- снижение активности симпатoadреналовой системы;
- нормализация функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов;
- повышение тонуса блуждающего нерва;
- уменьшение секреции антидиуретического гормона (АДГ);
- повышение содержания брадикинина и других кининов в тканях и крови (препятствие их расщеплению);
- увеличение образования простагландинов E_2 и I_2 ;
- увеличения высвобождения тканевого активатора плазминогена;

- уменьшение образования эндотелина-1;
- повышение содержания предсердного натрийуретического полипептида (ПНУП) в крови и миокарде;
- участие в метаболизме субстанции Р, энкефалинов, Я-цепи инсулина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона.

Таким образом, ИАПФ ослабляют основные эффекты активации ренин/ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), с одной стороны, и способствуют накоплению в тканях и крови брадикинина и других вазодилаторных веществ – с другой.

Позитивные нейрогуморальные сдвиги на фоне терапии ИАПФ закономерно отражаются на функционировании сердечно-сосудистой системы. Наблюдаются:

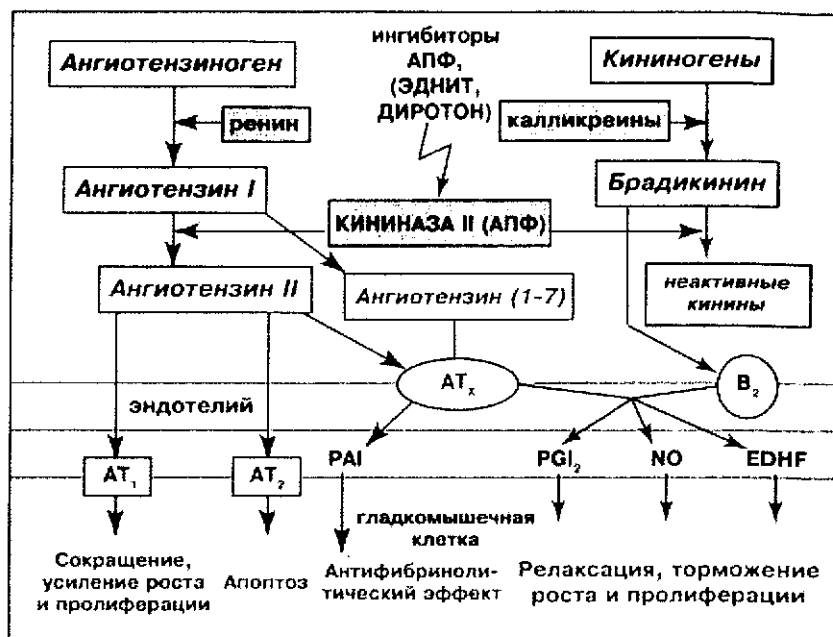
- системная артериальная вазодилатация, в результате чего снижается артериальное давление, уменьшаются общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и постнагрузка на ЛЖ;
- венозная вазодилатация, сопровождающаяся снижением преднагрузки и давления наполнения ЛЖ;
- оптимизация процессов ремоделирования (предотвращение дальнейшей дилатации ЛЖ, обратное развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, уменьшение толщины стенки сосуда и соотношения «медия/просвет»);
- увеличение регионарного кровотока (коронарного, в почках, скелетной мускулатуре и других органах);

Рис. 1

Механизм действия ИАПФ

Условные обозначения:

- PAI – ингибитор тканевого активатора плазминогена,
 PGI₂ – простациклин,
 NO – эндотелиальный релаксирующий фактор,
 EDHF – эндотелийзависимый фактор гиперполяризации.



- потенцирование эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на ацетилхолин и серотонин, нитраты;
- уменьшение толерантности к нитропрепаратам.

Среди прочих полезных эффектов препаратов этой группы следует отметить задержку калия в организме, увеличение натрийуреза и диуреза, снижение резистентности к инсулину, антиаритмический эффект, антитромботическое, антиатерогенное, антиоксидантное и урикозурическое действия [2, 4, 5, 7, 8, 21, 25, 30, 34].

В литературе широко обсуждаются потенциальные механизмы возможного антиишемического действия ИАПФ. Наиболее важное значение придается уменьшению выраженности ишемии, обусловленной ослаблением вазоконстрикторных реакций, вызываемых изменением нейрогуморальной активности. Эти механизмы задействованы как при краткосрочном, так и при длительном приеме. Немаловажную роль играют уменьшение потребности миокарда в кислороде (снижение пред- и постнагрузки), а также увеличение коронарного кровотока. Последнее возможно благодаря следующим факторам:

- снижение уровня циркулирующего и тканевого ангиотензина II;
- потенцирование релаксации сосудов, вызванной брадикинином;
- увеличение синтеза вазодилатирующих простагландинов;
- индукция образования оксида азота в эндотелиальных клетках;
- снижение секреции эндотелина в связи с влиянием на синтез брадикинина;
- снижение симпатической активности.

При длительном приеме ИАПФ [3, 6, 13, 23] более весомый вклад в антиишемическое действие начинают вносить структурные изменения:

- регрессия гипертрофии ЛЖ,
- уменьшение объемов камер сердца,
- уменьшение толщины меди сосудов.

В России артериальной гипертензией (АГ) страдают примерно 30% взрослого населения, а регулярное эффективное лечение осуществляется лишь у 8% больных.

Россия занимает второе место среди стран мира по частоте нарушений мозгового кровообращения, которые возникают в 70% случаев у больных с АГ [1].

5-летняя выживаемость после установления диагноза "хроническая недостаточность кровообращения" (ХНК) не превышает 50% и сравнима с таковой при онкологических заболеваниях [11].

Показатели смертности у больных с ХНК с различными исходными состояниями гемодинамики в течении года колеблются от 34 до 58% [26].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ

Особенности молекулярного строения ИАПФ.

Различия ИАПФ по химической структуре обусловлены наличием сульфгидрильной (СГ), карбоксильной (КГ) или фосфонильной (ФГ) группы в молекуле [24, 33], на чем основана их химическая классификация. Практического значения эта классификация не имеет, поскольку важно не то, какой радикал взаимодействует с активным центром АПФ, а каковы физико-химические и клинко-фармакологические свойства конкретного препарата.

Среди ИАПФ, содержащих СГ, единственным используемым средством является каптоприл. Зофеноприл находится на рассмотрении в FDA (Food and Drug Administration).

С СГ иногда связывают такой позитивный эффект ИАПФ, как устранение толерантности к нитратам путем восполнения дефицита SH-групп, необходимых для синтеза эндотелиального релаксирующего фактора (ЭРФ) – оксида азота (NO) и S-нитрозотиола [27,32]. Эти данные подтверждаются не всеми авторами [9]. Некоторые полагают, что системные гемодинамические эффекты нитратов запускают нейрогуморальный ответ, в который, возможно, включается РААС [9,32], поэтому теоретически любой ИАПФ может обладать способностью устранять явления толерантности к нитратам.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что эффект каптоприла по снижению толерантности к нитратам был статистически достоверно лучше, чем у плацебо, но полностью эквива-

лентен эналаприна, то есть различие в функциональных группах (СГ или КГ) не влияет на величину антигипертензивного эффекта [18].

С другой стороны, было убедительно доказано, что наличие СГ обуславливает значительное число побочных эффектов. ИАПФ с другими функциональными группами обладают значительно меньшим числом нежелательных эффектов и лучшей переносимостью [28].

Метаболизм в печени. Только каптоприл и лизиноприл поступают в организм в активной форме [33]. Все остальные препараты являются пролекарствами. Их превращение в активную форму происходит путем гидролиза и эстерификации при первом прохождении через печень [16, 33].

У пациентов с нарушениями функции печени активация пролекарства может быть в значительной степени замедлена [19]. Ни один из печеночных функциональных тестов не может измерить способность биотрансформировать или активизировать лекарственные средства [14], поэтому практикующий врач не может знать, какое количество препарата может быть активизировано у конкретного пациента с нарушенной функцией печени. У данной категории больных предпочтительно применения лизиноприла (ДИРОТОН®) – препарата, который не нуждается в печеночной биотрансформации и может применяться с редкой частотой приема.

Важной проблемой при использовании лекарственных средств, подвергающихся печеночной биотрансформации, является взаимодействие с препаратами, индуцирующими или ингибирующими ферменты печени, а также с алкоголем. Лизиноприл полностью лишен лекарственных взаимодействий на уровне печени.

Липофильность. ИАПФ различают по способности проникать внутрь тканей – липофильности (табл. 1) [15, 25, 29]. Экспериментально было установлено, что величина липофильности ИАПФ коррелирует с силой ингибирования тканевых АПФ [15, 29]. Однако различия в липофильности не находят отражения в клинической эффективности. Так, например, в клиническом исследовании сравнение эналаприла с трандолаприлом не выявлено различий в регрессии гипертрофии ЛЖ [20]. В большей степени, чем

липофильность, следует учитывать силу связывания препарата с АПФ. Если принять этот показатель у каптоприла за 1, то коэффициент эналаприлата будет равняться 15 [10]. Другие ИАПФ длительного действия, в том числе лизиноприл, также значительно превосходят каптоприл по силе связывания, поэтому они более предпочтительны для длительного применения.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ

Абсорбция. Различия в биодоступности отдельных препаратов имеют небольшое клиническое значение [16, 17, 24]. Более существенно взаимодействие препаратов с пищей. Из всех ИАПФ этим свойством обладают только каптоприл и мозексиприл, в связи с чем доля всасывания этих препаратов при приеме сразу после еды снижается на 50% [28, 31, 37]. Эти лекарственные средства необходимо применять за час до или через час после приема пищи, чтобы обеспечить приемлемый фармакокинетический профиль.

Пути элиминации. Пути элиминации указаны в таблице. ИАПФ, в основном, выводятся через почки. При наличии почечной недостаточности необходимость коррекции дозировок появляется только при снижении клубочковой фильтрации (по клиренсу креатинина) менее 30 мл/мин. Тем не менее, следует учитывать функциональное состояние органов элиминации. Например, показано, что при применении мозексиприла у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью максимальная концентрация активного вещества в плазме была снижена на 50%, по сравнению с группой без нарушения функции печени. При этом площадь под кривой, отражающей снижение клиренса препарата, увеличивалась на 300%, что создавало опасность кумуляции препарата [37].

В случае терминальной почечной недостаточности считается оправданным назначение фозиноприла.

ИАПФ, в частности эналаприл и лизиноприл, могут оказывать ренопротективное влияние у пациентов с нефропатией (диабетической и недиабетической).

Это подтверждается данными, что применение лизиноприла даже у нормотензивных пациентов с диабетической нефропатией, по сравнению с плацебо, приводила

Таблица 1

Клинико-фармакологические особенности наиболее используемых ИАПФ

Показатель	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл	Фозиноприл	Мозексиприл
Функциональная группа	сульфгидрильная	карбоксильная	карбоксильная	фосфонильная	карбоксильная
Липофильность	+	++	0	+++	++
Пролекарство	нет	да	нет	да	да
Активный метаболит	нет	эналаприлат	нет	фозиноприлат	мозексиприлат
Взаимодействие с пищей	снижение биодоступности на 50% после еды	нет	нет	нет	снижение биодоступности на 50% после еды
Начало развития гипотензивного эффекта	10-30 мин	1-2 часа	2-4 часа	45-60 мин	1 час
Максимальный гипотензивный эффект	1-1.5 часа	4-6 часов	4-6 часов	2-6 часов	3-6 часов
Продолжительность действия	6-8 часов	18-30 часов	24-30 часов	24 часа	24 часа
Частота приема в сутки	3	1-2	1	1	1-2
Связь с белками плазмы, %	30	25	не связывается (кроме АПФ)	95	?
Пути элиминации	почки	почки	почки	ЖКТ, почки	ЖКТ, почки
Соотношение конечного и пикового действия, %	25	64	70	64	9

к снижению выраженности микроальбуминурии на 38.5 $\mu\text{g}/\text{мин}$ ($p < 0.001$) [38].

Накопление избыточного количества ИАПФ в организме может быть потенциально неблагоприятным, причем не связанным с их гипотензивным эффектом [24]. Каптоприл, например, в высоких дозах приводит к агранулоцитозу, но при использовании его в дозе ниже 150 мг/сут этот эффект наблюдается реже [24]. Механизм этого нежелательного действия неизвестен, но есть основания предполагать, что другие ИАПФ, отличающиеся по химической структуре от каптоприла, лишены этого побочного эффекта.

Продолжительность действия. Из пероральных ИАПФ каптоприл имеет самую короткую продолжительность действия – 6–8 часов [17, 33, 36]. У препаратов других групп продолжительность действия большая и их можно применять 1 раз в день.

КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ

Все лекарственные средства из группы ИАПФ могут снижать среднее АД в течении определенного времени. Продолжительность антигипертензивного действия этих препаратов зависит от особенностей их фармакокинетики и дозировки.

Для сравнительной оценки эффективности антигипертензивных препаратов FDA рекомендует определять так называемое "trough/peak ratios" (T/P) – отношение конечного и пикового АД (САД/ДАД, измеренных непосредственно перед приемом следующей дозы антигипертензивного средства и на пике действия препарата) [12, 22, 35]. Если результат (выраженный в процентах) больше 50-ти, эффект на интервал, в который действовала принятая доза препарата, определяется как оптимальный. Величины отношения T/P и ИАПФ представлены в таблице. **Наилучшие показатели у эналаприла и лизиноприла (64% и 70% соответственно).** Это позволяет снизить частоту их приема и, следовательно, риск возникновения побочных эффектов [28].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИАПФ

ИАПФ являются наиболее перспективным классом для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время активно изучается их влияние на основные факторы прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний: окислительный стресс, нейрогормональную активацию и связанную с ней дисфункцию эндотелия, процессы ремоделирования сердца и сосудов. Получены результаты отечественных исследователей, показавших, что ЭДНИТ® (эналаприла малеат) снижает выраженность процессов перекисного окисления липидов, увеличивают устойчивость липопротеинов низкой плотности к окислению, стимулирует активность системы антиоксидантной защиты, снижает выраженность нейрогуморальной активации (в том числе уровень эндотелина и ПНУП), оказывает благоприятные морфофункциональные изменения в сердечно-сосудистой системе, служит препаратом выбора у пациентов с метаболическим синдромом.

В 2000 году на российском рынке появился новый препарат из группы ИАПФ производства «Гедеон Рихтер» А.О. – ДИРОТОН® (лизиноприл). Препарат поможет решить врачам многие вопросы, которые возникали при применении других ИАПФ. Он обладает следующими уникальными фармакологическими особенностями:

1. Поступает в организм в активной форме и не биотрансформируется в печени, поэтому возможно применение

у пациентов с нарушениями функции печени, отсутствует взаимодействие на уровне печени с лекарственными веществами и алкоголем.

2. Предпочтительное средство для комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками и др., так как, не связываясь с белками плазмы крови, не меняет фармакокинетику других препаратов.

3. Надежный контроль гемодинамики обеспечивается однократным приемом и сохраняется на протяжении 24 часов, начало действия – через 2–4 часа, максимум действия через 4–6 часов после приема, показатель T/P – 70%.

Таким образом, производимые «Гедеон Рихтер» А.О. препараты ЭДНИТ® и ДИРОТОН® являются эффективными и безопасными средствами, которые можно рекомендовать для длительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В заключении хотелось бы отметить, что даже в нынешней сложной экономической ситуации Эднит и Диротон остаются доступными для большинства пациентов. Новгодним подарком врачам и пациентам России и стран СНГ было снижение цен на Эднит. Причем необходимо подчеркнуть, что снижение цен на качественные высокоэффективные препараты компании «Гедеон Рихтер» А.О. – не кратковременная рекламная акция, а долгосрочная политика по обеспечению доступности препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г. Артериальная гипертензия: применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Русский медицинский журнал. – 1999. – №15. – С. 702–705.
2. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: Учебное пособие. – М., 1997. – 96с.
3. Марцевич С.Ю., Сластникова И.Д., Метелица В.И., Козырева М.П. и др. // Кардиология. – 1991. – № 2. – С. 12–15.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств // М.: Медпрактика, 1996. – 784с.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. – М.: ЛИА «Пресид», 1998. – 98 с.
6. Akhras F., Jackson G. // Int. J. Cardiol. – 1991. – Vol.33. – P. 259–261.
7. Bhoola K.D., Figueroa C.D., Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases // Pharmacol. Rev. – 1992. – Vol. 44. – P. 1–80.
8. Carretero O.A., Scicli A.G. Local hormonal factors (intracrine, autocrine and paracrine) in hypertension? // Hypertension. – 1991. – Vol. 18 (suppl.1). – P. 158–169.
9. Dakak N., Flugelman M.Y. et al. Failure of captopril to prevent nitrate tolerant in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. // Am. J. Cardiol. – 1990. – 66. – P. 608–613.
10. Fabris G.M. et al. // Circulation. – Vol.81. – P. 1232–1237.
11. Friedman A.W., Lipman R.S., Silver S.J. et al. The treatment of congestive heart failure in the 90s // Prev. manage congestive heart fail. – 1996. – Vol. 2/3. – P.26–31.
12. Frishman W.H. Twenty-four-hour pressure control: approaches to assessment and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors. // Adv. Ther. – 1996. – Vol. 13. – P.110–122.
13. Gibbs J.S.R., Crean P.A., Nockus L. et al. // Br. Heart J. – 1992. – Vol. 15. – P. 112–117.
14. Gill M.A., Kirchain W.R. Alcoholic liver disease. / In DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C. eds. // Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 3rd ed. – Stamford, CT:Appleton & Lange. – 1997. – P. 785–800.

15. Grover G.J., Sleph P.G., Dzwonczyk S. et al. Effects of different angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic isolated rat hearts: relationship between cardiac ACE inhibition and cardioprotection // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1991. – Vol. 257. – P. 919-929.
16. Jackson E. K., Garrison J.C. rennin and angiotensin. / In Hardman J.G., Limbied L.E. eds. Goodman and Gilman's pharmacologic basis of therapeutics, 9th ed. – New York: McGraw-Hill, 1996. – P. 733-758.
17. Kastrup E.K., Hebel S.K., Thelkeld D.S. et al, eds. Facts and comparisons. St. Louis: Facts and comparisons. St. Louis: Facts and Comparisons, 1996: 164h-5p.
18. Katz R.J., levy W.S., Buff L., Wasserman A.G. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. // Circulation. – 1991. – Vol. 83. – P. 1271-1277.
19. Leonetti G., Cuspidi C. Choosing the ring ACE inhibitor: a guide to selection. // Drugs. – 1995. – Vol. 49. P. 515-535.
20. Leonetti G., Fogari R., Mazolla C. et al. Effects of blood pressure reduction with trandolapril and enalapril on left ventricular hypertrophy and exercise tolerance // J. Hypertens. – 1993. – Vol. 11 (suppl. 5). – P. 356-357.
21. Madeddu P., Gherli T., Baccui P.P., Maiaoli M., Glorioso N. A kallikrein-like enzyme in human vascular tissue // Am. J. Hypertens. – 1993. – Vol. 6. – P. 344-348.
22. Meridith P.A. Trough/peak ratios for antihypertensive agents: the issue in perspective. // Drugs. – 1994. – Vol. 48 – P. 661-666.
23. Metelitsa V.I., Martsevich S.Yu., Kozyreva M.P., Slastnikova I.D. // Am. J. Cardiol. – 1992. Vol. 69. – P. 291-296.
24. McEvoy G.K., Litvak K., Welsh O.H. Jr., eds. AHFS 97 drug information // Bethesda, MD.: American Society of Health-System Pharmacists. – 1997. – P. 1178-1322.
25. Opie L., ACE-inhibitors. – New York, 1999.
26. Packer M. The neurohumoral hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 20. – P. 248-254.
27. Pizzulli L., Hagendorf A., Zirbes M. et al. Influence of captopril on nitroglycerin-mediated vasodilatation and the development of nitrate tolerance in the arterial and venous circulation // Am. Heart J. – 1996. – Vol. 131. – P. 342-349.
28. Riley T.N., DeRuiter J. // US Pharmacist. – 1995. – Vol. 20. – P. 40-42.
29. Ruzicka M., Leenan F.H.H. Relevance of blockade of cardiac and circulatory angiotensin-converting enzyme for the prevention of volume overload-induced cardiac hypertrophy // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 3568-3573.
30. Salvetti A. Newer ACE inhibitors. A look at the future // Drugs. – 1990. – Vol. 40. – P. 800-828.
31. Tatro D.S., Olin B.R. eds. Drug interaction facts // St. Louis: Facts and Comparisons. – 1996. P. 27-28.
32. Van Gilst W.H., De Graff P.A., Scholtens E., Potentiation of isosorbide dinitrate induced coronary dilatation by captopril // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1987. – Vol. 9. – P. 254-255.
33. Williams G.H. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 319. – P. 1517-1525.
34. Zacest R., Oparil S., Talamo R.C. Studies of plasma bradykinins using radiolabelled substrates // Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. – 1974. – Vol. 52. – P. 601-606.
35. Zannad F., Matzinger A., Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. // Am. J. Hypertens. – 1996. – Vol. 9. – P. 633-643.
36. American Medical Association. AMA drug evaluations. – Chicago: American Medical Association, 1995. – P. 601-612.
37. Schwarz Pharma Pharmaceuticals. Univasc (moexipril) product monograph. // Milwaukee, WI. – 1996.
38. The EUCLID study group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1787-1792.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю.М. Губачев

The review is dedicated to inhibitor ACE, a drug considered, by right, to be "corner stone" and "gold standard" in cardiovascular disease therapy and to the investigation of its efficiency.

Key words: cardiovascular diseases

Trecerea în revistă este dedicată preparatelor care, de bună seamă, sunt considerate "piatra de temelie" și "standardul de aur" în terapia bolilor cardio-vasculare, inhibitorilor ACE și cercetării eficienței lor.

Cuvinte-cheie: maladii cardiovasculare

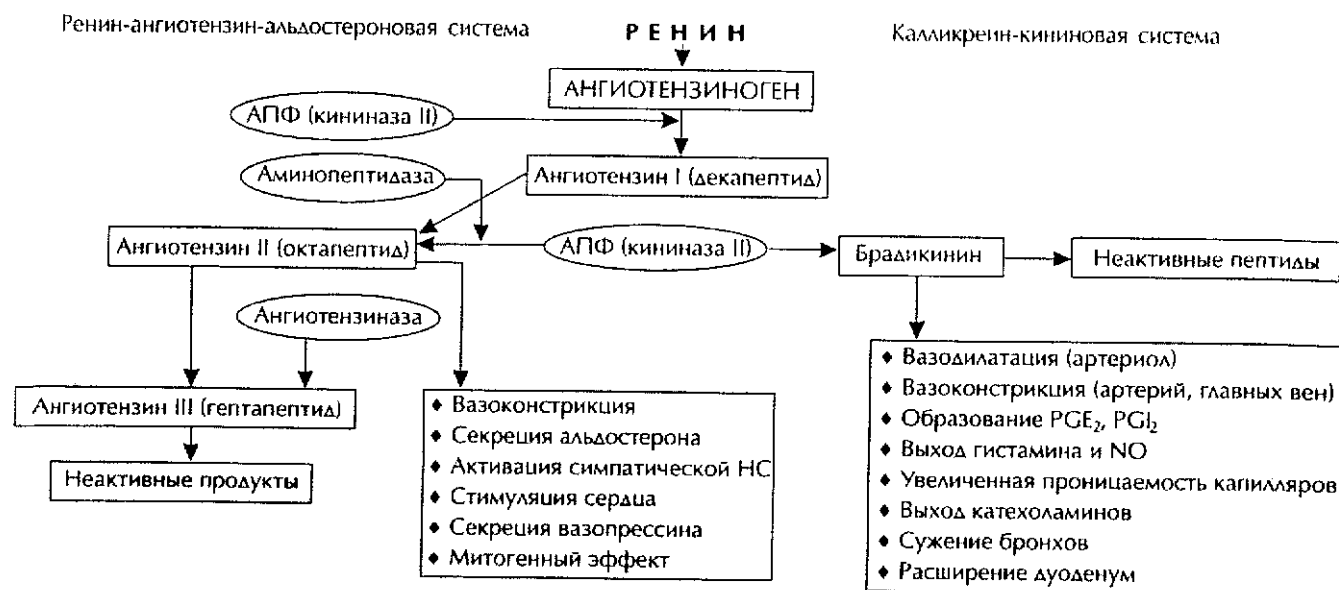
«Четверть века эры ингибиторов АПФ» – так определена основная тема Русского медицинского журнала № 15-16 за 2000 год [1, 2, 3, 4, 5]. Возможность определения последних 25 лет медицинской практики как «эры»¹ ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АП) обоснована принципиальным значением препаратов этой группы для благоприятного изменения прогноза у больных с сердечно-сосудистыми, эндокринными, почечными и другими заболеваниями.

Ингибиторы АПФ позволяют корректировать функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

(РААС), активация которой в физиологических условиях играет роль «скорой помощи» при кровотечении, сердечно-сосудистом коллапсе. Однако при длительной гиперфункции РААС, чрезмерной активации ее плазменного и тканевого компонентов развиваются значительные изменения в органах-мишенях (сердце, почках, сосудах), получившие название «ремоделирование» [11].

Функционирование РААС осуществляется в результате активации ферментов, приводящих к образованию биологически активных веществ, запускающих цепную реакцию различных систем (рисунки).

Схема серии ферментных реакций, запускаемых ренином



Ингибиторы АПФ предотвращают переход ангиотензина I в ангиотензин II, а также сохраняют брадикинин, препятствуя его разрушению. Поэтому при применении ингибиторов АПФ достигается не только быстрый гипотензивный эффект, обусловленный блокадой плазменного компонента РААС, но и более длительные эффекты на тканевом уровне, обеспечивающие органопroteкцию. Эти эффекты, проявляющиеся уже на 3-4-й неделе лечения, позволяют снизить риск развития инсульта, инфаркта, замедлить прогрессирование артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН), иными словами, улучшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Именно эти уникальные свойства и позволила назвать ингибиторы АПФ «краеугольным камнем» и «золотым стандартом» в терапии сердечно-сосудистых заболеваний (материалы XIII Всемирного конгресса кардиологов, 1998). Начало применения препаратов этой группы связано с созданием в 1975 г. первого ингибитора АПФ каптоприла.

К настоящему времени FDA (Food and Drug Administration) разрешены к клиническому применению десять ингибиторов АПФ.

Ингибиторы АПФ различаются по ряду признаков:

1. Большая часть ингибиторов АПФ являются пролекарствами, требующими печеночной активации. Лекарствами, действующими сразу по мере поступления в кровоток, являются лишь каптоприл и лизиноприл (ДИРОТОН®).
2. Важным является различие по продолжительности действия. Большая часть ингибиторов АПФ (исключение составляет лишь каптоприл) имеют период полувыведения 11 – 15 часов, что позволяет принимать их 1 раз в сутки.
3. Ингибиторы АПФ имеют различные пути выведения (элиминации). Большая часть препаратов выводится главным образом почками, некоторые препараты (например, фозиноприл) имеют и почечный путь выведения.
4. Каптоприл и моэксиприл могут взаимодействовать с пищей, в связи с этим их нельзя принимать во время еды.

Между ингибиторами существуют различия и по липофильности, и по степени абсорбции, и по способности к диализу, и по частоте побочных эффектов, и проч. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики различных препаратов этой группы позволяет индивидуализировать выбор препарата для каждого конкретного пациента [6].

К настоящему времени проведено несколько исследований сравнительной эффективности ингибиторов АПФ и других антигипертензивных средств.

В рандомизированном проспективном открытом исследовании *CAPP* изучали частоту развития осложнений АГ на фоне традиционной терапии в – адрено-блокаторами, диуретиками и терапии каптоприлом у 10 895 пациентов в течение 7 лет. Выявлена тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (на 23%) и уменьшению заболеваемости сахарным диабетом (СД) (на 14%) в группе больных, принимавших каптоприл.

В исследовании ABCD (включались больные с АГ и СД) установлено снижение более чем в 4 раза смертности и частоты острого инфаркта миокарда у больных, получивших эналаприл, по сравнению с больными, получившими кальциевый антагонист нисолдипин.

TREND – двойное слепое плацебоконтролируемое исследование подтвердило благоприятное воздействие кинаприла на эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Убедительные данные, подтверждающие нефропротективные эффекты ингибиторов АПФ, получены в многочисленных двойных слепых плацебоконтролируемых или сравнительных исследованиях:

ACEi-1 Trial – применение *каптоприла* в течение 4 лет у больных СД I типа с протеинурической стадией диабетической нефропатии снизило частоту развития ХПН и потребность в лечении диализными методами в 2 раза по сравнению с группой плацебо;

BRILLANT – сравнительное исследование *лизиноприла* и нифедипина SR у больных СД II типа с микроальбуминурией и артериальной гипертензией в течение 1 года показало, что при одинаково эффективном снижении уровня

АД альбуминурия значимо больше снизилась в группе больных, получавших ингибитор АПФ *лизиноприл*;

EUCLID – лечение *лизиноприлом* больных СД с нормальным уровнем АД в течение 2 лет достоверно снижало экскрецию альбумина с мочой, в отличие от группы плацебо.

Столь же достоверными в пользу ингибиторов АПФ были различия, установленные в сравнительных и плацебоконтролируемых исследованиях у больных с ХСН. Доказано, что ингибиторы АПФ играют ключевую роль в предотвращении ремоделирования левого желудочка и замедляют прогрессирование ХСН (**CONSENSUS, ATLAS, NETWORK**).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.8. – № 15-16. – С. 602-609.

2. Мареев В.Ю. Новый век – эра применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 4. – С. 149 – 151.

3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (Обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 1990-е годы). Часть II // Кардиология. – 2000. – № 4. – С. 67-76.

4. Чазова И.Е. Применение ингибиторов АПФ в лечении артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.8. № 15-16. – С. 610-613.

5. Шестакова М.В. Блокада ренин-ангиотензивной системы в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.8. № 15-16. – С. 618-621.

6. White C.M. Pharmacologic, Pharmacokinetic and Therapeutic Differences among ACE inhibitors // Pharmacotherapy/ – 1998. – Vol. 18, № 3. – P. 588-599.

КОРРЕКЦИЯ ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В УТРЕННИЕ ЧАСЫ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРОВ АПФ

М.П.Савенков¹, С.Н.Иванов², М.А.Боцовой³, М.П.Михайлукова⁴

¹ д.м.н., профессор, заведующий кафедрой функциональной диагностики Факультета Усовершенствования Врачей

² к.м.н., ассистент кафедры,

³ аспирант

⁴ к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии РГМУ им. Н.И.Пирогова (Москва)

The article presents the results of efficiency studies of morning correction of high arterial pressure by inhibitors ACE enalapril and lizinopril.

Key words: arterial pressure inhibitor

În publicație sunt citate rezultatele studierii eficacității corecției tensiunii arteriale în orele matinale cu inhibitorul ACE enalapril și lizinopril.

Cuvinte-cheie: hipertenzie arterială, inhibitori

Применение суточного мониторирования артериального давления (СМАД) значительно расширило возможности индивидуального подбора антигипертензивной терапии, в том числе в утренние часы, когда у больных увеличивается риск развития инфаркта миокарда (ИМ), нарушения ритма сердца и внезапной смерти [5, 7]. Считается, что именно артериальная гипертензия (АГ), развивающаяся в процессе физической активизации больных после ночного сна, способствует развитию вышеперечисленных критических состояний. Вместе с тем, несмотря на актуальность этой проблемы, остаются недостаточно изученными диагностические критерии и возможности медикаментозного лечения утреннего повышения артериального давления (АД). Имеющиеся данные о гиперактивации в ранние утренние часы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [2, 6] дают основание полагать, что для эффективного контроля АД в это время суток могут быть использованы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности ингибиторов АПФ эналаприла и лизиноприла для коррекции АД в утренние часы.

Материал и методы. На первом этапе исследования из 212 больных с эссенциальной АГ I-II степени с помощью казуальных изменений с СМАД было отобрано 62 пациента со стойким повышением АД в утренние часы. При отборе больных учитывали следующие критерии: показатели АД – 140/90 мм рт. ст., определенные не менее чем при трехразовом казуальном измерении в первые 90 минут после ночного сна; повышение показателей АД в утренние часы при мониторингировании АД (описание методики приведено ниже): среднее утреннее АД – 135/85 мм рт. ст., утренний индекс времени – 40%.

Тридцати двум больным было проведено лечение эналаприлом (ЭДНИТ®, Геден Рихтер А.О., Венгрия) в течение 1 месяца по 5-10 мг 2 раза в сутки. Другие тридцать

больных принимали лизиноприл (ДИРОТОН®, «Гедеон Рихтер», А.О., Венгрия) также на протяжении 1 месяца по 10-20 мг в сутки однократно. Титрование дозировок препаратов проводили в течение первой недели под казуальным контролем АД. До начала и на 7-10-е сутки лечения больным проведено СМАД с помощью аппаратов АВЗМ-04 (монофункциональный монитор АД) и Кардиотенз (бифункциональный монитор АД и ЭКГ) фирмы «Медитех» (Венгрия). При проведении СМАД применяли следующие временные интервалы измерения АД: утренний период (первые 90 минут после пробуждения и подъема с постели) – 10 минут; дневной период – 15 минут; ночной период – 30 минут. Выделенный утренний период СМАД с более частым измерением показателей получил условное обозначение «утреннее мониторирование АД», или сокращенно УМАД. При УМАД отдельно рассчитывали утренние средние показатели АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), их вариабельность, а также индекс времен (% времени утреннего периода, когда отмечалось повышение АД > 140/90 мм рт. ст.) и индекс площади (величина площади под кривой, графически отражающей степень утреннего повышения АД > 140/90 мм рт. ст.). При анализе полученных результатов применяли стратификационную рандомизацию больных и использовали парные критерии Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе стратификационной рандомизации и формирования сопоставимых групп 14 больных были исключены из исследования. Основные характеристики больных представлены в таблице 1.

В исследование были включены преимущественно мужчины среднего и пожилого возраста, имевшие высокий

риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Всем больным было показано проведение медикаментозной терапии. До включения в исследование большинство больных лечились по поводу АГ лишь эпизодически, то есть только в случаях значительного повышения АД.

При применении ЭДНИТа® хороший или удовлетворительный антигипертензивный эффект был получен у 19 (76%) больных. У 7 больных эффект был достигнут при приеме 10 мг (по 5 мг – 2 раза), у 6 больных – 15 мг (10 мг – утром и 5 мг – вечером) и у 6 больных – 20 мг (по 10 мг – 2 раза). Таким образом, у 13 больных вечерняя доза ЭДНИТа® составила 5 мг. Исходно, по данным СМАД, у 10 больных этой группы ночью отмечалось снижение АД (классифицированы как *dippers*). После лечения ЭДНИТом® было отмечено статистически достоверное снижение средних показателей систолического и диастолического АД за сутки, за дневной и ночной периоды, а также уменьшение индексов времени и площади (табл. 2).

В целом аналогичная динамика показателей СМАД была отмечена и у больных, принимавших ДИРОТОН® (табл. 2)

Хороший или удовлетворительный антигипертензивный эффект при приеме ДИРОТОН® был получен у 22 (96%) больных: у 12 больных суточная доза составила 10 мг и у 10 больных – 20 мг. По данным СМАД, 12 больных из группы ДИРОТОНа® исходно были классифицированы как *dippers*.

Необходимо отметить, что снижение АД при применении ЭДНИТа®, и ДИРОТОНа®, не сопровождалось увеличением ЧСС и выраженным изменением вариабельности АД и ЧСС.

Существенные различия в группах обследованных больных были выявлены при оценке показателей УМАД.

Таблица 1

Основные характеристики больных исследуемых групп

Критерии		ЭДНИТ®		ДИРОТОН®	
		n	%	n	%
Количество больных		25	100	23	100
Мужчины/женщины		20/5	80/20	17/6	74/26
Возраст	40–50 лет	14	56	12	52
	51–60 лет	8	32	6	26
	61–70 лет	3	12	5	22
Степень АГ	I (мягкая)	15	60	13	56
	II (умеренная)	10	40	10	44
Количество факторов риска	Меньше 2	9	36	7	30
	Больше 2	16	64	16	70
Гипертрофия левого желудочка		17	68	15	65
Сопутствующая патология	ИБС	5	20	6	26
	Цереброваскулярная болезнь	1	4	2	9
	Нефропатия	1	4	2	–
	Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей	3	12	3	13
Риск сердечно-сосудистых осложнений	Низкий	–	–	–	–
	Средний	9	36	8	35
	Высокий	10	40	7	30
	Очень высокий	6	24	8	35
СМАД	Dippers	10	40	12	52
	Non-dippers	15	60	11	48
Ранее лечились	Регулярно	8	32	6	26
	Нерегулярно	17	68	17	74
Ранее принимали	Диуретики	7	28	8	35
	β-блокаторы	7	28	6	24
	Ингибиторы АПФ	9	36	10	44
	Блокаторы кальциевых каналов	6	24	5	22
	Другие препараты	5	20	4	17

Таблица 2

Динамика показателей СМАД у больных АГ при лечении ЭДНИТОм® и ДИРОТОНОм®

Показатели			ЭДНИТ® (n = 25)		ДИРОТОН® (n = 23)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Систолическое АД (САД) (мм рт.ст.)	Сутки		147±2,2	133±2,1*	144±1,8	130±2,0*
	День		150±2,2	139±2,0*	148±2,5	132±1,8*
	Ночь		140±2,9	122±3,1*	137±2,6	121±2,1*
Диастолическое АД (ДАД) (мм рт.ст.)	Сутки		90±1,2	80±1,3*	86±3,4	77±1,5*
	День		93±1,6	85±1,4*	89±2,4	79±1,4*
	Ночь		82±1,5	70±1,8*	79±2,1	70±1,3*
Средняя ЧСС	Сутки		71±2,2	67±1,9	69±2,0	68±1,3
	День		75±1,5	72±1,7	73±1,6	71±1,3
	Ночь		63±1,1	61±1,2	67±2,1	64±1,4
Индекс времени (%)	Систол.		77±2,9	43±5,1*	84±4,6	43±5,0*
	Диастол.		62±5,0	29±4,0*	73±3,8	23±4,5*
Вариабельность	САД		14,8±0,8	15,6±1,1	14,0±1,9	14,8±0,8
	ДАД		11,2±0,7	12,4±0,5	9,9±0,8	10,9±0,5
	ЧСС		11,5±0,6	12,4±0,6	9,5±0,9	8,7±0,6
Индекс площади (мм рт.ст./ч)	Систолическое	Сутки	375±48	162±41*	285±27	151±34*
		День	298±44	147±35*	341±56	142±28*
		Ночь	508±63	182±53*	421±63	158±36*
	Диастолическое	Сутки	166±28	59±11*	201±45	39±10*
		День	162±23	68±12*	135±24	41±12*
		Ночь	153±21	37±13*	175±32	20±52*

* — статистически достоверное (p < 0,05) изменение показателя относительно такового до лечения

Утренний антигипертензивный эффект (снижение среднего утреннего АД < 140/90 мм рт. ст. и утреннего индекса времени < 40%) оказался в 1,5-2 раза более выраженным у больных, получавших ДИРОТОН® у 20 (87%) больных. Утренний эффект ЭДНИТа® имел дозозависимый характер и был достигнут у всех 6 больных, принимавших вечером 10 мг препарата, и только у 5 из 13 больных, принимавших на ночь 5 мг. Возможность увеличения вечерней дозы ЭДНИТа® были ограничены ночным снижением АД у 10 больных (*dippers*) и риском развития артериальной гипертензии. Таким образом, в целом по группе антигипертензивный утренний эффект был достигнут лишь у 11 (44%) больных.

Динамика показателей УМАД при лечении ЭДНИТОм® и ДИРОТОНОм® представлена в таблице 3.

Выявленная у обследованных больных динамика показателей СМАД и УМАД свидетельствует о высокой дневной, ночной и утренней антигипертензивной активности ЭДНИТа® и ДИРОТОНа®. В исследованиях, проведенных ранее, было показано сопоставимое гипотензивное действие обоих препаратов [13]. ЭДНИТ® и ДИРОТОН®, являясь ингибиторами АПФ, обладают комплексным механизмом действия, включающим вазодилатацию, диуретический и симпатолитический эффект. Оба препарата применяются для лечения АГ и сердечной недостаточности, обладают органопротективными свойствами. Вместе с тем, у ЭДНИТа® и ДИРОТОНа® имеется ряд фармакологических различий, которые необходимо учитывать при лечении больных.

ЭДНИТ® является липофильной пролекарственной формой ингибитора АПФ, активизирующейся в результате первичного печеночного метаболизма, длительность действия образующегося активного метаболита — эналаприлата — от 12 до 24 часов. ДИРОТОН® является активным, не требующим первичной биотрансформации, нелипофильным препаратом с длительностью действия 24 часа [4]. На практике при выборе ингибитора АПФ в первую очередь учитывают длительность действия

препарата, наличие патологии печени, почечной недостаточности и ожирения.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что дополнительным критерием выбора ингибитора АПФ является его способность эффективно контролировать АД в утренние часы. Проблема утреннего повышения АД стала особенно актуальной в связи с полученными данными о значительном повышении степени риска развития ишемии, ИМ и внезапной смерти больных именно утром, то есть в первые 3 часа после пробуждения больных и подъема с постели [7]. Одной из основных причин развития этих тяжелых осложнений является чрезмерное увеличение в утренние часы АД и ЧСС в ответ на физическую активизацию больных и, следовательно, активизацию метаболических процессов [5]. Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения необходимость более тщательного мониторингирования АД именно в утренние часы. Вместе с тем, определяемые на основе СМАД утренние показатели АД, такие как отношение Т/Р, величина, скорость повышения АД и другие [1], так и не вышли за рамки научных исследований и недостаточно учитываются на практике.

В настоящем исследовании был применен более простой и доступный для практического применения способ оценки измерения АД и ЧСС в утренние часы. Последний заключается в выделении при проведении СМАД отдельного утреннего периода, в течение которого АД измеряют несколько чаще обычного, то есть с интервалом в 10 минут, с последующим расчетом средних утренних показателей АД, ЧСС, их вариабельности, а также индексов времени, площади гипертонии и гипотонии. Проведенный анализ результатов более 500 исследований СМАД позволил сделать вывод, что утром наиболее значимые, в том числе и дезадаптационные реакции со стороны ЧСС и АД развиваются в первые 1,5-2 часа после подъема с постели и связаны с переходом испытуемого из длительного ночного горизонтального в вертикальное

Таблица 3

Динамика показателей УМАД у больных АГ при лечении ЭДНИТОМ® и ДИРОТОНОМ®

Показатели		ЭДНИТ®		ДИРОТОН®	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднее АД (мм рт.ст.)	Сист.	155±3,5	146±4,1* (6%)	151±3,7	135±3,1* (11%)
	Диаст.	100±2,3	92±2,8* (8%)	98±2,2	81±2,2* (17%)
Средняя ЧСС		74±2,8	69±2,3	71±2,5	72±1,9
Индекс времени	Сист.	99±3,5	63±4,6* (36%)	96±5,6	48±5,8* (50%)
	Диаст.	93±5,0	56±6,9* (40%)	95±4,3	30±8,8* (69%)
Вариабельность	САД	9,9±0,9	10,4±1,1	10,8±1,5	12,6±2,3
	ДАД	6,6±0,5	8,2±0,8	7,2±0,7	7,8±0,7
	ЧСС	6,6±0,8	8,7±1,0	6,9±1,3	7,8±0,9
Индекс площади (мм рт.ст./ч)	Сист.	832±88	610±101* (27%)	754±88	308±71* (59%)
	Диаст.	482±53	331±54* (31%)	395±38	125±40* (68%)

* – статистически достоверное ($p < 0,05$) изменение показателя относительно такового до лечения. В скобках указано изменение показателя в % относительно его величины до лечения

положение (ортостаз). Полученные данные позволили ограничить период УМАД первыми 90 минутами с момента подъема пациента с постели. По данным УМАД, у каждого третьего из 212 первоначально обследованных больных АГ I-II степени было выявлено стойкое повышение АД в утренние часы. Последнее может быть связано с тем, что две трети больных лечились по поводу АГ нерегулярно и в основном препаратами короткой и средней (до 12 часов) продолжительности действия. Применение ЭДНИТА® и ДИРОТОНА® – лекарственных препаратов, обладающих длительностью действия около 24 часов и более, привело к эффективному снижению АД утром у 31 из обследованных больных.

Полученные данные подтверждают важную роль активации РАС в утреннем повышении АД и позволяют отнести ингибиторы АПФ к средствам выбора для коррекции утренней гипертензии. ТФКБ в настоящем исследовании оба применявшихся ингибитора АПФ: ЭДНИТ® (при двукратном приеме) и ДИРОТОН® (при однократном приеме) эффективно контролировали АД на протяжении 24 часов, в том числе и утром. При лечении ЭДНИТОМ® утренний антигипертензивный эффект был достигнут во всех случаях, когда препарат принимали вечером в дозе 10 мг. Вместе с тем, у больных с низким ночным давлением, эта доза была слишком высокой, так как вызывала развития гипотензии, а 5 мг были недостаточно эффективны для предотвращения утреннего повышения АД. Лишь у 5 подобных больных вечерний прием 5 мг ЭДНИТА® сопровождался утренним антигипертензивным эффектом. У остальных пациентов этот эффект был достигнут в результате альтернативного применения ДИРОТОНА® в дозе 10 мг 1 раз в сутки. В группе больных, изначально леченных ДИРОТОНОМ®, антигипертензивный утренний эффект был достигнут в 87% случаев, при этом у больных с исходно низким ночным давлением не возникало проблем связанных с развитием ночной гипотензии. Выявленные преимущества ДИРОТОНА® могут быть объяснены особенностями фармакокинетики препарата, обеспечивающими при его однократном приеме более плавное и стабильное на протяжении суток снижение АД без развития как гипотензии в ночные, так и гипертензии в утренние часы. ЭДНИТ® также обладает способностью предотвращать повышение АД в утренние часы, однако для этого необходимо двукратное применение препарата в сутки с

обязательным титрованием вечерней дозы, в том числе в целях предотвращения ночной гипотензии.

ВЫВОДЫ

1. ЭДНИТ® (эналаприл) и ДИРОТОН® (лизиноприл) являются высокоэффективными антигипертензивными средствами, обладающими способностью снижать и предотвращать повышение АД в утренние часы.

2. Утренний антигипертензивный эффект достигается при применении ЭДНИТА® (эналаприла) два раза в сутки, ДИРОТОНА® (лизиноприла) – один раз в сутки. При лечении больных, у которых ночью самостоятельно снижается АД, необходимо осуществлять тщательный подбор вечерней дозы эналаприла в целях профилактики ночной гипотензии.

3. ДИРОТОН® (лизиноприл) рекомендуется для применения в качестве альтернативного средства при недостаточной эффективности ЭДНИТА® (эналаприла) в утренние часы.

4. Лечение больных АГ целесообразно проводить под контролем суточного (СМАД) и утреннего (УМАД) мониторинга артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

- Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. – М.: Издательский дом «Русский врач», 1998.
- Brandenberger G., Follenius V., Coichot B. et al. Twenty-four-profiles of plasma rennin activity in relation to the sleep-wake cycle // Hypertens. – 1994. – Vol. 12. – P. 277-283.
- Enstrom I., Ihnlin N., Lidholm L. Comparison between enalapril and lisinopril in mild-moderate hypertension: a comprehensive model for evaluation of drug efficacy // Blood Pressure. – 1992. – Vol. 1 (2). – P. 102-107.
- Opie H.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. – Wiley-Liss-Authors Publishing. – New-York, 1992.
- Trenkwalder P., Dobrindt R., Plaschke M., Lydtin H. Usefulness of simultaneous ambulatory electrocardiographic and blood pressure monitoring in detecting myocardial ischemia in patients > 70 years of age with systemic hypertension // Am. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 72. – P. 927-931.
- Van de Acker B. Accurate measurements and circadian rhythm // Glomerular filtration rate. – University of Amsterdam, the Netherlands, 1994. – P. 149-170.
- Willich S.N., Goldberg R.J., Maclure M. et al. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – P. 65-68.

АНТАГОНИСТ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ III ПОКОЛЕНИЯ НОРМОДИПИН® (АМЛОДИПИН) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Г.Э. Чанидзе¹, С.Д. Капанадзе², М.Ш. Месхия³, М.Г. Джапаридзе⁴, Л.Л. Ригвава⁵, Н.И. Инашвили⁶

¹ академик, директор Центра неотложной кардиологии (Тбилиси, Грузия)

² профессор, зам. Директора Центра неотложной кардиологии

³ к.м.н., врач кардиолог Центра неотложной кардиологии

⁴ к.м.н., врач кардиолог Центра неотложной кардиологии

⁵ к.м.н., в. врач кардиолог Центра неотложной кардиологии

⁶ врач кардиолог Центра неотложной кардиологии

The article evaluates the results of NORMODIPINE treatment by patients with mild and moderate arterial hypertension diseases.

Key words: normodipine, hypertension

În publicație sunt citate rezultatele evaluării eficacității tratării cu NORMODIPIN a bolnavilor de hipertensiune arterială ușoară și medie.

Cuvinte-cheie: normodipina, hipertensiune

Из многочисленных механизмов действия НОРМОДИПИНА® необходимо выделить его высокую вазоселективность. Препарат значительно снижает сосудистое периферическое сопротивление, чем и обусловлен его гипертензивный эффект – снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

Целью нашего наблюдения являлась оценка эффективности лечения НОРМОДИПИНОМ® больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ).

Обследованы 24 пациента (21 мужчина и 3 женщины) в возрасте 38-64 лет с мягкой и умеренной АГ (классификация ВОЗ-МОАГ, 1999) [10]. Средний возраст больных – 52,6±8,7 года. Средняя длительность заболевания – 9,0±3,3 года. Мягкая АГ диагностирована у 10 больных, умеренная – у 14. В наблюдение не включались пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания, злокачественными, аутоиммунными, эндокринными заболеваниями, почечной и печеночной недостаточностью, сердечной недостаточностью II и IV функционального класса (ФК) по классификации NYUF, нестабильной стенокардией, стенокардией напряжения III – IV ФК по классификации Канадской ассоциацией кардиологов, с тяжелыми формами нарушений ритма и проводимости сердца, инфарктом миокарда в течение 3 месяцев до исследования.

За неделю до включения в наблюдение больным отменяли предшествующую гипотензивную терапию вследствие ее недостаточной эффективности.

Длительность наблюдения составила 6 недель.

Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) контролировали через каждые 2 недели лечения. В начале лечения и через 6 недель терапии НОРМОДИПИНОМ® проводили суточное мониторирование АД (СМАД), определяли уровни креатинина, калия, общего холестерина и сахара в сыворотке крови.

НОРМОДИПИН® назначали в дозе 5 мг в утренние часы. Коррекцию дозы производили с учетом показателей АД, регистрируемых при повторных обследо-

ваниях. Эффективность лечения оценивали по следующим критериям:

- отличная – нормализация уровня АД (139 и 89 мм рт.ст. и ниже по данным офисных измерений АД; 135 и 85 мм рт.ст. и ниже по данным среднесуточных показателей АД;
- хорошая – значительное снижение АД, но не до нормальных цифр (ДАД по данным офисных измерений и/или среднесуточное ДАД снизилось на 10 мм рт.ст. и более, но не до 89 мм рт.ст. по данным офисных измерений, и/или среднесуточное ДАД не достигло 85 мм рт.ст.);
- удовлетворительная – умеренное снижение АД, но не до нормальных цифр (ДАД по данным офисных измерений и/или среднесуточное ДАД снизилось на 5-9 мм рт.ст. и более, но не до 89 мм рт.ст. по данным офисных измерений, и/или среднесуточное ДАД не достигло 85 мм рт.ст.);
- неудовлетворительная – недостаточное снижение АД (ДАД снизилось менее чем на 5 мм рт.ст. по данным офисных измерений или СМАД и не достигло 89 мм рт.ст. при офисных измерениях и/или 85 мм рт.ст. для среднесуточного ДАД).

Анализ полученных результатов показал, что через 6 недель монотерапии НОРМОДИПИНОМ® мягкой и умеренной АГ при офисных измерениях имело место достоверное снижение, как САД, так и ДАД: среднее САД до лечения – 164 мм рт.ст., после лечения – 137 мм рт.ст., среднее ДАД – 101 и 81 мм рт.ст. соответственно. Учащение ритма сердца не отмечалось в течение всего периода наблюдения: до лечения ЧСС составляла 78 ударов в минуту, после лечения – 76. таким образом, НОРМОДИПИН®, в отличие от других периферических вазодилататоров, не вызывает активизацию симпатической нервной системы.

Суточное мониторирование АД до лечения и через 6 недель лечения НОРМОДИПИНОМ® также показало достоверное снижение среднесуточного САД и ДАД. Среднее САД до лечения – 151 мм рт.ст., после лечения – 130 мм рт.ст., средние значения ДАД – 88 и 73 мм рт.ст.

соответственно. По данным СМАД, учащение ЧСС после лечения НОРМОДИПИНОМ® не отмечено.

Эффективность лечения мягкой и умеренной АГ НОРМОДИПИНОМ® была оценена как отличная в 16 (66,7%) случаях, как хорошая – в 5 (20,8%) случаях, как удовлетворительная – в 3 (12,5%) случаях. Следует отметить, что при лечении НОРМОДИПИНОМ® значимых побочных эффектов не наблюдались. В трех случаях отмечены умеренно выраженные отеки стоп в вечерние часы, которые исчезали при применении фуросемида. При выборе гипотензивных препаратов важно учитывать отсутствие их негативного влияния на метаболические процессы. В результате настоящего наблюдения установлено, что на фоне лечения НОРМОДИПИНОМ® в течение 6 недель уровень креатинина в крови практически не изменился: до лечения – 1,4 мг/дл, после лечения – 1,3 мг/дл. Также не выявлено существенного изменения уровня калия в сыворотке крови у больных АГ до и после лечения НОРМОДИПИНОМ®: 5,0 и 5,1 ммоль/л соответственно.

В нашем наблюдении, как и в ряде других работ [1-9], не выявлено изменения показателей липидного и углеводного обменов при лечении НОРМОДИПИНОМ®: уровень общего холестерина до лечения составил 260 мг/дл, после лечения – 256 мг/дл; уровень сахара в крови до лечения – 110 мг/дл, после лечения – 115 мг/дл.

Результаты наблюдения позволяют сделать вывод, что НОРМОДИПИНОМ® у больных мягкой и умеренной АГ надежно контролирует уровень АД в течение суток, достоверно снижает среднесуточные показатели САД и ДАД, тем самым, предотвращая риск развития сосудистых катастроф. Побочные эффекты при его применении наблюдаются редко. Монотерапия НОРМОДИПИНОМ® не вызывает активации симпатoadrenalовой системы, не влияет на метаболизм сахара и общего холестерина, не вызывает задержки калия и увеличения уровня креатинина в крови, что позволяет назначить этот

препарат при лечении АГ у больных сахарным диабетом, атерогенной дислипидемией, почечной недостаточностью.

Благодаря особенностям фармакокинетики НОРМОДИПИНОМ® принимают однократно в сутки, что повышает комплайнс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: Современное состояние вопроса: // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 52-55.
2. Чазова И.Е. Роль антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии // Терапевтический архив. – 2001. – № 8. – С. 80-83.
3. Byington R.P., Chtn J., Fursberg C.D., Pitt B. Effects of amlodipine on cardiovascular events and procedures // J.Am Coll. Cardiol. – 1999. – № 31. – Suppl. – P. 314 A.
4. CAMELOT: Comparison of amlodipine versus enalapril to limit occurrences of thrombosis. Data of file. New York\$ Pfizer Inc. 1998.
5. Kloner R.A., Vetrovec G.W., Materson B.J. et al. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients // Am. J. Card. – 1998. № 81. – P. 163-169.
6. Pitt B., Byington R.P., Fursberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events // Circulation. – 2000. – № 102. – P. 1503-1510.
7. Romanova T.A., Dzmadulova A.S., Mirakhimov M.M. Evaluation of the therapeutic efficiency of amlodipine in patients with essential hypertension // J.Hypertens. – 1997. – Vol. 15, Suppl. 4. – P. S189.
8. Ststura T. Current status of calcium antagonists in Japan // Am. J.Cardiol. – 1998. – № 82. – P. 32R – 34R.
9. The ALLAH officers and coordinators. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone // JAMA. – 2000. – № 283. – P. 1967-1975.
10. World Health Organization – International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension // J.Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P. 151-183.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ ИНФУЗИЙ КВАМАТЕЛА® ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ ХРОНИЧЕСКИХ ПАНКРЕАТИТОВ

В.И. Симаенков¹, К.П. Жидков², Г.Ю. Кнорринг³

¹ д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской Медицинской академии последипломного образования СПбМАПО,

² д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии СПбМАПО

³ аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии СПбМАПО

The article describes the results of efficiency studies of the lingering jet infusion KVAMATEL application for chronic pancreatitis and the optimal methodologies of this pathology treatment.

Key words: pancreatitis, kvamatel

Articolul relatează rezultatele studierii eficacității folosirii KVAMATEL-ului® injectabil, infuzie lentă în get, de lungă durată în acutizarea pancreatitei cronice și descrie metoda folosirii optime a KVAMATEL-ului® în patologia dată (elaborată de către autori).

Cuvinte-cheie: pancreatita, kvamatel

Проблема хронических панкреатитов остается одной из актуальных в гастроэнтерологии: в структуре заболеваемости данная патология составляет до 10% [7]. Вместе с

тем наиболее распространенные в медицинской практике методы лечения обострений хронических панкреатитов зачастую оказываются недостаточно эффективными [5].

Блокаторы гистаминовых рецепторов 2-го типа широко используются в качестве антисекреторных средств, в том числе и при обострениях хронических панкреатитов, но лишь как средства, способные уменьшить проявления, зачастую сопутствующие панкреатиту гастритов и гастродуоденитов [2]. Только в последние годы появились работы, посвященные применению КВАМАТЕЛа® – фамотидина – при лечении хронических панкреатитов [8]. Ранее нами изучена возможность применения КВАМАТЕЛа® при панкреатитах при двукратном внутривенном капельном введении в суточной дозе 60 мг [6]. Было установлено, что позитивное клиническое действие фамотидина реализуется через обеспечение функционального покоя поджелудочной железы за счет подавления секретинного механизма секреции и уменьшения объема панкреатического секрета.

Как было отмечено, в применяемых схемах антисекреторной терапии использовалось капельное введение препарата 2 раза в сутки. Учитывая период полураспада КВАМАТЕЛа®, равный 2-4 часам, при таком режиме введения не удается добиться стабильного подавления секретинной активности [1]. Указанные соображения послужили основанием для проведения испытаний эффективности КВАМАТЕЛа®, вводимого путем непрерывной длительной (48–72-часовой) струйной инфузии с помощью инфузомата «Injectomat S». В доступной литературе аналогичных исследований не обнаружено.

СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Целью исследования являлось изучение эффективности применения инъекционного КВАМАТЕЛа® в виде медленной длительной струйной инфузии при обострениях хронического панкреатита, оценка динамики клинических и лабораторных показателей у больных с данной патологией, а также разработка оптимальной методики применения КВАМАТЕЛа® при обострениях хронических панкреатитов.

Материалы и методы. В динамике обследовано 36 пациентов с подтвержденным диагнозом обострения хронического панкреатита, из них 26 женщин и 10 мужчин. Возраст колебался от 24 до 64 лет, в среднем – 45,2 года. Большинство пациентов имели длительный анамнез заболевания. Средняя длительность во всей обследованной группе составила 5,2 года. В качестве контрольной группы обследовано 20 пациентов, идентичных по клиническим характеристикам.

В основной группе больных установлена следующая зависимость заболевания: от холестаза – 18 человек, от алкоголизации – 9 человек, смешанной была этиология у 5 человек, у 2 человек этиология не уточнена.

По характеру течения заболевания установлена следующая картина: редко рецидивирующий – 13 человек, часто рецидивирующий – 15 человек, персистирующий – 8 человек [4]. Легкая степень тяжести диагностирована у 6 человек, заболевание средней степени тяжести – у 16 человек. В 8 случаях течение заболевания было оценено как тяжелое.

По данным ультразвукового исследования (в отдельных случаях компьютерной рентгеномографии) выявлены следующие морфологические варианты заболевания: интерстициально-отечный – 18 человек, паренхиматозный – 7 человек, индуративный – 6 человек и кистозный вариант – 5 человек.

Клинические проявления у абсолютного большинства пациентов были типичными для обострений хронического панкреатита. Болевой синдром, как правило, носил комбинированный характер. Столь же типичными были диспепсический синдром и расстройства стула (неустойчивый стул или диарейный синдром). В 15 случаях отмечалось отчетливое снижение веса в течение последних недель до начала терапии. При осмотре выявлялись клинические признаки интоксикации, гипертермия при госпитализации установлена у 10 человек. Все клинические показатели (общее состояние, признаки интоксикации, локальная болезненность живота при пальпации и т.д.) оценивались в баллах до начала инфузии и далее с 12-часовым интервалом до окончания терапии.

В клинических анализах крови при поступлении в стационар обращали на себя внимание нейтрофилез со сдвигом формулы влево, ускорение СОЭ до 30–35 мм. Всем пациентам в динамике проводилось стандартное лабораторное обследование: определения активности амилазы (в крови и моче), уровней аминотрансфераз, общей лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, также выполнялось копрологическое исследование. Обследование по вышеописанной программе осуществлялось при поступлении больного в стационар и по окончании терапии КВАМАТЕЛом®.

КВАМАТЕЛ® вводился путем длительной струйной инфузии в течение 48–72 часов в суточной дозе 40–60 мг (длительность введения и дозировка препарата определялась динамикой клинического состояния пациентов). Все больные получали также стандартное лечение, включавшее в себя спазмолитики, ненаркотические анальгетики, дезинтоксикационную терапию. Больным как основной, так и контрольной группы не назначались антиферментные препараты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ динамики клинической симптоматики обострения хронических панкреатитов на фоне лечения КВАМАТЕЛом® свидетельствует о том, что наибольшее влияние препарат оказывает на болевой и диспепсический синдром. При этом клиническая эффективность 40 и 60 мг КВАМАТЕЛа® в сутки при использовании длительной инфузии препарата оказалась идентичной. По сравнению с пациентами контрольной группы редукция болевого синдрома у больных, получавших инфузии КВАМАТЕЛа® (основная группа), происходила быстрее (средние значения – 10 и 6,7 дней соответственно). Длительность диарейного синдрома в основной группе также была меньше, чем в контрольной группе – 5,8 и 7,1 дней соответственно. Несколько более резистентным к терапии КВАМАТЕЛом® оказалось «чувство наполненности» – выраженность данного показателя в основной группе достоверно не отличалась от таковой в контрольной, составляя соответственно $6,2 \pm 1,8$ и $7,5 \pm 2,5$ дней. КВАМАТЕЛ® также оказывал свое действие на выраженность эндогенной интоксикации, что, вероятно, связано с уменьшением кислотозависимой (секретинной) стимуляции активности поджелудочной железы, снижением процессов цитолиза и феномена «уклонения» ферментов. Таким образом, анализ длительности выявления клинических симптомов в основной и контрольной группах свидетельствует о возможности с помощью терапии КВАМАТЕЛом® добиваться ускорения редукции болевого и диспепсического синдрома.

Позитивное влияние КВАМАТЕЛа® на динамику клинических симптомов в определенной степени коррелировало с изменениями биохимических параметров (рис. 1). Уровни активности ферментов определялись до начала лечения, после завершения терапии КВАМАТЕЛом® и перед выпиской из стационара. Следует отметить, что существенных различий между основной и контрольной группами не обнаружено. В то же время обращает на себя внимание исходно более высокая активность щелочной фосфатазы в основной группе. Включение в терапию КВАМАТЕЛа® позволило к моменту выписки добиться нормализации данного показателя. Указанный факт может быть связан с тем, что под влиянием терапии КВАМАТЕЛом® происходило уменьшение объемных параметров панкреатической секретиции и снижалась вероятность холестаза.

Включение КВАМАТЕЛа® в комплексную терапию хронического панкреатита может иметь и существенное социально-экономическое значение, поскольку позволяет сократить сроки госпитализации пациентов (рис. 2).

Клиническое наблюдение: больной К-в, 58 лет, с часто рецидивирующей формой хронического алкогольного паренхиматозного панкреатита и повторными госпитализациями по поводу обострений заболевания, вновь поступил с рецидивом средней степени тяжести в гастроэнтерологическое отделение Городской больницы № 26 (Санкт-Петербург). При предшествующих госпитализациях отмечалась резистентность симптоматики к проводимой терапии (включавшей антиферментные препараты). Помимо стандартной терапии, пациенту был назначен и КВАМАТЕЛ® в суточной дозе 40 мг на 24 часа. Уже по истечении 12 часов практически полностью купирован болевой синдром, к концу суток больной жалоб не предъявлял, пальпаторной болезненности в правом подреберье, эпигастрии не было, значительно уменьшились признаки интоксикации.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные подтверждают целесообразность применения КВАМАТЕЛ® в фазе обострения

хронических панкреатитов с целью обеспечения функционального покоя поджелудочной железы.

2. На фоне терапии КВАМАТЕЛом® у больных хроническим панкреатитом происходит подавление секреторной активности поджелудочной железы, обеспечивающее функциональный покой органа.

3. Наибольшее влияние КВАМАТЕЛ® оказывает на болевой и диспепсический синдром, уменьшает выраженность интоксикации. При данном способе применения препарат значимо не влияет на диарейный синдром.

4. Оптимальным следует считать длительное струйное введение препарата, позволяющее добиться стойкого снижения объема панкреатической секретиции на все время инфузии и уменьшить суточную дозу КВАМАТЕЛ® до 40 мг.

5. Включение КВАМАТЕЛ® в комплексную терапию обострений хронического панкреатита позволяет сократить сроки госпитализации больных с обострениями хронического панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М., 1997. – 530 с.
2. Голиков С.Н., Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний. – СПб., 1993. – 288 с.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Е.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. – М.: Медицина, 1996. – 515 с.
4. Ивашкин В.Т. и др. О классификации хронического панкреатита // Клиническая медицина. – 1990. – № 8. – С. 96-99.
5. Мараховский Ю.Х. Хронический панкреатит // Русский медицинский журнал. – 1997. – № 3. – С. 156-160.
6. Симаненков В.И., Захарова Н.В. Применение инфузионного кваматела при панкреатитах: Проблемы гастроэнтерологии. – Архангельск, 1998. – 68 с.
7. Скуя Н.А. Заболевания поджелудочной железы. – Рига, 1986.
8. Стандарты диагностики и лечения органов пищеварения. – М., 1998. – 49 с.

Рис. 1

Динамика биохимических показателей в ходе лечения КВАМАТЕЛом®

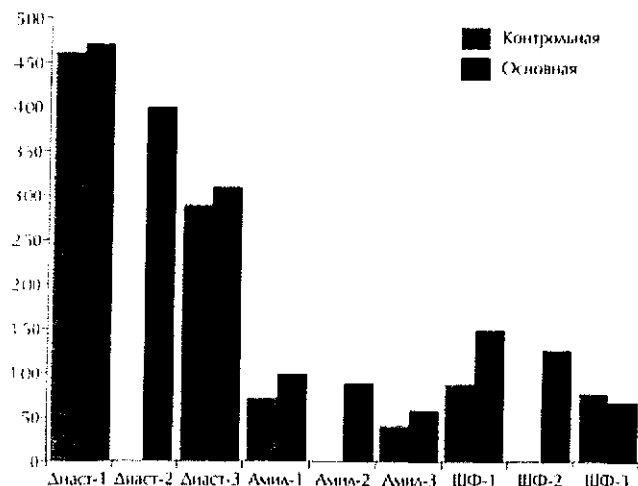
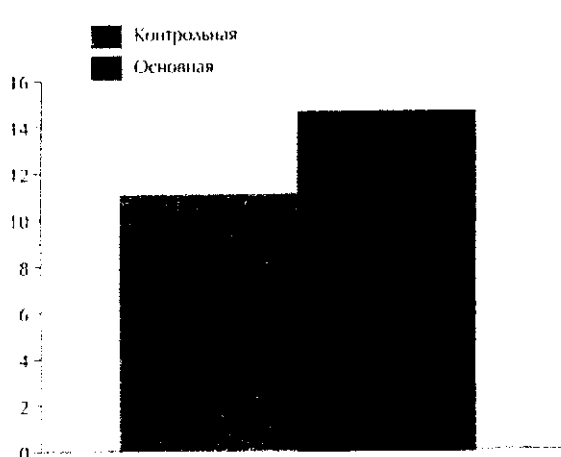


Рис. 2

Длительность госпитализации больных основной и контрольной групп (койко-дни)



ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ С АТИПИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

В.Д. Пасечников¹, О.И. Ивахненко², Е.Н. Слинько², Н.А. Ковалева³

¹ д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультета последипломного образования Ставропольской государственной медицинской академии

² сотрудники академии, кафедра терапии факультета последипломного образования

³ к.м.н., кафедра пропедевтики лечебного факультета

The article examines diagnostical and treatment problems of gastroesophageal reflux disease with atypical clinical symptoms. On the basis of personal clinical observation, the authors examines the possibility of treatment of gastroesophageal reflux disease with different manifestations through the combination of H2 blockers and prokinetics.

Key words: reflux, esophagus

Articolul cercetează problemele diagnosticării și tratării refluxului gastroesofagian cu simptomă atipică. În baza observărilor clinice personale, autorii cercetează posibilitatea de tratare a refluxului gastroesofagian în diverse manifestări prin combinarea H2 – blocatorilor și prokineticilor.

Cuvinte-cheie: reflux, esofag

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Под гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) большинство клиницистов и исследователей понимают хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся ретроградным поступлением в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящим к повреждению дистального отдела пищевода и/или появлению характерных симптомов.

ГЭРБ как самостоятельная нозологическая единица официально получила признание в материалах по её диагностике к лечению, принятых в октябре 1997 года в городе Генвале (Бельгия) [1]. Было предложено выделять «эндоскопически позитивную» и «эндоскопически негативную» ГЭРБ [3]. Второе определение распространяется на те случаи, когда у пациента с проявлениями заболевания, отвечающего клиническим критериям ГЭРБ, отсутствуют повреждения слизистой пищевода. Термин «oesophageal mucosal breaks» пришел на смену понятием «ульцерация», «эрозия» после принятия эндоскопистами и гастроэнтерологами Лос-Анджелесской классификации рефлюксэзофагита [2].

В качестве осложнений ГЭРБ признаны экстрапищеводные проявления, имеющие атипичную клиническую картину. В настоящее время выделяют несколько синдромов экстрапищеводных проявлений ГЭРБ.

1. Орофарингеальная симптоматика включает воспаление носоглотки и подъязычной миндалины, развитие эрозии эмали зубов, кариеса, периодонтита, фарингита, ощущение кома в горле – «globus sensation», кривошею и мышечный спазм [4-8].

2. Отоларингологическая симптоматика проявляется ларингитом, изредка ларингеальным крупом, язвами, гранулемами и полипами голосовых складок, стенозированием гортани ниже голосовой щели, раком гортани, средним отитом, оталгиями и ринитом [8-13].

3. Бронхолегочная симптоматика проявляется хроническим рецидивирующим бронхитом, развитием бронхоэктазов, аспирационной пневмонии, абсцессов легкого, идиопатического легочного фиброза, кровохарканьем, ателектазом легкого или его долей, пароксизмальным ночным апноэ и приступами пароксизмального кашля, а также бронхиальной астмой [14-21].

Респираторные расстройства у детей, связанные с рефлюксом содержимого в бронхиальные пути, ассоциированы с развитием стридоры, возвратной пневмонии, удушья, ночного апноэ, астмы, цианозы, внезапной смерти новорожденных [8,22].

4. Боли в грудной клетке, связанные с заболеваниями сердца и/или их провоцирующие, проявляются рефлекторной стенокардией, развитием ишемии миокарда при рефлюксе содержимого желудка в пищевод [23]. Боли могут сопровождаться появлением аритмий [7], подъемами артериального давления [24] или развиваться самостоятельно.

5. Боль в грудной клетке, не связанная с заболеваниями сердца (non-cardiac chest pain), – частое осложнение ГЭРБ, требующее адекватной терапии на основе проведения тщательного дифференциального диагноза с синдромом кардиальной боли [25].

6. Другие экстрапищеводные проявления включают халитоз (неприятный запах изо рта), гастропарез, икоту, боль в спине, имитирующую заболевания позвоночника, гипохромную анемию [8].

В нашей клинике за период с 1995 по 2000 гг. обследовано 208 пациентов в возрасте от 15 до 76 лет с эндоскопически негативной (34 человека) и с эндоскопически позитивной (174 человека) ГЭРБ. Последняя группа больных в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией была разделена на 4 группы: А – 106 человек, В – 36 человек, С – 29 человек, Д – 3 человека. Группу больных с экстрапищеводными проявлениями ГЭРБ составили 49 человек (24%). Контрольную группу составили 26 здоровых бес-

симптомных добровольцев, не имеющих в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Диагноз заболевания устанавливали на основании комплексной оценки жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов эндоскопического, рентгенологического, внутрипищеводного манометрического и суточного рН-метрического исследований. Для исследования моторной функции пищевода у больных ГЭРБ до начала и после 4 недель лечения использовался метод стационарной манометрии. Исследования параметров моторной функции пищевода проводили с помощью пневмогидравлической капиллярной перфузионной системы (Albyn Medical Ltd, Великобритания), соединенной тремя наружными датчиками с устройством регистрации и автоматизированного анализа показателей. Суточное мониторирование рН проводилось с использованием рН-зонда, соединенного с устройством регистрации и обработки получаемых параметров фирмы Albyn Medical (Великобритания). Каждому пациенту проводились дополнительные исследования с учетом характера атипичных клинических проявлений ГЭРБ (мониторирование ЭКГ по Холтеру, осмотр ЛОР-органов, рентгенография легких, функциональные показатели легких, постановка аллергических проб, стоматологический осмотр и др.).

Исследования показали, что среди экстрапищеводных (атипичных) клинических проявлений преобладали больные с синдромом болей в грудной клетке некардиального происхождения (22%), с проявлениями ларингита (13%), бронхиальной астмой и пароксизмальным ночным кашлем (8%), кариесом и дентальными эрозиями (5%), globus sensation (1%).

Установление причины повторяющейся боли в груди неясной этиологии является сложной клинической задачей для врачей разных специальностей. Даже после того, как сердечная патология бывает отвергнута как причина повторяющихся болей, многие пациенты продолжают считать себя кардиологическими больными. Трудности диагностики связаны с тем, что примерно в 10-15% случаев больных (в нашей клинике – в 22%) единственным проявлением ГЭРБ является боли в грудной клетке [26], по клиническим характеристикам практически неотличимые от коронарных. В качестве механизма развития болей предложены два исследованных феномена: влияние кислотного рефлюксата

на слизистую оболочку с формированием болевого ощущения [27] и спазм гладкой мускулатуры, развивающийся вторично после рефлюкса содержимого желудка в пищевод [28]. Во втором случае это напоминает известный феномен снижения порога болевой чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при раздувании их газом или жидкостью [29, 30]. Доказательства некардиального происхождения болей были получены нами, с одной стороны, тщательным кардиологическим исследованием, не выявившим скрытой коронарной или иной кардиологической патологии, с другой стороны, – наличием признаков рефлюкс-эзофагита и суточной рН-метрией, выявившей достоверную корреляцию между временем появления боли и «кислотным провалом». Этот феномен выражается вычислением индекса симптомов (ИС), отражающего специфическую связь патологии пищевода с болевым приступом (рис. 1).

Безусловно, определенную роль в развитии болевого синдрома играют и нарушения моторики пищевода. Так, мы выявили не только патологию нижнего пищеводного сфинктера (НПС) (аномалию длины абдоминального отрезка, низкий тонус), но и повышение процента содержания аперистальтических сокращений гладких мышц с нарушенной морфологией пиков сокращений, имевших низкую амплитуду, существенно замедлявших пищеводный клиренс (табл. 1). Более того, во время проведения манометрического исследования у 2 пациентов развился эзофагоспазм с ростом внутрипищеводного давления и появлением переходящего болевого синдрома. Дополнительные доказательства были получены после купирования симптоматики, эндоскопических проявлений, нормализации данных манометрического и рН-метрического исследования 4-недельным назначением КВАМАТЕЛа® (фамотидина) в суточной дозе 40 мг в два приема в комбинации с прокинетиком (цизапридом) в дозе 10 мг 4 раза в сутки.

Таким образом, боли, обусловленные гастроэзофагеальным рефлюксом, нередко безоговорочно рассматривают как стенокардитические. Между тем в большинстве случаев они являются «коронарной маской» ГЭРБ.

Значительную часть в атипичной клинической симптоматике ГЭРБ занимают ЛОР-проявления («рефлюкс-ларингит», фарингит, отит). Эти симптомы, однако, не исчерпывают отоларингологические проявления, к которым

Рис. 1

Суточное мониторирование рН у больного с ГЭРБ. Эпизоды рецидивирующей боли в грудной клетке («non-cardiac chest pain») коррелируют с эпизодами рефлюкса с рН < 4 («кислотные провалы»)*



* – модификация авторов статьи рисунка из: Richter J.E. Atypical presentation of GERD. The American College of Gastroenterology. Back to Basics. Governors Postgraduate Course, February, 1996, Lippincott-Raven Publishers, 1996, CD-ROM

Таблица 1

Показатели манометрического и рН-метрического исследований до и после 4-недельной терапии КВАМАТЕЛом® и цизапридом у больных ГЭРБ с синдромом non-cardiac chest pain

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа	
		До терапии	После терапии
Давление покоя НПС (мм рт.ст.)	19,1±1,2	12,6±1,2*	22,3±1,1**
Длина абдоминального отрезка НПС (мм)	17,5±3,4	8,9±1,9*	12,3±1,9
Перистальтические сокращения (%), в том числе:	75,0±5,5	20,4±4,2*	63,3±4,1**
- низкоамплитудные (%)	15,5±1,6	31,5±4,9*	21,5±4,1
- нормальной амплитуды (%)	68,5±4,9	28,6±3,4*	53,4±3,2**
Аперистальтические сокращения (%), в том числе:	25,0±4,2	79,6±5,1*	46,7±4,3**
- ретроградные (%)	19,2±4,0	36,1±3,8*	14,8±1,6**
- непередающиеся (%)	11,6±2,0	35,5±3,8*	14,6±1,6**
Клиренс пищевода (мин)	1,2±0,2	3,4±0,7*	1,8±0,4**
Индекс симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса (%)	—	75,6±6,8	21,7±8,2**
Индекс De Meester	17,9±0,2	30,9±4,3*	10,9±1,2**

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;
** — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения.

некоторые авторы относят также избыточную саливацию, постоянное покашливание, «застывание» пищи в глотке (спазм верхнего пищевода сфинктера), ощущение кома в горле («globus sensation»). К фарингеальным проявлениям относят плоточную парестезию, ощущение жжения в глотке, затруднение при проглатывании слюны, появляющиеся после приема пищи. Появление признаков поражения глотки и гортани (персистирующий непродуктивный кашель; утренняя охриплость голоса, сопровождающаяся настоятельной необходимостью «прочистить глотку» — дисфония) связаны с достижением рефлюксом проксимального отдела пищевода, особенно в ночное время, когда снижается тонус верхнего пищевода сфинктера (ВПС). В основе развития гранулем, язв, полипов голосовых складок и карциномы гортани, как полагают ряд исследователей, лежит контактное поражение слизистых соляной кислотой, пепсином и, возможно, щелочным содержимым двенадцатиперстной кишки (в случае сопутствующего дуодено-гастрального рефлюкса).

Наше исследование показало, что отоларингологическая симптоматика составила значительную часть среди экстрапищеводных проявлений ГЭРБ. Клинические и инструментальные признаки патологии глотки и гортани коррелировали со значениями индекса симптомов при суточной рН-метрии и патологией пищевода (низким тонусом НПС, укорочением абдоминального отрезка, патологией ВПС — снижением давления покоя, фарингеального давления, нарушением пищевода клиренса вследствие аперистальтической моторики и аномальной морфологией перистальтических пиков). Указанные проявления поддавались обратному развитию после 4-недельного назначения КВАМАТЕЛа® в комбинации с цизапридом. Так, наряду со значительной редукцией

клинической симптоматики нормализовались эндоскопические, манометрические и рН-метрические показатели (табл.2).

У 8% наших пациентов отмечалась бронхолегочная симптоматика. В настоящее время широко дискутируется роль ГЭРБ как патогенетического фактора заболеваний бронхолегочной системы. Причина взаимосвязи между ГЭРБ и хроническими респираторными заболеваниями (ХРЗ) не всегда очевидна, тем не менее, связь между ними уже считается установленным фактом. ГЭРБ может просто сочетаться с ХРЗ, агравировать и усугублять их [31].

ГЭРБ может служить как индуктором, так и триггером таких заболеваний, как бронхиальная астма, хронический бронхит, пневмония, ателектаз, фиброз легкого и пароксизмальное ночное апноэ (рис. 2). Таким образом, каждый из них имеет еще одну дополнительную этиологию, что может увеличить клиническую ценность при установлении случаев, связанных с рефлюксом.

Мы установили высокую коррелятивную связи между приступами пароксизмального кашля и приступами удушья у больных с бронхиальной астмой на основе показателей индекса симптомов, полученных в ходе суточной рН-метрии (табл. 3). Выявлялись и другие нарушения показателей суточной рН-метрии, сочетающиеся с задержкой пищевода клиренса и нарушениями моторики. Примечательно, что после проведенной терапии КВАМАТЕЛом® и цизапридом, добавленных к противовоспалительной и бронхолитической терапии, у всех больных пошло обратное развитие индекса симптомов, что коррелировало с уменьшением тяжести бронхиальной астмы (по данным показателей ОФВ и МПВ) и тяжести рефлюкс-эзофагита. У больных с пароксизмами ночного кашля произошла полная редукция индекса симптомов

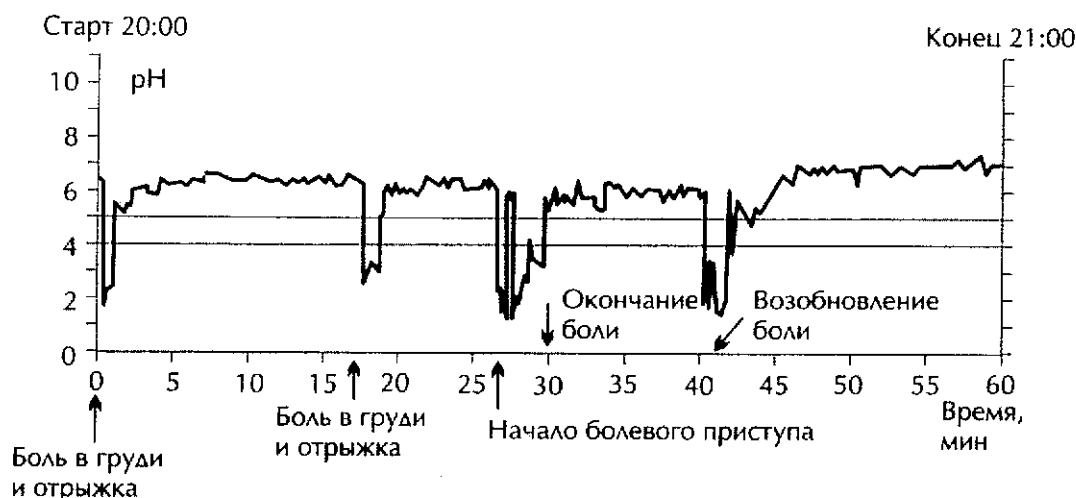
Таблица 2

Показатели манометрического и рН-метрического исследований до и после 4-недельной терапии КВАМАТЕЛом® и цизапридом у больных ГЭРБ с синдромом «рефлюкс-ларингита»

Показатели	Контрольная группа	Контрольная группа	
		До терапии	После терапии
Давление покоя НПС (мм рт.ст.)	19,1±1,2	14,2±1,2*	22,2±1,3**
Длина абдоминального отрезка НПС (мм)	17,5±3,4	9,6±2,2*	9,6±2,2
Давление покоя ВПС (мм рт.ст.)	38,3±7,1	20,9±1,7*	27,7±1,8**
Фарингеальное давление	28,8±1,4	21,5±2,7*	29,3±1,2**
Перистальтические сокращения (%), в том числе:	75,0±5,5	29,6±6,9*	54,9±4,5**
- низкоамплитудные	15,5±1,6	61,3±6,4*	23,5±6,9**
- нормальной амплитуды	68,5±4,9	27,8±6,6*	55,6±4,2**
Аперистальтические сокращения (%), в том числе:	25,0±4,2	70,4±4,6*	45,1±4,3**
- ретроградные (%)	19,2±4,0	25,8±4,3	18,8±3,3
- непередающиеся (%)	11,6±2,0	41,8±7,4*	16,6±2,5**
Клиренс пищевода (мин)	1,2±0,2	4,5±1,4*	1,6±0,5**
Индекс симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса (%)	—	67,3±14,5	10,0±5,0**
Индекс De Meester	17,9±0,2	34,9±8,2*	13,1±2,2**

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;
** — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения.

Суточное мониторирование pH у больного с ГЭРБ. Эпизод астматического приступа сочетается с эпизодом рефлюкса с pH < 4 («кислотный провал»)**



** — модификация автором статьи рисунка G.-B. Cadere, G. Fourtanier. The gastro-esophageal reflux disease. CD-ROM, IMAGE@MULTIMEDIA, 1997

параллельно с нормализацией клинической картины (отсутствием пароксизмов) на фоне только противокислотной терапии в комбинации с прокинетиком.

Механизмы, при которых ГЭРБ вызывает легочные заболевания, в настоящее время являются предметом обсуждения. В большинстве своем клиницисты едины во мнении, что существуют два различных механизма для ГЭРБ-индуцированных заболеваний [32]:

Таблица 3

Показатели манометрического и pH-метрического исследований до и после 4-недельной терапии КВАМАТЕЛОм® и цизапридом у больных ГЭРБ с синдромом «пароксизмального ночного кашля» и бронхиальной астмы

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа До терапии	После терапии
Давление покоя НПС (мм рт.ст.)	19,1±1,2	14,3±1,5*	23,7±2,7**
Длина абдоминального отрезка НПС (мм)	17,5±3,4	11,3±2,9	11,3±2,9
Давление покоя ВПС (мм рт.ст.)	38,3±7,1	22,0±2,1*	31,5±3,1**
Фарингеальное давление	28,8±1,4	19,7±6,7	30,0±1,6
Перистальтические сокращения (%)	75,0±5,5	22,6±7,8*	54,4±5,4**
в том числе:			
- низкоамплитудные (%)	15,5±1,6	31,0±9,9	15,7±7,9
- нормальной амплитуды (%)	68,5±4,9	20,8±8,9*	55,0±9,9**
Аперистальтические сокращения (%)	25,0±4,2	72,2±3,8*	45,6±3,4**
в том числе:			
- ретроградные (%)	19,2±4,0	38,8±10,9	54,4±5,4
- непереходящие (%)	11,6±2,0	46,6±13,2*	15,3±6,5**
Клиренс пищевода (мин)	1,2±0,2	5,6±2,6	1,3±0,2
Индекс симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса (%)	—	74,8±10,5	16,7±16,7**
Индекс De Meester	17,9±2	31,2±7,7	12,8±6,4**

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения.

1. активация пищеводно-легочного рефлекса, индуцированного вагусом, вызывающего бронхоконстрикцию;
2. аспирация желудочного содержимого в легкие, приводящая к развитию экссудативного воспаления слизистой оболочки бронхов.

Патология зубов и десен также является нередким проявлением ГЭРБ. Рядом клиницистов описаны разнообразные нарушения состояния зубов (эрозии эмали, кариес, периодонтит). При обследовании пациентов с гингивитами в 83% обнаружена ГЭРБ при pH-мониторинге [33]. Поражение зубов и десен связывают с воздействием рефлюксата при его попадании в ротовую полость.

В нашем исследовании у 5% больных патология ротовой полости ассоциировалась с явлением кариеса, дентальных эрозий, периодонтита. Положительная динамика показателей эндоскопии, манометрии и pH-метрии при проведении комбинированной терапии КВАМАТЕЛОм® и цизапридом сочеталась у этих пациентов с положительной динамикой индексов гигиены полости рта.

Таким образом, ГЭРБ в современное время рассматривается как широко распространенное многофакторное заболевание, нередко проявляющееся развитием не только местных пищеводных расстройств и осложнений, но и атипичных, протекающих под «масками» кардиальных, бронхолегочных, отоларингологических заболеваний. Умение распознавать истинную природу этих «масок» и назначать адекватную терапию является показателем профессионализма и высокой врачебной культуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al., on behalf of the Genval Workshop Group. An evidencebased appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report // Gut. –1999. – Suppl.2. –P. 1-16.
2. Endoscopic Assessment of Esophagitis According to the Los Angeles Classification System. Interactive Monograph Version 1.1. –1997, Astra, CD-ROM.
3. Sontag S. Defining GERD/GERD: the last word? / I.M.Modlin, ed. / Schnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz. –1998. –P. 48-49.

4. Ulualp S.O., Toohill R.J., Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorder // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* —1999. —Vol.12. —№ 121. —Suppl. 6. —P. 725-730.
5. Schroeder P.L., Schroeder P.L., Filler S.J., Ramirez B., Lazarchik D.A., Vaezi M.F., Richter J.E. Dental erosion and acid reflux disease // *Ann. Intern. Med.*, 1995 Jun 1. —Vol. 122. —№ 11. —P. 809-815.
6. Smullen J.L., Lejeune F.E. Jr. Otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease // *J. La State Med. Soc.* —1999. —№ 151. —Suppl. 3. —P. 115-119. —Review.
7. Richter J.E. Atypical Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. Motility. Clinical perspectives in Gastroenterology / Issue 34, June 1996. —P. 7-10.
8. Vandeplass Y. Oesophageal pH Monitoring for Gastro-Oesophageal Reflux in Infants and Children. — England: Jonh Wiley & Sons Ltd, 1992.
9. Wilson J.A. et al. Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* —1989. —№ 98. —Suppl. 6. —P. 405-410.
10. Kuhn J., Toohill R.J., Ulualp S.O. et al. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules // *Laryngoscope.* —1998. —№ 108. —Suppl. 8. —P. 1146-1149.
11. Ulualp S.O., Toohill R.J., Hoffmann R., Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* —1999. —№ 129. —Suppl. 5. —P. 672-677.
12. Walner D.L., Stern Y., Gerber M.E. et al. Gastroesophageal reflux in patients with subglottic stenosis // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* —1998. —№ 124. —Suppl. 5 —P. 551-555.
13. Ward P.H., Hanson D.G. Reflux as an etiological factor carcinoma of laryngopharynx // *Laryngoscope.* —1988. —Vol. 98. —P. 1195-1199.
14. Vaezi M.F., Richter J.E. Twenty-four-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough // *South Med. J.* —1997. —№ 90. —Suppl. 3 —P. 305-311.
15. Barish C.F., Wu W.C., Castell D.O. Respiratory complications of gastro-esophageal reflux // *Arch. Intern. Med.* —1985. —Vol. 45. —P. 1882-1888.
16. Patti M.G., Debas H.T., Pellegrini C.A. Esophageal manometry and 24-hour pH-monitoring in the diagnosis of pulmonary aspiration secondary to gastroesophageal reflux // *Am. J. Surg.* —1992. — № 163. —Suppl. 4. —P. 401-406.
17. Pellegrini C.A., DeMeester T.R., Johnson L.F., Skinner D.B. Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy // *Surgery.* —1997. —№ 86. —Suppl. 1. —P. 110-119.
18. Tobin R.W. et al. Increased prevalence of gastroesophageal in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* —1998. —№ 158. —Suppl. 6. —P. 1804-1808.
19. Vraney G.A., Pokorny C. Pulmonaru functional in patients with gastroesophageal reflux // *Chest.* —1997. —№ 76. —Suppl. 6. —P. 678-680.
20. Penzel T., Becker H.F., Brandenburg U., Labunski T., Pankow W., Peter J.H. Arousal in patients with gastroesophageal reflux and sleep apnoea // *Eur. Respir. J.* —1999. —№ 14. —Suppl. 6. —P. 1266-1270.
21. Micklefield G.H. Clinical, diagnostic and pathogenetic aspects of reflux-associated cough // *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* —1998. —№ 92. —Suppl. 3. —P. 195-198. — Review.
22. Степанов Э.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* —1998. —№ 1. —С. 88-90.
23. Davies H.A., Rush E.N., Lewis M.J. et al. Esophageal stimulation lowers exertional angina threshold // *Lancet.* —1985. — № 1. —P. 111.
24. Heller M.D. Long-term measurement of reflux esophagitis. Motility, clinical perspectives in Gastroenterology. —Issue 25, March, 1994. —P. 4-6.
25. Gastal O.L., Castell J.A., Castell D.O. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring // *Chest.* —1994. —№ 106. —Suppl. 6. —P. 1793-1796.
26. Охлобыстин А. Использование 24-часовой внутрижелудочной pH-метрии в клинической практике // *Врач.* —1995. —№ 12. —С. 26-27.
27. Newson E.G., Sinclair J.W., Dalton C.W. et al. Twenty-four-hour esophageal monitoring: the most useful test for evaluation non-cardiac test pain // *Am. J. Med.* —1997. —№ 90. —P. 576-583.
28. Cannon R.O., Cattau E.L., Yarshe P.N. et al. Coronary flow reverse, esophageal motility and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries // *Am. J. Med.* —1990. — № 88. —P. 217.
29. Whitehead W.E., Shuster M.M. Irritable bowel syndrome / *Management of gastrointestinal diseases*, Ch. 32 / ed. Winawer S.G. Mosby-Wolfe, 1992.
30. Richter J.E., Barish C.F., Castell D.O. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain // *Gastroenterology.* —1986. —№ 91. —P. 485.
31. El-Serag H.B., Sonnenberg A. Comorbid Occurrence of Laryngeal or Pulmonary Disease with Esophagitis in United States Military Veterans // *Gastroenterology.* —1997. —№ 113. —P. 755-760.
32. Sontag S.I. What are the potential mechanisms for esophageal acid-induced bronchospasm? *The Esophagogastric Junction* / Eds. R. Giul, J.P. Galmiche, G.G. Jamieson, C. Scarpignato / John Libbey Eurotext. —Paris, 1998. —P. 340-344.
33. Gregory-Head B.L., Curtis D.A., Kim L., Cello J.J. Evaluation of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease / *Prosthet Dent.* —2000. —№ 83. —Suppl. 6. —P. 675-680.

КАВИНТОН® – СОВРЕМЕННОЕ СРЕДСТВО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Амелин

д.м.н., доцента курса клинической фармакологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

The article reviews the latest scientific labour and analyses of the basic pharmacologic properties of KAVINTON (Gegeon Richter JSC, Hungary).

Key words: kavinton

În publicație este prezentată trecerea în revistă a lucrărilor efectuate pe parcursul ultimilor ani în care se analizează particularitățile farmacologice de bază ale preparatului KAVINTON® („Gedeon Richter” S.A., Ungaria).

Cuvinte-cheie: kavinton

Широкая распространенность цереброваскулярных заболеваний, высокий уровень летальности и инвалидизации больных с данной патологией позволяют рассматривать поиск оптимальных методов коррекции нарушений мозгового кровообращения как одну из ведущих проблем клинической медицины [1, 2, 3, 5, 6].

Многообразие и сложность гемодинамических и метаболических сдвигов, наблюдаемых при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, определяют высоту требований, предъявляемых к лекарствам, применяемым для лечения данной патологии.

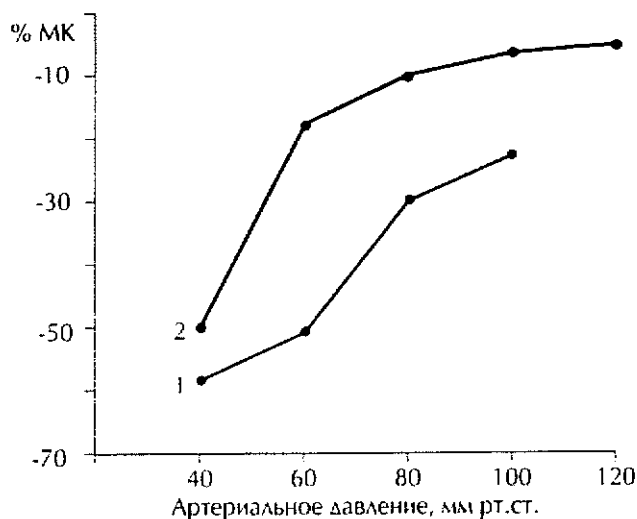
Применение КАВИНТОНА® (производное алкалоида девинкана, содержащегося в растениях семейства Барвинков малый, международное непатентованное название – винпоцетин, этиловый эфир аповинкаминовой кислоты) широко распространено в терапии острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, а также ряда дегенеративных болезней ЦНС [2, 3, 5]. Уже 30 лет КАВИНТОН® применяется в России и еще в 40 странах мира. Препарат обладает комплексом различных и вместе с этим взаимодополняющих фармакологических эффектов, определяющих его высокую эффективность при лечении различных цереброваскулярных и дегенеративных заболеваний мозга [2, 4, 6]. Известно, что головной мозг переносит умеренное снижение кровотока без значимых функциональных и морфологических изменений за счет компенсаторного увеличения потребления кислорода из крови и ряда других механизмов. Однако при снижении перфузии ниже определенного уровня возникает нарушение функции нейронов. Глубина развивающихся патологических сдвигов и обратимость поражения нейронов пропорциональна степени выраженности и продолжительности снижения перфузии мозга. Функциональный порог кровоснабжения для тканей различных областей мозга колеблется от 6 до 22 мл на 100 г мозговой ткани в минуту. Снижение кровотока менее 12 мл на 100 г мозговой ткани в минуту в течение 2-3 часов приводит к обширному инфаркту мозга [5]. Уменьшение общего мозгового кровотока в раннем постишемическом периоде (феномен «no-reflow») связано с уменьшением просвета мелких резистивных сосудов и артериол, вовлеченных в ауторегуляторные механизмы. Дополнительными факторами, усугубляющими вазоспастические изменения, являются отек эндотелия сосудов, его повреждение, а также адгезия и агрегация форменных элементов крови. Ауторегуляция мозгового кровотока является важ-

нейшей особенностью мозгового кровообращения, обеспечивающей стабильность общего мозгового кровотока в широком диапазоне колебаний артериального давления. Благодаря механизмам ауторегуляции в головном мозге поддерживается оптимальный уровень функционирования при различных энергетических потребностях нейронов. При остро развившейся ишемии блокируется метаболический механизм, принимающий участие в процессах ауторегуляции мозговых сосудов [1, 2, 6].

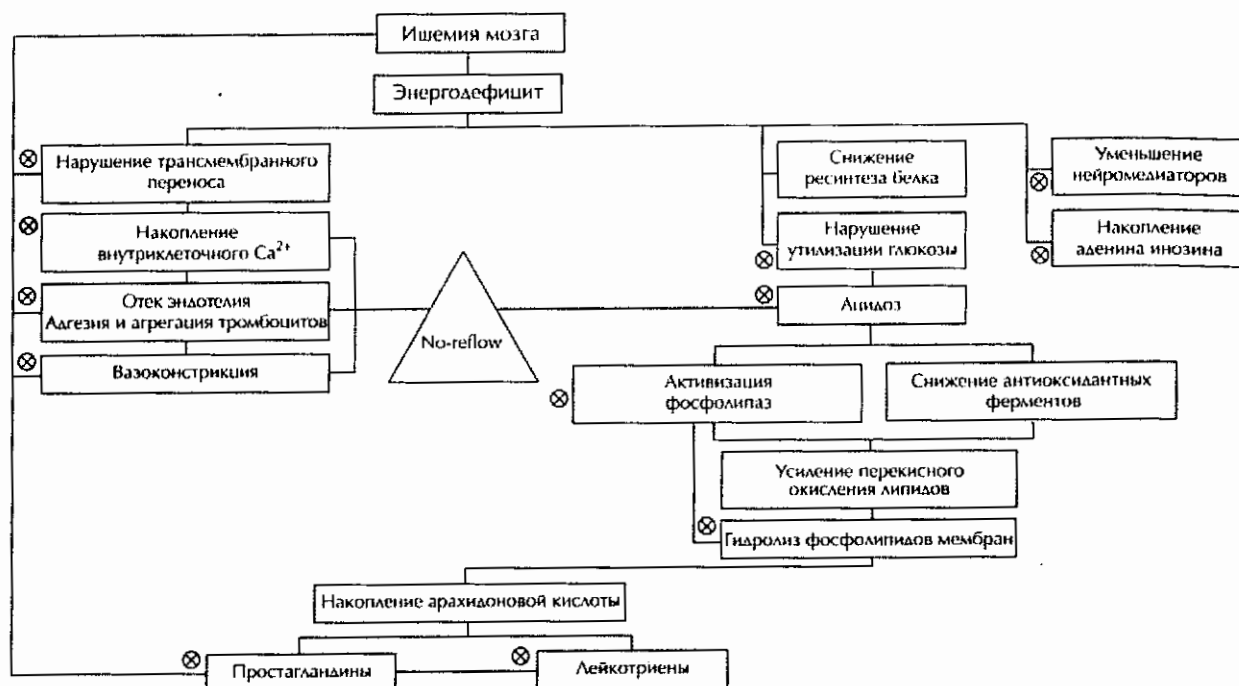
Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что введение КАВИНТОНА® способствует восстановлению ауторегуляторных механизмов при снижении среднего артериального давления в пределах от 120 до 60 мм рт.ст. (см. рис. 1) [2, 6]. КАВИНТОН® препятствует развитию вазоконстрикторных изменений, обуславливающих феномен «no-reflow» в раннем постишемическом периоде (см. рис. 2). Механизмы нормализации под влиянием КАВИНТОНА® тонуса гладкомышечных структур сосудистой стенки многообразны. Препарат препятствует поглощению вазодилататора аденозина

Рис. 1

Изменение мозгового кровотока (МК) при снижении артериального давления в контроле (1) и после введения КАВИНТОНА® (2) (Авакян Г.Н. с соавт., 1998)



Основные метаболические звенья действия КАВИНТОНа® (Авакян Г.Н. с соавт., 1998)



эритроцитами и таким образом увеличивает его содержание в крови. Ингибируя фосфодиэстеразу, КАВИНТОН® повышает концентрацию цАМФ в гладкой мускулатуре, по степени выраженности данного эффекта на порядок превосходя теofilлин. Однако, нет достаточных оснований считать КАВИНТОН® неизбирательным вазодилататором. КАВИНТОН® оказывает эутоизирующее, нормализующее действие, как на повышенный, так и на пониженный тонус сосудов мозга, улучшает венозный отток из полости черепа, за счет этого уменьшается выраженность отека мозга [1, 2, 6]. Действие КАВИНТОНа® в большей мере проявляется в артериях малого и среднего калибра. В дозе 20 мг препарат вызывает синдром «обратного обкрадывания» – уровень кровотока в зоне ишемии повышается, а показатели гемодинамики в неповрежденных тканях мозга не меняются.

Изменения системного артериального давления на фоне применения КАВИНТОНа® малы по степени выраженности, их направленность подвержена значительным индивидуальным колебаниям. Данное свойство КАВИНТОНа® приобретает особое значение при лечении острых нарушений мозгового кровообращения. Известно, что нижняя граница артериального давления, обеспечивающая функционирование механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, в среднем равна 50-70 мм рт.ст. Ниже этой границы мозговой кровоток пассивно следует за изменениями системного артериального давления, то есть наступает срыв компенсаторных механизмов, сопровождающийся нарушением кровоснабжения тканей мозга [1, 3]. Существенное снижение АД (на 30/10-15 мм рт.ст.) в течение часа после внутривенного введения КАВИНТОНа® наблюдалось в начале лечения лишь у больных с исходно высокими цифрами давления (выше 200/110 мм рт.ст.). У больных со стабильно повышенным АД (160-180/90-100 мм рт.ст.) после внутривенного введения КАВИНТОНа® оно либо не изменялось, либо снижалось незна-

чительно (на 20/10 мм рт.ст.). При нормальном или исходно сниженном АД может наступить его повышение (не более чем на 20/10 мм рт.ст.) [1, 2]. Таким образом, общей тенденцией можно считать оптимизирующее влияние препарата на системное АД.

На фоне приема КАВИНТОНа® внутрь, в дозе 15-30 мг в сутки, АД практически не меняется, но возможно потенцирование действия антигипертензивных препаратов при одновременном их применении, что необходимо учитывать при лечении больных с сопутствующей артериальной гипертензией.

КАВИНТОН® улучшает реологические свойства крови за счет ингибирования активности факторов, вызывающих агрегацию тромбоцитов (АДФ, серотонин), а также благодаря увеличению в плазме крови концентрации антиагреганта аденозина [1, 2, 5, 6]. Препарат может вызвать гипокоагуляцию, что подразумевает необходимость снижения доз антикоагулянтов и фибринолитиков при совместном назначении [1, 2, 6].

Состояние умеренной гипоперфузии, не вызывающее острого повреждения клеток, но сохраняющееся достаточно длительно (неделями, месяцами), может привести к необратимому поражению нервной ткани [3, 5]. При хронической гипоперфузии мозга, когда кровоток в мозговых сосудах долгое время снижен и составляет в среднем 20-25 мл на 100 г ткани мозга в минуту, т.е. половину от нормального значения кровотока, обеспечивающего потребности мозга в глюкозе и кислороде, поступление кислорода и глюкозы становится критически низким, постепенно развивается лактоацидоз, хотя острое необратимое поражение мозга в течение определенного периода еще не возникает. В условиях хронической гипоксии мозга усиливается поглощение кислорода крови, уменьшается деформируемость циркулирующих форменных элементов крови, возрастает склонность к тромбозам [3, 5]. Нарушение метаболизма в структурах мозга разви-

вается не только при острых, но и при хронических ишемиях, а также при ряде дегенеративных поражений мозга. Лечение любого цереброваскулярного заболевания преследует цель максимально возможного сохранения морфофункциональной активности мозга и коррекции метаболической дисрегуляции [1, 2, 3, 5]. Поэтому способность оказывать нейропротективное действие при ишемии является чрезвычайно важным требованием, предъявляемым к цереброваскулярным препаратам.

Известно, что энергетическим субстратом в мозге является глюкоза, которая эффективно метаболизируется только в присутствии кислорода. При этом регионарного резерва последней нет. В процессе аэробного метаболизма каждая молекула глюкозы образует 36 молекул АТФ, в то время как анаэробный метаболизм позволяет получить только 2 молекулы АТФ (и молочную кислоту). Нейроны нуждаются в постоянном наличии АТФ для сохранения структурной целостности и поддержания ионного равновесия. В условиях острой и хронической гипоксии снижается содержание АТФ в клетках, что приводит к нарушению энергозависимых функций клеточной мембраны. Нарушение Na^+ - K^+ -транспортной функции мембран, в свою очередь, приводит к увеличению количества внутриклеточного Na^+ и внеклеточного K^+ . Развивающееся накопление внутриклеточного Na^+ усиливает освобождение возбуждающих аминокислот (глутамат). Активация Ca^{2+} -трансмембранных каналов усиливает приток Ca^{2+} в клетки, что играет важную роль как при остром, так и при хроническом поражении нейронов [2, 3, 5] (см. рис. 2). При острой и хронической ишемии мозга активируются аутопротективные механизмы, но их эффективность ограничена. Наибольшее значение имеет аденозин. Основной нейропротективный эффект аденозина заключается в ингибировании высвобождения возбуждающих (эксайтаторных) аминокислот; особенно велика его роль в функционировании механизмов защиты белого вещества мозга [5]. Аденозин участвует также в регуляции дифференцировки астроглии, в активации и пролиферации нейроглии. При ишемии количество аденозина резко возрастает, что стимулирует процессы дифференцировки клеток нейроглии. Способность дифференцированных клеток нейроглии к выработке свободных радикалов уменьшается, что содействует восстановлению нормальной ионной среды [5]. Таким образом, лечение, вызывающее увеличение продукции аденозина, способствует сохранению целостности нервной ткани при ишемии мозга. Существуют убедительные доказательства того, что КАВИНТОН® тормозит реабсорбцию аденозина в эритроциты, тем самым действуя как агонист аденозина и значительно усиливая его аутопротективный эффект [5].

Накопление молочной кислоты и развитие метаболического ацидоза приводят к нарушению согласованной работы антиоксидантных ферментов, к аккумуляции перекиси водорода, накоплению свободных радикалов и активации перекисного окисления липидов (см. рис. 2). Следовательно, лечение, вызывающее усиление трансмембранного транспорта глюкозы и уменьшающее тем самым энергодефицит, способствует восстановлению метаболического баланса, нарушающегося при острой и хронической гипоперфузии мозга. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и ультразвуковой доплерографии сосудов головы, однократное внутривенное введение КАВИНТОНа® не изменяет метаболизм глюкозы в организме, но усиливает трансмембранный транспорт глюкозы

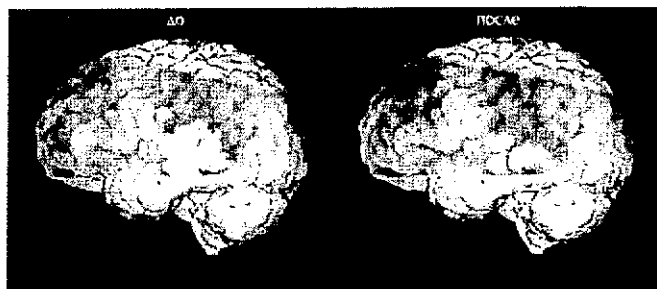
через гематоэнцефалический барьер во всем мозге, контралатеральной гемисфере и в перинфарктной зоне симптоматической гемисферы [8] (см. рис. 3). Торможение притока Na^+ через трансмембранные натриевые каналы значительно уменьшает аноксическое поражение белого вещества. КАВИНТОН® дозозависимо тормозит активность этих каналов, вызывая тем самым выраженные нейропротективный и миелинопротективный эффекты [5]. Препарат оказывает также прямое нейтрализующее действие в отношении свободных радикалов (см. рис. 2) [2, 5].

Считается, что нейропротективное действие КАВИНТОНа® опосредовано его сосудистыми и гемореологическими эффектами [1, 2, 6]. Однако проведенные в последние годы исследования свидетельствуют, что КАВИНТОН® обладает непосредственным прямым действием на ЦНС [5, 7, 8]. С помощью ПЭТ и метода жидкостной хроматографии были исследованы: способность КАВИНТОНа® проникать через гематоэнцефалический барьер, степень захвата и особенности распределения препарата в разных областях мозга после однократного внутривенного введения [^{11}C] винпоцетина [7]. Результаты этого исследования показали, что КАВИНТОН® быстро и в большом количестве проникает через гематоэнцефалический барьер и распределяется в мозге неоднородно. После однократного внутривенного введения наибольшее содержание КАВИНТОНа® ([^{11}C] винпоцетина) наблюдалось в таламусе (см. рис. 4). В порядке убывания концентрации КАВИНТОНа® в разных областях мозга можно выстроить следующую последовательность: таламус, базальные ганглии, кора лобных, теменных, затылочных, височных долей мозга, ствол мозга, мозжечок [7]. Метаболизм [^{11}C] винпоцетина относительно медленный, а его основные метаболиты полярны и плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. По мнению авторов, высокое накопление и неоднородное распределение КАВИНТОНа® в мозге свидетельствуют о непосредственном действии препарата на УНС и доказывают его прямой нейропротективный эффект [7].

К настоящему времени проведен целый ряд исследований, в том числе рандомизированных плацебоконтролируемых, соответствующих требованиям GCP, для установления эффективности КАВИНТОНа® у больных с острой и хронической цереброваскулярной недостаточностью, а также дегенеративными заболеваниями головного мозга [1, 2, 4, 5, 6]. Представлены впечатляющие результаты лечения острого инсульта КАВИНТОНОм® [1, 2, 6]. По данным авторов, наблюдался полный и быстрый регресс очаговых симптомов у всех больных с ишемическим инсультом, развившемся на фоне гипертонической болезни, и

Рис. 3

Динамика ПЭТ-показателей углеводного метаболизма при однократном внутривенном введении КАВИНТОНа® (Gulyas B., 1998)



**Распределение КАВИНТОНа®
после однократного внутривенного введения
(данные ПЭТ-исследований) (Gulyas B., 1998)**

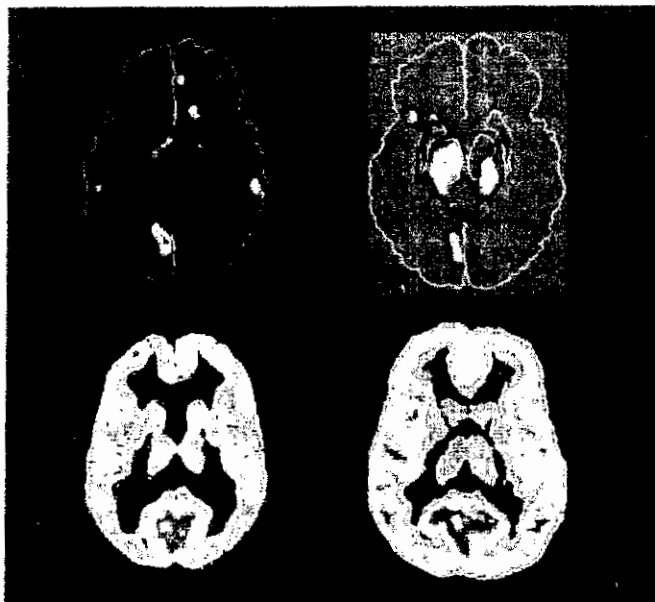


Рис. 4

значительное уменьшение этих симптомов более чем у половины больных с ишемическим инсультом на фоне атеросклероза. Сообщается о быстром регрессе очаговых симптомов при ишемии в вертебробазилярной системе [2]. Особый интерес представляют результаты недавнего рандомизированного клинического исследования безопасности и эффективности раннего (в первые 72 часа) применения КАВИНТОНа® у больных с КТ-верифицированным диагнозом ишемического инсульта [4]. Результаты этого исследования позволяют заключить, что лечение препаратом КАВИНТОН® улучшает восстановление неврологических функций и уменьшает степень инвалидизации больных с острым ишемическим инсультом к концу 3-го месяца заболевания. Препарат хорошо переносится больными и не обладает выраженными побочными эффектами.

Применение КАВИНТОНа® широко распространено в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний и ряда дегенеративных болезней (болезнь Альцгеймера, болезнь Бинсвангера и т.п.). При этом в различных плацебоконтролируемых исследованиях пероральное применение КАВИНТОНа® позволяло достигать положительных, сравнимых по степени и достоверности, результатов лечения [2, 5]. Состояние больных улучшалось в 80% случаев, существенно не изменялось в 15% и ухудшалось в 5% случаев. Применение плацебо привело к улучшению в 30% случаев, состояние не изменилось в 60% и ухудшилось в 10% случаев [5]. Наиболее выраженное улучшение было обнаружено в отношении расстройств сознания, нарушения кратковременной памяти, эмоциональной неустойчивости, головокружения, повышенной утомляемости, нарушений сна. Препарат оказался эффективным у 60% больных опытной группы, тогда как в группе применения плацебо эффективность такой степени отмечали лишь в 13% случаев. Доказана статистическая достоверность различий. В ходе длительного применения КАВИНТОНа® значимых побочных явлений отмечено не было [5, 6]. КАВИНТОН® весьма эффективен

при лечении больных с вегетативно-сосудистой дисфункцией. При лечении этой категории больных отмечалось восстановление вегетативных и высших психических функций параллельно с улучшением показателей церебральной гемодинамики, биопотенциалов мозга, липидного обмена, процессов перекисного окисления липидов и гемореологических показателей крови [2]. Практически любая органическая патология головного мозга сопровождается разнообразными сосудистыми нарушениями и дисрегуляцией мозгового метаболизма. Многие описанные при ишемии гемодинамические и метаболические изменения, по существу, универсальны и отмечаются при воспалительных, аноксических и травматических поражениях нервной системы. Комплекс неспецифических сосудистых реакций влечет за собой каскад патологических изменений на биохимическом, физиологическом и морфологическом уровнях. Развивается гипоксия, ацидоз, резкое падение энергетического потенциала, интоксикация многочисленными продуктами метаболизма, отек мозга, усугубление нарушений микроциркуляции и нарастание деструкции. Применение КАВИНТОНа® у больных с травматическими, воспалительными и аноксическими поражениями мозга показало его высокую эффективность за счет выраженного нейропротективного, вазоактивного действия и влияния на процессы перекисного окисления липидов, систему микроциркуляции и реологические свойства крови [2, 5, 6].

Таким образом, основными фармакологическими свойствами КАВИНТОНа® являются нормализация мозгового кровотока в очаге ишемии, церебропротективное действие и оптимизация гемореологических параметров — уменьшение агрегационной способности тромбоцитов и увеличение деформируемости эритроцитов. КАВИНТОН® проявляет одновременно высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость больными при лечении различных сосудистых и дегенеративных заболеваний мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. Инсульт. — М., 1995. — 287 с.
2. Авакян Г.Н., Никонов А.А., Чуканова Е.И. Кавинтон в эксперименте и клинической практике: Методические рекомендации / Под ред. Е.И. Гусева. — М., 1998. — 55с.
3. Сорокоумов В.А. Как диагностировать и лечить хроническую недостаточность мозгового кровообращения // Библиотека семейного врача. Книга 17. — СПб., 2000. — 80с.
4. Фейгин В.Л. Безопасность и эффективность использования препарата Кавинтон в лечении острого ишемического инсульта // Гедеон Рихтер в СНГ. — 2000. — № 4. — С. 20-23.
5. Хорват Ш. Особенности недостаточности мозгового кровообращения и возможности ее лечения // Гедеон Рихтер в СНГ. — 2000. — № 4. — С. 24-27.
6. Шток В.Н. Лекарственные средства в ангионеврологии. — 1984. — 303 с.
7. Gulyas B., Halldin C., Karlsson P., Chou Y.-H., Swahn C.-C., Bonok P., Paroczai M., Farde L. Brain Uptake and Plasma Metabolism of [H³] Vinpocetine: A Preliminary PET Study in a Cynomolgus Monkey // J. Neuroimaging. — 1999. — Vol. 9. — P. 217-222.
8. Szacall S., Boros I., Balkay L., Emri M., Fekete I., Kerenei L., Lehel S., Marian T., Molnar T., Varga J., Caluska L., Iron L., Bereczki D., Csiba L., Gulyas B. Cerebral Effects of a Single Dose of Intravenous Vinpocetine in Chronic Stroke Patients. A PET Study // J. Neuroimaging. — 1998. — Vol. 8. — P. 197-204.
9. Gulyas B. The effects of vinpocetine on cerebral blood flow and metabolism in chronic stroke patients: Studies with positron emission tomography // Конгресс «Человек и лекарство» — М., 1998.

ПРИМЕНЕНИЕ МИДОКАЛМА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Г.Н. Авакян¹, Е.И. Чуканова², А. А. Никонов³

¹ д.м.н., профессор*

² к.м.н., доцент*

³ к.м.н., профессор*

* Сотрудники кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ лечебного факультета Российского государственного медицинского университета (Москва, Россия)

The article familiarizes the readers with an experience of MIDOKALM (Gegeon Richter JSC) application for rapid relief of one of the prevailing human pathological conditions - vertebrogenic pain syndrome.

Key words: midokalm, vertebrogenic syndrome

Articolul familiarizează cititorul cu experiența de folosire a preparatului MIDOCALM® ("Gedeon Richter S.A.") pentru cuparea unei din cele mai răspândite stări patologice ale omului – sindromul algic vertebrogen.

Cuvinte-cheie: midokalm, sindromul vertebrogen

Каждый житель планеты в течение жизни хоть один раз испытывает боль. Почти половина взрослого трудоспособного населения в нашей стране страдает от болей вертеброгенного происхождения, вызванных дегенеративно-дистрофическими процессами в позвоночнике (остеохондроз) со вторичными корешковыми и рефлекторными синдромами. Так как именно эта патология является одной из наиболее частых причин временной нетрудоспособности и инвалидизации людей, наносит огромный экономический ущерб государству, то проблема поисков ее адекватного и эффективного лечения актуальна как с медицинской, так и с социально-экономической точек зрения.

Источником болей в спине может быть болевая импульсация, связанная как с самим позвоночником (связки, мышцы, надкостница отростков, фиброзное кольцо, суставы, корешки), так и с другими структурами (мышцы, висцеральные органы, суставы). Невозможно обсуждать боль в спине без анализа сенсомоторного рефлекса. Вся ноцицептивная (специфическая болевая) импульсация поступает через задние корешки в нейроны задних рогов спинного мозга, отсюда она по ноцицептивным путям достигает центральной нервной системы. Одновременно болевые импульсы активируют б- и г-мотонейроны передних рогов спинного мозга. Сенсомоторный рефлекс работает как в автономном режиме, так и под контролем ЦНС.

Активация передних мотонейронов приводит к **спазму мышц**, иннервируемых данным сегментом спинного мозга. При мышечном спазме происходит стимуляция ноцицепторов самой мышцы. В спазмированных мышцах развивается локальная ишемия, что вызывает **вазомоторные и нейродистрофические изменения** в тканях и еще больше усиливает активацию ноцицепторов мышечного волокна.

Таким образом, спазмированная мышца становится источником дополнительной импульсации, которая поступает в клетки задних рогов того же сегмента спинного мозга. Усиленный поток болевой импульсации, соответственно, увеличивает активность передних рогов спинного мозга, что ведет к еще большему спазму мышц. Замыкается «порочный круг»: боль – спазм мышц – боль. Все это осложняет диагностику и лечение болей в спине.

В рамках спондилогенных болей должны быть выделены мышечные боли. При этом возможны как боли «отраженного» характера, так и, как мы видим, обусловленные контрактурой мышц, спазмированных импульсами из позвоночника. Вот почему блокада ягодичных или грушевидных мышц купирует люмбоишиалгию.

При поясничных **рефлекторных синдромах**: люмбаго, люмбалгии – отмечается напряжение поясничных мышц; они визуально определяются как два паравертебральных вала толщиной с палец, а пальпаторно – как тяжи «каменной» плотности. При люмбоишиалгии болевые и рефлекторные синдромы распространяются с поясничного отдела на ягодичную область и ногу. Часто болезненные зоны трехглавой мышцы голени, наряду с этим обнаруживаются болезненные узелки в самих мышцах. Складывается типичная картина миофасциальных болей. В настоящее время все шире при анализе люмбоишиалгии используется концепция миофасциальных болей [2, 4, 5, 7].

Значение корешковой компрессии в генезе вертеброгенных болей и других чувствительных расстройств часто переоценивается. Типичная острая корешковая боль, связанная с компрессией, судя по экспериментальным данным, носит стреляющий, кратковременный характер. Но возможно развитие и более устойчивой боли, обусловленной в этих случаях ишемией, отеком, вызывающими возбуждение ноцицепторов спинномозговых корешков. Клинические проявления компрессионного синдрома при этом – стреляющие боли, дерматомная гипалгезия, периферический парез, ослабление или выпадение глубокого рефлекса.

СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Целью проведенного исследования были разработка, апробация и практическое внедрение методики купирования вертеброгенного болевого синдрома препаратом МИДОКАЛМ®.

Обоснование выбора препарата. МИДОКАЛМ® («Геден Рихтер» А.О., Венгрия):

- является **миорелаксантом** центрального действия, который, снижая мышечно-скелетное напряжение, оказывает **непрямой анальгезирующий эффект**;

- обладает мембраностабилизирующим действием и, влияя на неопиоидную нейрональную систему, оказывает **прямой анальгезирующий эффект**;

- проявляет свойства центрального Н-холинолитика и способствует расширению сосудов, улучшению кровообращения и лимфообращения;

- хорошо переносится больными.

МИДОКАЛМ® в течение последних 30 лет зарекомендовал себя как высокоэффективное и безопасное средство в лечении неврологических синдромов, связанных с болями, нарушением трофики и повышением тонуса мышц. Однако режим дозирования, показания и противопоказания к его назначению при **вертеброгенных болевых синдромах** до сих пор недостаточно изучены.

Задачи исследования. Конкретной задачей исследования было изучение:

- влияния МИДОКАЛМа® на клинико-неврологическую картину заболевания;
- действия препарата на нейропсихологические характеристики больных;
- динамики электромиографических и электронейромиографических показателей в процессе лечения (после однократного введения и курса);
- характера и частоты побочных эффектов;
- возможности дифференцированного, в зависимости от клинических проявлений заболевания, подхода к лечению.

Материалы и методы исследования. В неврологической клинике кафедры неврологии и нейрохирургии № 1 лечебного факультета РГМУ проведено исследование эффективности лечения препаратом МИДОКАЛМ® больных с болевыми синдромами, обусловленными вертеброгенной патологией.

Были обследованы 2 группы пациентов.

В **основной группе** было обследовано 28 больных в возрасте от 24 до 64 лет (соотношение мужчин и женщин – 16 и 12 соответственно) с болевыми синдромами, обусловленными вертеброгенной патологией (распространенный остеохондроз – 13 пациентов, спондилез – 5, протрузии дисков – 8, спондилолистез – 2).

Верификация диагноза проводилась с помощью рентгенографии позвоночника, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) спинного мозга, в случае необходимости (у 2 больных) – радиоизотопной скинтиграфией. В качестве базовой терапии больным основной группы в течение 7 дней вводили внутримышечно по 100 мг МИДОКАЛМа® 2 раза в сутки (суточная доза – 200 мг) с последующим пероральным приемом по 150 мг 3 раза в сутки. Помимо этого, больные получали общепринятую терапию (анальгетики, салицилаты, нестероидные противовоспалительные средства и др.), часть больных – витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂). Во время лечения МИДОКАЛМом® у обследуемых больных возможных побочных эффектов не наблюдалось.

В **группу сравнения** вошло 20 больных, сопоставимых по этиологии, возрасту и выраженности болевого синдрома, получавших общепринятую идентичную терапию, но без применения препаратов, влияющих на мышечный тонус (МИДОКАЛМ®, скутамил Ц и др.) и нервную проводимость (витамины группы В и др.).

Клинико-неврологическое исследование проводилось с применением шкал:

- коэффициента бытовой адаптации;

Таблица

Шкала оценки интенсивности болевого синдрома

Интенсивность боли	+	Легкая
	++	Средняя
	+++	Интенсивная
Утренняя ригидность	+	Около 10 минут
	++	30 минут
	+++	1 час и более
Ходьба	+	100–200 м без затруднения
	++	С затруднением
	+++	Неспособность
Причесывание	+	Легко выполняет
	++	С затруднением
	+++	Неспособен

- общей суммарной оценки неврологического дефицита (макс. – 45);
- балльной оценки выраженности болевого синдрома (макс. – 10) (см. таблицу);
- тонического болевого спазма (макс. – 3);
- оценки выраженности симптомов натяжения.

Нейропсихологическое тестирование проводилось с использованием:

- шкалы тревоги (Тейлора);
- теста личной тревожности (самоопросник уровня личностно-реактивной тревожности Спилберга-Ханина);
- шкалы внимания и социальной адаптации (по пробе CF-2A Кеттелла).

Нейрофизиологическое исследование, включающее электромиографию (ЭМГ) и электронейромиографию (ЭНМГ) [1, 3, 6]. ЭНМГ – исследование в течение первых суток лечения проводилось двукратно: до и через 1,5 часа после внутримышечного введения препарата, а затем после курса лечения. К этим же временным ориентирам отнесены и анализируемые результаты динамики клинико-неврологического статуса и нейропсихологического тестирования. Статистическая обработка результатов проводилась на стандартном IBM-совместимом компьютере с использованием современных статистических программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-неврологические показатели. Все исследуемые больные, так же как и в контроле, были разделены на 2 группы. Первую составили 18 больных, у которых этиологическим фактором был распространенный остеохондроз и в неврологическом статусе не отмечались симптомы выпадения (рефлекторный синдром).

Во вторую группу вошли 10 пациентов, этиологией болевого синдрома у них были дискогенные поражения позвоночника (корешково-компрессионный синдром). Статистически достоверной корреляции между степенью болевого синдрома и наличием **симптомов выпадения** в начале лечения отмечено не было. С учетом клинической картины этим больным мы дополнительно назначали В₁, В₆, В₁₂ (на курс по 10 инъекций) или мильгамму.

У больных первой группы через 1,5 часа после однократного внутримышечного введения МИДОКАЛМа® (100 мг) отмечалось статистически достоверное снижение болевого синдрома с $8,2 \pm 0,6$ до $7,6 \pm 0,7$, выраженности симптомов натяжения и увеличение коэффициента бытовой адаптации с $69,3 \pm 3,1$ до $78,9 \pm 4,8$.

У больных второй группы была отмечена статистически достоверная динамика болевого синдрома (с $7,1 \pm 0,9$ до $5,8 \pm 0,7$), однако не отмечено существенного влияния на

коэффициент бытовой адаптации ($62,9 \pm 4,2$, $68,1 \pm 5,8$ соответственно, $p > 0,05$) и общую суммарную оценку неврологического дефицита ($31,4 \pm 4,2$ до $28,9 \pm 2,3$ после введения, $p > 0,1$).

В последующем на 7-е и 21-е сутки прослежено четкое статистически достоверное влияние МИДОКАЛМа® на уменьшение выраженности проявлений болевого синдрома и резкое увеличение, по сравнению с группой контроля, коэффициента бытовой адаптации, который составил в первой группе – $100,0 \pm 2,9$, а во второй группе – $96,4 \pm 2,8$.

В меньшей степени использование МИДОКАЛМа® влияло на общую суммарную оценку неврологического дефицита. И все же у 2 больных второй группы в связи с незначительным дальнейшим снижением рефлексов и усугублением гипалгезии мы перешли на таблетированный прием препарата раньше намеченного срока (на 3-й и 4-й день) и в более низкой дозировке (200 мг в сутки). По-видимому, именно этот подход и назначение витаминов позволил получить у всех без исключения больных на ЭМГ и ЭНМГ картину улучшения функционального состояния мышц. Таким образом, с учетом возможности побочного эффекта, выраженности и характера имеющегося у больного синдрома выпадения (при отсутствии ЭМГ- и ЭНМГ-контроля) лучше начинать лечение с меньших доз, а возможно, и таблетированной формы препарата и сразу же назначать витамины группы В в лечебных дозах.

Обращает на себя внимание тот факт, что применение МИДОКАЛМа® уже на 7-е сутки лечения дало значительное повышение коэффициента бытовой адаптации с $69,3 \pm 3,1$ до $89,4 \pm 4,8$ ($p < 0,01$) по сравнению с контролем ($70,8 \pm 3,5$ и $71,1 \pm 3,5$ соответственно, $p > 0,1$) в первой группе больных и с $62,9 \pm 4,3$ до $82,9 \pm 5,3$ ($p < 0,01$) по сравнению с контролем ($61,1 \pm 5,4$ и $68,7 \pm 5,9$ соответственно, $p > 0,1$) во второй группе. Это говорит о возможности резкого улучшения качества жизни больных и сокращения сроков его лечения при применении МИДОКАЛМа® уже через неделю.

В исследуемых группах больных отмечались изменения показателей **нейропсихологических** характеристик.

Эти тесты так же, как и ЭМГ- и ЭНМГ-исследования оценивались сразу во всей группе (28 человек). К такому решению мы пришли на основании клинко-неврологического выявления положительной динамики в обеих группах, а также с целью получения более достоверных результатов в связи с оценкой большего количества лиц.

До начала лечения фиксировалось увеличение тревожности по шкале тревоги и тесту личностной тревожности до $25,4 \pm 2,7$ (в группе контроля – $24,9 \pm 2,3$), а также снижение внимания и социальной адаптации в пробе CF-2A Кеттелла.

Уже к 7-м суткам лечения отмечалось снижение уровня тревожности. Балльная оценка снизилась с $25,4 \pm 2,7$ до $14,9 \pm 2,1$ ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля (с $24,9 \pm 2,3$ до $20,7 \pm 3,2$, $p > 0,1$), а к 21-м суткам – даже до $9,3 \pm 0,9$ ($14,8 \pm 1,1$ в группе контроля).

Динамика результатов тестирования уровня социальной адаптации и внимания обнаружила статистически достоверное положительное влияние МИДОКАЛМа® на умственную работоспособность к 21-м суткам лечения, что еще раз подтверждает целесообразность и адекватность трехнедельного курса лечения острого болевого периода повреждений позвоночника. Только после полного курса лечения отмечалось статистически значимое уменьшение среднего времени выполнения пробы с $47,0 \pm 3,0$ до $36,0 \pm 2,0$

($p < 0,01$), что сопровождалось увеличением числа правильных ответов с $10,2 \pm 1,5$ до $14,1 \pm 1,7$ ($p < 0,01$).

В контрольной группе к 21-м суткам лечения соответствующие цифры составили $48,0 \pm 3,1$ и $42,0 \pm 2,2$, а число правильных ответов увеличилось совсем незначительно и недостоверно с $11,5 \pm 1,2$ до $12,7 \pm 1,1$.

Таким образом, анализ результатов применения МИДОКАЛМа® у больных вертеброгенной патологией при клинко-неврологической и нейропсихиатрической оценке показал **существенное положительное влияние препарата на динамику болевого синдрома, симптомов натяжения, снятие синдрома тревожности, повышение умственной работоспособности**. Особенно заметно **значительное улучшение процессов бытовой адаптации** уже в ранние сроки лечения (к 7-м суткам), что может дать экономический эффект из-за уменьшения сроков временной утраты трудоспособности, сроков лечения и госпитализации, а также уменьшения процента инвалидизации больных с вертеброгенной патологией.

При неврологическом дефиците эффективным оказалось сочетание МИДОКАЛМа® с витаминами группы В и предпочтительным – более раннее назначение таблетированных форм. Во время лечения МИДОКАЛМом® у обследуемых больных возможных побочных эффектов (головной боли, тошноты, сонливости, слабости, повышенной раздражительности, артериальной гипотонии, ощущения легкого опьянения) не отмечалось.

ЭМГ- и ЭНМГ-показатели. На основании полученной динамики изменений максимальной амплитуды миопотенциалов на фоне лечения МИДОКАЛМом® можно говорить в основном об односторонних изменениях регистрируемых электромиографических характеристик.

В режиме «покоя» после однократной и курсовой терапии МИДОКАЛМом® отмечалось достоверное увеличение амплитуды миопотенциалов *m. biceps*: регистрировалась спонтанная низкоамплитудная дисритмическая активность с амплитудой до $32,0 \pm 2,9$ мкВ после курса лечения.

При тонических реакциях на фоне действия МИДОКАЛМа® отмечалось заметное увеличение биоэлектрической активности в виде регистрации электромиограммы преимущественно интерференционного типа с *m. biceps* и *m. thenar*. Амплитуда возрастала до $146,0 \pm 7,8$ мкВ с *m. biceps* после курса лечения (фоновые значения – $24,6 \pm 2,4$ мкВ), что косвенно свидетельствует об определенном повышении сегментарной рефлекторной активности на фоне, по-видимому, торможения полисинаптических рефлексов препаратом МИДОКАЛМ®.

При произвольных мышечных сокращениях на фоне лечения отмечалась преимущественная тенденция снижения амплитуд миопотенциалов во всех обследованных мышцах уже после однократного введения. Эти изменения особенно выражены в *m. biceps* ($65,5 \pm 10,8$ мкВ – фон, 282 ± 39 мкВ – однократное введение, 156 ± 27 мкВ – курс) и *m. thenar* (750 ± 110 мкВ, 364 ± 42 мкВ, 233 ± 34 мкВ соответственно). На фоне лечения преимущественно регистрировался интерференционный тип электромиограммы (I тип по классификации Ю.С. Юсевич). В первую очередь следует отметить односторонность изменений показателей скоростей проведения импульса по афферентным и эфферентным волокнам исследуемых нервов верхних и нижних конечностей во всех случаях. Выявлялось увеличение скоростей проведения импульса на фоне однократного и курсового применения МИДОКАЛМа®,

особенно явно выраженное после однократного введения. Так, СПИ_{аф} по срединному правому нерву повысилась после однократного введения с $54,8 \pm 6,7$ до $73,3 \pm 9,0$ м/сек ($p < 0,01$), а СПИ_{эф} – с $49,9 \pm 2,1$ до $54,4 \pm 3,8$ м/сек ($p < 0,01$) (см. рис. 1). Это увеличение скоростей может быть обусловлено эффектами центрального миорелаксанта, которые связаны с торможением полисинаптических спинномозговых рефлексов. В результате этого создаются более благоприятные условия для проведения импульса по афферентным и эфферентным волокнам периферических нервов и полного проявления энергетического потенциала нейромоторного аппарата.

При анализе характеристик вызванных потенциалов мышцы (М-ответа) и нерва (ПД) во всех случаях отмечается укорочение их латентных периодов. Так, латентный период вызванных потенциалов с n. ulnaris dextra снижается после однократного введения с $3,6 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,1$ мс ($p < 0,01$) с дальнейшей стабилизацией в конце лечения на уровне $2,5 \pm 0,2$ мс. Эти изменения совпадают с отмеченным выше увеличением скоростей проведения импульсов по афферентным и эфферентным волокнам периферических нервов.

Установлено статистически достоверное увеличение амплитуды ПД срединного нерва с $35,8 \pm 4,1$ мкВ до $115,0 \pm 19,0$

мкВ (см. рис. 3). Возрастала амплитуда вызванного М-ответа с n. ulnaris, но больше с n. tibialis post. (с $1779,0 \pm 89,9$ до $4251,0 \pm 235,0$ и $3960,0 \pm 199,0$ мкВ, $p < 0,01$) (см. рис. 4).

Выявлено снижение порога и увеличение амплитуды Н-рефлекса на фоне резкого одновременного увеличения амплитуды максимального М-ответа. Это сопровождается достоверным снижением величины коэффициента отношения Н/М (мотосенсорного коэффициента, в %) с $50,9 \pm 3,1$ до $16,5 \pm 0,9$ справа и с $42,4 \pm 2,9$ до $20 \pm 1,8$ – слева.

Снижение коэффициента свидетельствует о диаметрально противоположных эффектах МИДОКАЛМа® при воздействии на сегментарный аппарат спинного мозга при купировании болевых синдромов по сравнению с его применением у больных с церебральным инсультом и гемипарезом, исследованным нами ранее. В случаях купирования болевого синдрома обнаруживается диссоциированное угнетение возбудимости сегментарных мотонейронов переднего рога спинного мозга. Можно предположить, что МИДОКАЛМ® помимо приоритетного подавления активности полисинаптических рефлексов на уровне каудального отдела ретикулярной формации ствола мозга и угнетения активности вставочных нейронов вследствие центральной миорелаксации, оказывает определенное влияние и на

Рис. 1

Динамика скорости проведения импульса по афферентным и эфферентным волокнам n. medianus под воздействием МИДОКАЛМа®

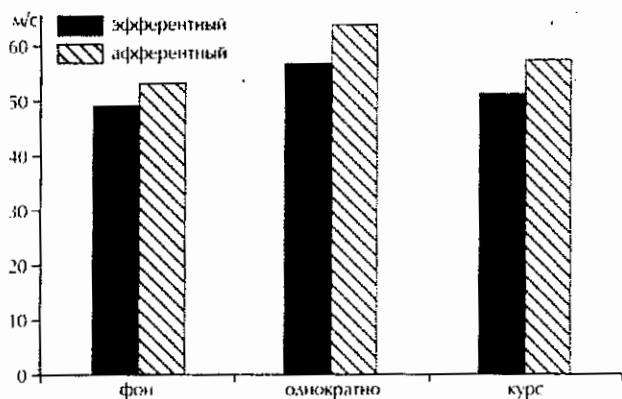


Рис. 3

Динамика потенциала действия n. medianus после однократного введения и курса лечения МИДОКАЛМом®

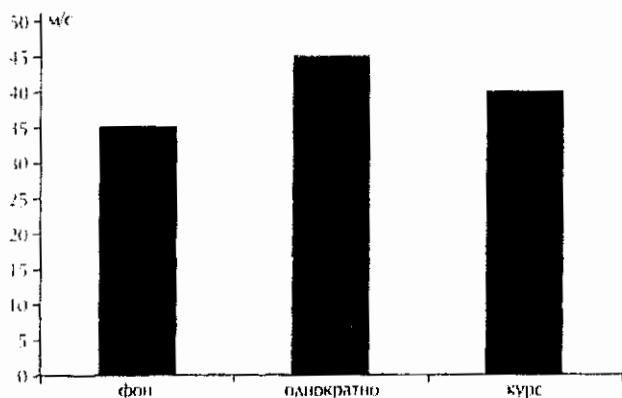


Рис. 2

Изменения скорости проведения импульса по эфферентным волокнам n. tibialis под воздействием МИДОКАЛМа®

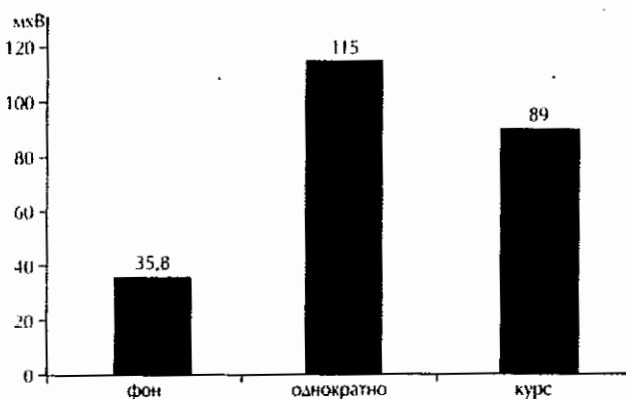
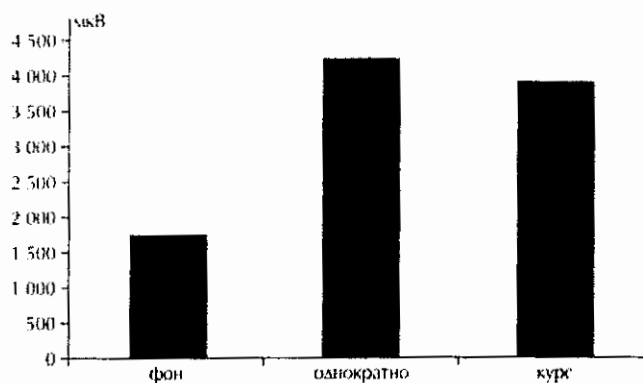


Рис. 4

Динамика М-ответа под воздействием МИДОКАЛМа® при стимуляции n. tibialis



моносинаптический Н-рефлекс. Таким образом, МИДОКАЛМ® (толперизон), как центральный миорелаксант, реализует свои эффекты при купировании болевых синдромов вертеброгенного происхождения следующими путями:

- торможением спинномозговых как полисинаптических, так и моносинаптических рефлексов, что подтверждено электромиографическими и электронейрографическими исследованиями;
- способностью разрывать патологическую рефлекторную дугу и «порочный круг», возникающий при хронической боли. МИДОКАЛМ® уменьшает мышечный тонус поперечно-полосатой скелетной мускулатуры, за счет релаксации купирует или уменьшает боль;
- мембраностабилизирующим действием, что приводит к местноанестезирующему эффекту (лидокаиноподобная активность), который усиливается при применении парентеральной формы препарата (внутримышечные инъекции) за счет наличия в составе инъекционной формы 100 мг толперизона и 2,5 мг лидокаина в 1 мл раствора;
- улучшением кровоснабжения в спазмированных, ишемизированных мышцах при болевых синдромах. В результате вазодилатации и улучшения микроциркуляции снимаются отеки, устраняются кинины (брадикинин) и повышается порог болевой чувствительности.

ВЫВОДЫ

1. МИДОКАЛМ® уже после однократного введения у больных с вертеброгенной патологией оказывает существенное влияние на **болевые синдромы, симптомы натяжения**.
2. Отмечается значительное улучшение коэффициента **бытовой адаптации** уже в ранние сроки (на 7-й день) лечения, что может сократить сроки лечения, временной нетрудоспособности и госпитализации больных.
3. МИДОКАЛМ® оказывает благоприятное влияние на **синдромы тревожности и умственной работоспособности** больных.
4. В режиме «покоя» после однократного применения и курсовой терапии отмечается достоверное увеличение **амплитуды миопотенциалов**; регистрируется спонтанная низкоамплитудная дисритмическая активность.

5. При анализе характеристик вызванных потенциалов мышцы (**М-ответа**) и нерва (**ПД**), во всех случаях отмечается **укорочение их латентных периодов**.

6. **Скорости проведения импульсов по афферентным и эфферентным волокнам** всех исследуемых периферических нервов верхних и нижних конечностей возрастают.

7. Выявлено снижение порога и **увеличение амплитуды Н-рефлекса** на фоне резкого одновременного **увеличения амплитуды максимального М-ответа**. Это сопровождается достоверным снижением величины коэффициента **отношения Н/М** (мотосенсорного коэффициента).

8. При преобладании **рефлекторного синдрома** лечение необходимо начинать с в/м введения МИДОКАЛМа® (до 7 дней); у больных с **компрессионно-корешковым синдромом** при превалировании симптомов выпадения необходимо подходить к режиму дозирования и форме приема дифференцированно и комплексно (в сочетании с витаминотерапией).

9. Клинико-неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование, ЭМГ- и ЭНМГ-исследования свидетельствуют о необходимости **трехнедельного курса МИДОКАЛМа®** для эффективного купирования острого вертеброгенного болевого синдрома.

10. При трехнедельном курсе лечения МИДОКАЛМом® у больных со спондилогенным болевым синдромом **побочных эффектов не выявлено**.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г.Н. Структурно-функциональные характеристики двигательных нарушений при заболеваниях нервной и нервно-мышечной систем: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1985.
2. Болевые синдромы в неврологической клинике / Под ред. А.М. Вейна. – М., 1999.
3. Диспансеризация и лечение больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями: Мет. рекомендации / Сост. Л.О. Бадалян, Г.Н. Авакян и др. – М., 1988.
4. Смирнов А.Ю., Штульман Д.Р. и др. Поясничный стеноз // Невролог, журн. – 1998. – № 4. – С. 27-35.
5. Хинтон Р. Боль в спине // Неврология / Под ред. М. Самуэльса. – 1997. – С. 121-133.
6. Юсевич Ю.С. Очерки по клинической электромиографии. – М., 1972.
7. Adams R.D., Victor M., Ropper A.H. Pain in the back, neck and extremities // Principles of Neurology. -1997. -Part 2.-Vol. 11.-P. 194-225.

МИКОСИСТ® – ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ МИКОЗОВ

А.Ш. Ваисова¹, Н.Ш. Мусаева²

¹ профессор, д.м.н., заведующий кафедрой кожных и венерических болезней II-ого Ташкентского ГМИ

² ассистент кафедры

The article recounts the possibilities of the application of MIKOSIST, a broad-spectrum effective fungicide manufactured by Gegeon Richter JSC for the treatment of dermatomycosis, onychomycosis and candidosis.

Key words: mikosist, mycosis

Publicația relatează despre posibilitățile de folosire a fungicidului eficient cu un spectru larg de activitate, produs de compania Gegeon Richter – preparatului MIKOSIST® - pentru tratarea dermatomicozelor, onihomicozelor și candidozelor.

Cuvinte-cheie: mikosist, micosa

Микозы остаются одной из важнейших проблем не только дерматологии. Урогенитальный кандидоз – наиболее частая причина обращения женщин в акушерско-гинекологические и кожно-венерологические учреждения. Так, по данным зарубежных авторов, около 75% женщин в течение жизни имеют минимум один эпизод урогенитального кандидоза и у 40% из них заболевание рецидивирует [4,5].

Нередко выступая в качестве «второй болезни», микозы в свою очередь создают благоприятную среду для последующего развития лекарственной непереносимости, аллергодерматозов, бактериальных осложнений, которые у больных с грибковыми поражениями кожи встречаются в 3-4 раза чаще, чем в среднем по популяции [3].

Множество факторов способствуют росту микотической инфекции: это и контакт с патогенными микроорганизмами в плавательных бассейнах, саунах и водоемах, и ношение тесной и воздухопроницаемой обуви, и частое применение антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков, эстрогенгестагенных препаратов, и сахарный диабет, и ВИЧ-инфекция [1].

Спектр возбудителей дерматомикозов весьма разнообразен и изменчив. В настоящее время важное значение в этиологии дерматомикозов приобретают плесневые и дрожжеподобные грибы, а также смешанная грибковая инфекция.

Проблема повышения эффективности лечения грибковой инфекции обуславливает необходимость поиска новых противогрибковых препаратов, эффективных в отношении возбудителя и безопасных для больного, экономически выгодных и удобных для применения, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Наиболее эффективной в настоящее время признана системная терапия микозов, при которой противогрибковые препараты принимают внутрь [2,4].

Одним из современных антифунгальных средств является Микосист® (флуконазол). Препарат выпускается в капсулах, содержащих по 50, 100 и 150 мг флуконазола и поставляемых в блистерных упаковках по 7, 28, 1 и 2 капсулы, и во флаконах, содержащих по 2 мг флуконазола в 1 мл инфузного раствора.

В основе действия флуконазола лежит специфическое торможение биосинтеза эргостерола, необходимого для построения клеточной мембраны гриба, путем воздействия на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома Р-450.

МИКОСИСТТ является эффективным фунгицидом широкого спектра действия. Он активен в отношении системных инфекций, вызванных грибами рода *Candida* и *Cryptococcus neoformans*, эффективен при поражениях, вызванных возбудителями *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, а также при инфекциях, вызванных грибами рода *Microsporium* и *Trichophyton*. Флуконазол проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому успешно применяется при инфекциях ЦНС.

Фармакокинетика МИКОСИСТАТ при оральном и внутривенном введении одинакова.

Максимальная концентрация в плазме после перорального приема достигается через 12 часов; период полувыведения составляет около 30 часов. Одновременный прием пищи не влияет на всасываемость. К 4-5-му дню лечения (при приеме 1 раз в сутки) достигается 90-процентный уровень равновесной концентрации. Введение в первый день лечения «ударной» дозы, в два раза превышающей обычную суточную, позволяет достичь уровня, соответствующего 90-процентный равновесной концентрации, ко второму дню.

Связь с белками плазмы составляет 11-12%. При лечении МИКОСИСТОМТ менингитов, вызванных грибами, уровень флуконазола в ликворе достигает примерно 80% от его уровня в плазме.

Флуконазол накапливается в роговом слое кожи. При приеме МИКОСИСТАТ в дозе 150 мг один раз в сутки концентрация флуконазола через 12 дней лечения составляет 73 мкг/ч, через 7 дней после лечения – 5,8 мкг/ч.

Концентрация флуконазола в ногтях после 4 месяцев применения МИКОСИСТАТ в дозе 150 мг один раз в неделю составляет 4,1 мкг/ч в здоровых и 1,8 мкг/ч в пораженных ногтях. Через 6 месяцев после окончания терапии флуконазол по-прежнему определяется в ногтях.

Выделение происходит через почки (80% выделяется в неизменном виде, 11% – в виде метаболитов).

Благодаря длительному периоду полувыведения флуконазола из плазмы возможно однократное применение препарата при вагинальном кандидозе. Флуконазол не изменяет концентрацию тестостерона в крови у мужчин и стероидов у женщин детородного возраста при приеме препарата по 50 мг в сутки.

МИКОСИСТТ отличается хорошей переносимостью и почти полным отсутствием противопоказаний. Препарат противопоказан только пациентам с гиперчувствитель-

ностью к нему или его составным частям, беременным женщинам, за исключением лечения системных микозов; не назначается в период лактации, так как концентрация препарата в молоке соответствует таковой в плазме. У пациентов с циррозом печени и/или с нарушением функции почек препарат применяют под контролем уровня флуконазола в плазме, при необходимости дозу препарата корректируют.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме МИКОСИСТА® с циклоспорином, дигоксином, антикоагулянтами, блокаторами кальциевых каналов типа дигидропирина, хинидином, винкристином, так как флуконазол подавляет метаболизм указанных препаратов, тем самым вызывая увеличение и/или пролонгирование их эффекта, включая побочные реакции.

МИКОСИСТ® применяют у пациентов различных возрастных групп при дерматофитиях, разноцветном лишае, онихомикозах, кандидозах, бластомикозах, споротрихозах, кокцидиомикозах, параккокцидиомикозах, гистоплазмозах, при грибковых инфекциях на фоне ВИЧ-инфекции. Лечебная доза препарата зависит от характера и тяжести инфекции. Терапию продолжают до появления клинико-микологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам. Острый вагинальный кандидоз обычно излечивается разовой дозой (150 мг) препарата. При хронических, часто рецидивирующих влагалищных кандидозах курс лечения повторяют: 150 мг в месяц в течение 4-12 месяцев. При кандидозном баланите назначают однократный прием в дозе 150 мг внутрь.

При кандидемиях, диссеминированных и других инвазивных кандидозах обычно препарат назначают в дозе 400 мг в первый день, затем 200 мг в день. Длительность лечения зависит от состояния больного.

При орофарингеальных кандидозах суточная доза препарата составляет 50-100 мг в течение 7-14 дней.

При атрофическом кандидозе полости рта МИКОСИСТ® назначают по 50 мг в день в течение 14 дней при одновременной местной антисептической терапии.

При микозах стоп, туловища, голеней, вызванных дерматофитами, и кандидозах кожи эффективна доза 150 мг один раз в неделю или 50 мг в день в течение 2-4 недель. Лечение микозов стоп проводят в течение 6 недель.

При отрубевидном лишае доза препарата составляет 50 мг в день в течение 2-4 недель.

При онихомикозах рекомендуемая доза препарата 150 мг один раз в неделю до полного замещения, зараженного ногтя.

Нами изучена клиническая эффективность МИКОСИСТА® в комплексном лечении больных дермато-микозами.

Под наблюдением находились 30 больных в возрасте от 6 до 45 лет с давностью заболевания от 2 недель до 1 месяца при трихофитии и от 1 года до 8 лет при микозах стоп.

По клиническим формам трихофитии распределение больных было следующим: инфильтративно-нагноительная форма была диагностирована у 15 пациентов, инфильтративная – у 6, поверхностно-пятнистая – у 4 пациентов. Микоз стоп диагностирован у 10 больных, из них у 3 отмечалось поражение ногтей пластинок стоп (онихомикоз), у 5 – сквамозная форма, у 2 – интертригинозная форма.

У всех больных клинический диагноз был подтвержден микроскопически.

При культуральном исследовании возбудитель трихофитии выделен у 20 больных, в 16 случаях высеян *Trichophyton faviforme*, в 4 – *Trichophyton mentagraphytes var. gypseum*. микоз стоп (10 случаев) был обусловлен *Trichophyton rubrum*.

Больным с трихофитиями и микозами стоп МИКОСИСТ® назначали в дозе 150 мг один раз в неделю. Лечение больные переносили хорошо, побочных эффектов и осложнений не отмечалось. В лабораторных анализах крови и общих анализах мочи изменений не выявлено.

Критериями клинической эффективности служили сроки микологической негативации и полное разрешение клинических проявлений заболевания. У больных трихофитией гладкой кожи под контрольным микроскопическим анализе грибы не были обнаружены уже на 10-15-й день лечения. У больных с поражением волосистой части головы исчезновение возбудителя наступало на 20-25-й день. У больных микозами стоп без поражения ногтей пластинок полное клиническое и микологическое выздоровление наступало через 15 дней лечения.

Больных считали излеченными при полном разрешении клинических проявлений заболевания и при отрицательных результатах исследований на грибы (трехкратно с промежутками в 5 дней).

Таким образом, наблюдения показали, что МИКОСИСТ® является эффективным и безопасным препаратом широкого спектра действия для лечения дермато-микозов, онихомикозов и кандидозов. Препарат хорошо переносится пациентами, удобен в применении. Профилактическое назначение препарата предупреждает развитие рецидивов микотической инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева Т.Н., Гуморальный иммунный ответ при кандидозе: Автореферат дис. доктора мед. наук. – СПб., 1993. – С.31.
2. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Системная терапия микозов // Новый мед. Журнал. – 1997. – № 2. – С.25-28.
3. Drake L.A. Quality of life: Rationale for treatment. At the 5-th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology. – Lisbon, 1996. – P. 18-19.
4. Fong I/W/ The rectal carriage of yeast in patients with vaginal candidiasis // Clin. Invest. Med. – 1994. – Vol. 17. № 5. – P. 426-431.
5. Reef S.E., Lewin W.C., Mc.Neil M.M. et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 20. № 1. – P.80-90.

МИКОСИСТ® В ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У ЖЕНЩИН

Г.А. Исмаилова¹, Р.А. Капкаев²

¹ д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней Первого Ташкентского государственного медицинского института,

² д.м.н., профессор кафедры, заслуженный деятель науки Республики Узбекистан

The article cites the results of an efficacy evaluation of the clinical drug MIKOSIST (fluconazol) and describes its influence over organism immune response of patients with urogenital candidosis.

Key words: mikosist, candidosis

În publicație sunt citate rezultatele evaluării eficacității clinice a preparatului MIKOSIST® (fluconazol) și a influenței lui asupra reacției imunologice a organismului pacientelor cu candidoză urogenitală.

Cuvinte-cheie: mikosist, candidoza

Урогенитальный кандидоз (УГК) вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida* и является одним из наиболее распространенных заболеваний у женщин. В 85-90% случаев возбудителями кандидозных поражений мочеполового тракта у пациенток являются грибы *C.albicans*. По данным I.D.Sobel [3], 75% женщин в течение жизни имеют хотя бы один, а 40-45% – два и более эпизодов кандидоза мочеполовых органов.

В настоящее время отмечается тенденция роста, как частоты возникновения, так и рецидивов УГК, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности этиотропного лечения, о снижении чувствительности дрожжеподобных грибов к антимикотическим препаратам [1].

В число препаратов первого ряда при лечении кандидозной инфекции входит флуконазол, характеризующийся высокой биодоступностью (94%), длительным периодом полувыведения из плазмы (около 33 часов) [2], что позволяет назначить его в однократной дозе (150 мг).

Известно, что успешность терапии УГК зависит от оптимального выбора антимикотика, который должен быть эффективным и в то же время не должен оказывать угнетающего воздействия на иммунный ответ организма пациента.

Целью настоящей работы явилась оценка клинической эффективности препарата МИКОСИСТТ (флуконазол) и его влияния на иммунологическую реактивность организма пациенток с урогенитальным кандидозом.

Проведено наблюдение 42 женщин в возрасте от 18 до 47 лет, обратившихся с жалобами на вагинальные выделения и зуд в области наружных половых органов. Диагноз УГК устанавливали на основании клинической картины заболевания и микроскопии мазков (из уретры, цервикального канала и влагалища), в которых было обнаружено большое количество элементов гриба рода *Candida* с преобладанием вегетирующих форм. У всех пациенток диагноз был подтвержден культурально, т.е. при посеве вагинального отделяемого был обнаружен рост дрожжеподобных грибов. При обследовании у всех пациенток были исключены инфекции, передаваемые половым путем (ВИЧ-инфекция, сифилис, гонорея, трихомониаз, уреаплазмоз).

Проводили определение Т-лимфоцитов (Jondal M.et al, 1972), субпопуляции Т-лимфоцитов (Moretta L., Coo-

per D., 1980), В-лимфоцитов (Кудрявцева Е.П., 1983). Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови определяли по числу фагоцитов, поглотивших частички латекса.

При остром УГК (первичный эпизод) МИКОСИСТ® (флуконазол) назначили в дозе 150 мг внутрь однократно (первая группа – 12 женщин); при редких (1 раз в 1-2 года) рецидивах УГК – 3 однократные пероральные дозы препарата по 150 мг с интервалом в 72 часа (вторая группа – 19 женщин); при более чем 3-4 рецидивах в год – 100 мг препарата 2 раза в неделю в течение 10-14 недель (третья группа – 11 женщин). Длительность наблюдения составила 4 месяца.

Диагноз УГК был поставлен впервые у 12 (28,6%) пациенток. У 30 (71,4%) женщин наблюдали обострение хронического УГК, которым пациентки страдали от 1 года до 8 лет. При этом у 11 их них рецидивы болезни возникали более 3-4 раза в год, у 19 – 1 раз в 1-2 года. Факторами риска развития УГК у 2 пациенток с первичным эпизодом явилось применение антибиотиков по поводу заболеваний ЛОР-органов, у 3 – использование местных контрацептивных средств, у 2 наличие экстрагенитальной грибковой патологии, у 1 – смена полового партнера; у 4 женщин не удалось выявить провоцирующие факторы. У пациенток с хроническим УГК диагностированы различные заболевания мочеполового тракта: сальпингофорит (4 случая), цистит (4 случая), эндометриоз (2 случая), дисфункция яичников (3 случая), эрозия шейки матки (3 случая), а также сопутствующая соматическая патология: пиелонефрит (2 случая), холецистит (2 случая), железодефицитная анемия (4 случая), хронический бронхит (2 случая), гипотиреоз (1 случай), фурункулез (1 случай). У этих пациенток рецидивы УГК возникали после приема антибиотиков, гормональных контрацептивов, после гинекологических вмешательств и др. ранее во время обострения больные применяли различные системные и местные противогрибковые средства: нистатин, клотримазол, миконазол, кетоконазол.

При микроскопическом и культуральном исследовании у всех женщин обнаружены грибы *C.albicans*. комплексное обследование выявило у 6 пациенток наряду с дрожжеподобными грибами *C.trachomatis* (2 случая), *G.vaginalis* (4 случая).

Во всех наблюдаемых случаях поражение урогенитального тракта сопровождалось зудом, жжением, выделениями из влагалища, реже – дизурическими явлениями. Большинство женщин предъявляли жалобы на зуд в области вульвы, больших и малых половых губ, который усиливается до и после менструации. Вагинальные выделения чаще были творожистые, хлопьевидные, мажеподобные, реже – белые сливкообразные и скудные прозрачные в виде слизи. При влагалищном обследовании выявлялись различной степени выраженности гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы и влагалища, а также налет серо-белого цвета небольших размеров в виде крошковатой пленки.

Эффективность терапии МИКОСИСТом® оценивали по динамике клинико-микробиологических показателей через 7-12 дней после завершения лечения. Исчезновение клинических симптомов заболевания оценивали как клиническое выздоровление, значительное ослабление субъективных и объективных признаков болезни – как улучшение, сохранение или усугубление симптомов – как отсутствие эффекта. Микологическое излечение констатировали при отсутствии роста гриба после лечения, появления грибов в посеве считали отсутствием эффекта. МИКОСИСТ® назначили согласно приведенным выше схемам. Двум женщинам с вульвовагинальным кандидозом, сочетанным с урогенитальным хламидиозом, назначили доксицилин (в курсовой дозе 2 г), 4 пациенткам с бактериальным вагинозом – метронидазол (в курсовой дозе 7 г) одновременно с лечением УГК.

Результаты обследования после завершения лечения показали, что у 10 из 12 пациенток первой группы наступило клиническое выздоровление, у 1 – улучшение, у 1 пациентки в посеве обнаружены грибы *Candida*; в 1 случае отмечен клинико-микробиологический рецидив через 4 месяца после лечения.

У 15 из 19 пациенток второй группы наступило клиническое выздоровление, у 2 улучшение; в 2 случаях отмечен клинико-микробиологический рецидив через 3,5 и 4 месяца после лечения.

У 5 из 11 пациенток третьей группы наступило клиническое выздоровление, у 3 – значительное улучшение, у 1 – сохранились незначительные вагинальные выделения; в 2 случаях отмечен клинико-микробиологический рецидив через 2 месяца после лечения.

Таким образом, эффективность препарата МИКОСИСТ® при лечении первичного эпизода УГК составила 91,6%, при лечении хронического УГК с редкими обострениями – 89,4%, при лечении рецидивирующего УГК (более 3-4 раз в год) – 72,7%. Следует отметить, что в 2 случаях сочетания УГК с бактериальным вагинозом одновременное применение МИКОСИСТА® и метронидазола дало 100% клинический эффект. Ни в одном случае применения МИКОСИСТА® не отмечено каких-либо побочных эффектов или осложнений.

Изучение некоторых параметров иммунной системы выявило Т-клеточную иммунологическую недостаточность, выраженность которой зависела от давности и частоты рецидивирования УГК. При этом степень выраженности иммунодефицита определяли по показателю глубины иммунодефицита (ГИД): если относительные значения Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров у практически здоровых лиц (контроль) принять за 100%, тогда относительно этого контроля величина разности процентных значений будет определять ГИД. Так, общее число Т-лимфоцитов у здоровых женщин в контроле составляло $63,0 \pm 1,1\%$, у пациенток первой группы –

$49,0 \pm 1,8\%$. По пулу Т-лимфоцитов ГИД составила 22,3% относительно контроля. После курса лечения МИКОСИСТом® величина ГИД по Т-клеткам уменьшалась в 1,7, 1,5 и 1,3 раза в первой, второй и третьей группах соответственно. По пулу Т-хелперов ГИД также зависела от тяжести течения УГК. Так, исходные значения ГИД составляли 23,4, 32,7 и 39,1% в первой, второй и третьей группах соответственно. После лечения МИКОСИСТом® величина ГИД уменьшилась соответственно в 1,9, 1,3 и 1,2 раза относительно исходных показателей в первой, второй и третьей группах соответственно.

Показатели неспецифической реактивности женщин служила величина фагоцитарной активности нейтрофилов или процент активных нейтрофилов. В контроле этот показатель составлял $59,0 \pm 2,1\%$ у всех женщин с УГК неспецифические факторы защиты организма были подавлены. Об этом свидетельствовали исходные значения процента фагоцитоза в периферической крови женщин (у пациенток первой группы – $46,0 \pm 0,9\%$, у пациенток второй группы – $40,0 \pm 2,3\%$, у пациенток третьей группы – $35,0 \pm 1,0\%$). После лечения МИКОСИСТом® у пациенток всех анализируемых групп отмечено повышение величины этого показателя, но в недостоверных пределах (первая группа – $48,0 \pm 2,5\%$, вторая группа – $43,0 \pm 3,5\%$; третья группа – $37,0 \pm 2,4\%$).

Таким образом, для пациенток с УГК было характерно снижение общей иммунологической реактивности, вторичная иммунная недостаточность преимущественно Т-клеточного типа и несостоятельность неспецифического иммунитета. Лечение препаратом МИКОСИСТ® без иммуномодулирующей терапии способствовали положительной динамике изучаемых показателей. У всех пациенток после лечения иммунная недостаточность сохранялась, но была менее выраженной, чем до лечения. Другие параметры иммунной системы также не угнетались. Полученные данные свидетельствуют о том, что МИКОСИСТ® не подавляет активности иммунокомпетентных клеток у пациенток с УГК даже при длительном применении. Положительная динамика иммунологических параметров у пациенток наблюдаемых групп, возможно, обусловлена санацией организма в результате противогрибковой терапии и усилением иммунных механизмов защиты.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- МИКОСИСТ® обладает высокой эффективностью при лечении урогенитального кандидоза у женщин.
- МИКОСИСТ® хорошо переносится пациентами, не вызывает побочных эффектов и осложнений.
- МИКОСИСТ® не оказывает негативного воздействия на иммунологическую реактивность организма женщин с УГК даже при длительном применении.
- МИКОСИСТ® может быть рекомендован для широкого практического применения как препарата выбора для лечения острого и рецидивирующего УГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А., Миронова Т.Г. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза // Вест.Росс. ассоц. акуш.-гинекол. – 2000. – №1. – С.106-109.
2. Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y. et.al. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis // Chemotherapy. – 1998. – Vol.44, №5. – P.364-368.
3. Sobel J.D., Vulvovaginitis. When *Candida* becomes a problem // Dermatol. Clin. – 1998. – Vol.16. – P. 762-768.

ПРИМЕНЕНИЕ МИКОСИСТАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРИХОФИТИИ И МИКРОСПОРИИ

О.И. Касымов¹, М.Н. Максудова², М.Д. Нуралиев²

1 д.м.н., профессора, заведующий кафедрой дерматовенерологии Таджикского института последипломной подготовки медицинских кадров,

2 соискатели кафедры, врачи Республиканского клинического центра кожно-венерических болезней

The article familiarizes the readers with the results of azole antimycosis MIKOSIST treatment for patients with zooanthroposis microsporia and superficial trichophytia diseases.

Key words: mikosist, trichophytia

Materialele ne familiarizează cu rezultatele folosirii antimicoticului azonal MIKOSIST® la tratarea bolnavilor de microsporie zooantroponoză și trihofitiei superficiale.

Cuvinte-cheie: mikosist, trihofitia

Материал знакомит с результатами применения азольного антимикотика МИКОСИСТТ при лечении больных зооантропонозной микроспорией и поверхностной трихофитией.

На кафедре дерматовенерологии Таджикского института последипломной подготовки медицинских кадров в 1999 г. изучалась эффективность системного азольного антимикотика МИКОСИСТАТ (флуконазола) при лечении больных зооантропонозной микроспорией и поверхностной трихофитией.

МИКОСИСТ® относится к группе бис-триазолов, выпускается в капсулах по 50, 100 и 150 мг. Препарат вызывает специфическое торможение биосинтеза эргостерола, необходимого для построения клеточной мембраны грибов. Флуконазол рекомендуют применять в основном в лечении системных кандидозов, дерматомикозов туловища, стоп и глубоких микозов, при которых показана его высокая эффективность [1-3]. При этом отмечают, что препарат, обладая по сравнению с другими системными противогрибковыми средствами значительно меньшей токсичностью, хорошо переносится подавляющим большинством больных. В последние годы флуконазол все шире применяют при лечении больных дерматомикозами с поражением длинных или Пушковых волос. Однако этот вопрос еще не получил окончательного решения, так как до сих пор не определены оптимальные суточные дозы флуконазола и продолжительность лечения.

Под нашим наблюдением находились 48 больных (30 мальчиков, 18 девочек) в возрасте от 5 до 14 лет. У 28 больных (18 мальчиков, 10 девочек) отмечалось поражение только волосистой части головы, у 20 (12 мальчиков, 8 девочек) – волосистой части головы и гладкой кожи. В возрасте от 5 до 9 лет было 23 больных (14 мальчиков, 9 девочек), от 10 до 14 лет – 25 (16 мальчиков, 9 девочек). У 22 больных (13 мальчиков, 9 девочек) была диагностирована поверхностная трихофития, у 26 (17 мальчиков, 9 девочек) – микроспория. Длительность заболевания – от 2 недель до 7 месяцев. Диагноз грибковых заболеваний подтверждается микроскопически, культурально, а микроскопия – дополнительно зеленым свечением пора-

женных длинных волос волосистой части головы и Пушковых волос тела в лучах лампы Вуда. Из 22 детей с трихофитией причинной заболеваемости у 17 был *Trichophyton violaceum*, и 5 – *Trichophyton tonsurans*. У всех 26 больных микроспорией был высеян *Microsporum canis*.

МИКОСИСТ® детям массой до 25 кг назначили однократно в суточной дозе 50 мг ежедневно, а при массе 24 до 40 кг – 100 мг в сутки ежедневно. Длительность курса лечения – не менее 2 недель. Одновременно с применением МИКОСИСТА® проводили местную терапию 2-5% настойкой йода и 10-20% серной мазью, а также бритье волосистой части головы 1 раз в неделю.

Лечение все больные переносили хорошо. Только у 2 больных в первые дни терапии отмечалась аллергическая сыпь, которая быстро прошла после назначения антигистаминного препарата. Лечение было эффективным у всех больных. Микроскопические анализы на грибы волос с очагов поражения проводили через день, начиная с 8-го дня лечения. У 12 больных (7 – трихофитией, 5 – микроспорией) с 8-го дня терапии анализы на грибы начали давать отрицательные результаты, у 13 больных (7 – микроспорией, 6 – трихофитией) – с 10-го дня, у 15 (5 – трихофитией, 10 – микроспорией) – с 12-го дня, у 3 (1 – трихофитией, 2 – микроспорией) – с 14-го дня, у 3 (1 – микроспорией, 2 – трихофитией) – с 16-го дня, у 2 (1 – микроспорией, 1 – трихофитией) – с 18-го дня терапии. Лечение всем больным после первого отрицательного результата анализа на грибы продолжали до 3 отрицательных анализов, которые проводили каждые 3 дня. После 3 отрицательных анализов лечения прекращали. Таким образом, у 12 больных продолжительность лечения составляла 14 дней, у 13 – 16, у 15 – 18, у 3 – 20, у 3 – 22 и у 2 – 24 дня.

В процессе лечения воспалительные явления и шелушение кожи у 10 больных начали уменьшаться с 7-8 дня терапии, у 13 – с 9-10-го, у 15 – с 11-12-го, у 4 – с 13-14-го, у 6 – с 15-16-го дня. У всех больных кожа в очагах поражения полностью нормализовалась за 3-5 дней до окончания лечения.

Практические исследования (общие анализы крови, мочи, кала, биохимические анализы крови – общий белок,

билирубин, глюкоза, АсТ, АлТ, ШФ, креатинин) до и после лечения были в пределах нормальных величин. Осложнений терапии не было отмечено ни у одного пациента. После лечения и при повторном шестикратном исследовании на грибы в течение 3 месяцев получен отрицательный результат у всех больных.

Таким образом, наши исследования показали, что МИКОСИСТТ высокоэффективен при лечении трихофитии и микроспории, сокращен сроки лечения и у подавляющего большинства больных не оказывает побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kujath P., Lereh K., Kochrindorfer P., Boss C. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B in surgical with systematic mycoses // Infection. – 1993. – Vol. 21. – P. 376-382.
2. Menichetti F., Del Favero A., Martino P. et al. Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 120. – P. 913-918.
3. Nolla-Salas J. Treatment of candidemia in critically ill surgical patients with intravenous fluconazole // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 14. – P. 952-954.

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГЕЛЯ КУРИОЗИН® И СИСТЕМНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ ОБЫКНОВЕННЫХ УГРЯХ

В.П.Адаскевич, М.А.Катина

Витебский государственный медицинский университет, кожно-венерологический диспансер
Витебской области

The article describes the clinical efficiency results of the combined therapies of KURIOSIN gel and systematic antibiotics for the treatment of patients with serious acne diseases.

Key words: kuriozin, acne

În articol se descriu rezultatele eficacității clinice a terapiei combinate a gelului KURIOSIN® local și a antibioticelor sistemice la tratarea bolnavilor cu acnee vulgară.

Cuvinte-cheie: kuriozin, acnee

Обыкновенные угри (acne vulgaris) являются распространенным кожным заболеванием. Типичный возраст начала заболевания – это ранний пубертатный период, однако у 8% пациентов возраст начала заболевания приходится на 20-30 лет [2,3]. Это заболевание характеризуется появлением различных патологических элементов (комедонов, папул, пустул, кист и др.) и часто сопровождаются формированием обезображивающих рубцов и вторичных изменений пигментации кожи. В патогенезе обыкновенных угрей имеют значение генетические факторы, дисгормональные нарушения, заболевания желудочно-кишечного тракта [1, 3]. В настоящее время изучается роль патологии желудочно-кишечного тракта, связанной с инфицированием слизистой антральной части и тела желудка бактериями *Helicobacter pylori* [3].

В патологический процесс при этом заболевании вовлекается сальнофолликулярный аппарат, что проявляется в усилении продукции кожного сала и развитии фолликулярного гиперкератоза, с последующей колонизацией *Propionibacterium acne* и воспалительной реакцией [3]. В патогенезе угревой болезни доминантным фактором является гиперчувствительность себоцитов и протоковых кератиноцитов к андрогенам и его метаболитам [1, 2]. Эти гормоны непосредственно вызывают изменение количественного и качественного состава кожного сала, повышенную пролиферацию кератиноцитов, нарушение процессов десквамации в протоках, что ведет к закупорке устьев фолликулов и создает благоприятную анаэробную среду для

роста и размножения штаммов условно-патогенных микроорганизмов *Propionibacterium acne* (P. acne) [3]. Кроме того, антигены P. acne вызывают циркуляцию антител с последующим развитием иммунного воспаления [1].

Целью данной работы явилось изучение клинической эффективности комбинированной терапии (местно гель КУРИОЗИН®, системные антибиотики) у больных с тяжелыми формами течения угревой болезни. Диагностическое обследование пациентов включало данные анамнеза, клиническую оценку тяжести заболевания, лабораторно-диагностические исследования (гормональное исследование, УЗИ органов малого таза, иммунограмма, посев содержимого пустул с определением чувствительности к антибиотикам, биопсия кожи).

Оценку степени тяжести проводили по системе градаций, предложенной Американской Академией дерматологии [2,3], которая заключается в подсчете всех патологических элементов области спины на площади 20 x 20 см или области лица на площади 5 x 5 см [3]. Относительно легкую форму диагностировали при наличии невоспалительных элементов (комедонов) и менее 10 папулопустулезных элементов; среднюю форму – при наличии папулопустулезных элементов в количестве более 10, но менее 30; тяжелую форму – при наличии папулопустулезных элементов более 30, но менее 40; очень тяжелую форму – при наличии папулопустулезных элементов более 40, а также конглобатных, кистозных и абсцедирующих угрей [1, 2]. Для данного наблюдения были отобраны

пациенты со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением заболевания.

Под нашим наблюдением находились 19 пациентов (7 женщин и 12 мужчин) с угревой болезнью. Возраст 7 пациентов – 15-20 лет, 11 пациентов – 21-25 лет, 1 пациентка – старше 25 лет. Сопутствующие кожные заболевания в виде себореи отмечались у 10 пациентов, хронической экземы – у 1, гирсутизма – у 1, атрофических полос – у 1, фолликулярного кератоза – у 1 пациента. У остальных больных сопутствующей кожной патологии отмечено не было. Сопутствующий активный гастрит в анамнезе был отмечен у 2 человек.

Длительность заболевания у 3 пациентов – до года, у 12 пациентов – от 1 до 5 лет. У 3 пациентов – от 6 до 10 лет, у 1 пациента – свыше 10 лет. Со среднетяжелым течением заболевания 11 пациентов, с тяжелым – 6 пациентов, с очень тяжелым – 2 пациента.

В анализируемых группах пациентов были представлены больные со следующими клинико-морфологическими формами заболевания: с папулопустулезной формой заболевания – 16 пациентов, с комедонической формой – 8, с абсцедирующими угрями – 4 пациента, с конглобатными угрями – 7 пациентов, с узловато-кистозными – 2 пациента. Осложненные формы в виде атрофических рубцов отмечены у 11 пациентов, индуративных рубцов – у 2 пациентов, эскориаций – у 2, дисхромий – у 18 пациентов; у 5 пациентов заболевание протекало без осложнений. Локализованное поражение кожи отмечено у 2 человек, распространенное – у 17 человек. У 2 человек высыпания располагались только на лице, у 2 – на лице и спине, у 10 – на лице, спине, груди, у 5 – на лице, груди, спине, верхних конечностях, у 1 пациента отмечены гетеротопические угри (ягодицы, нижние конечности).

Комбинированная терапия у данных пациентов заключалась в местной терапии гелем КУРИОЗИН® и системной терапии пероральными антибиотиками. Гель КУРИОЗИН® применяли 2 раза в сутки (утром и вечером) на протяжении всего курса антибиотикотерапии. После окончания антибиотикотерапии гель КУРИОЗИН® продолжали применять в качестве поддерживающей терапии 1 раз в сутки в течение еще 4-6 месяцев. Побочный эффект в виде ощущения жжения и зуда отмечался только у одной пациентки; перерыв в применении геля на 3 дня устранил указанные симптомы. Антибактериальные препараты назначали с учетом чувствительности к ним содержимого пустул. У большинства пациентов посев показал чувствительность или умеренную чувствительность к антибиотикам тетрациклинового ряда. Доксициклин применяли в течение 4 месяцев внутрь по 100 мг в сутки. Пациентам не рекомендовали загорать в связи с фотосенсибилизирующим действием доксициклина. Пациентам с устойчивостью к тетрациклину назначали эритромицин в дозе 1,0 г в сутки, по 500 мг 2 раза в сутки за полчаса до еды для обеспечения необходимой резорбции. Контроль эффективности лечения пациентов осуществляли ежемесячно.

Клиническую эффективность комбинированной терапии изучаемых групп больных со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением заболевания оценивали на основании динамики морфологических признаков

(уменьшение количества невоспалительных и воспалительных элементов), снижения степени тяжести, исчезновения патологических симптомов и субъективных ощущений. Улучшение состояния на 10% через 1 месяц лечения было отмечено у 10 (52,6%) пациентов; улучшение на 35-40% через 2 месяца – у 12 (63,2%) пациентов; улучшение на 50-60% через 3 месяца – у 14 (73,7%) пациентов. Полная ремиссия наблюдалась у 3 (15,8%) больных со среднетяжелыми и тяжелыми заболеваниями. Таким образом, положительный результат в наблюдаемых группах пациентов составил 89,5%.

Контрольная группа включала пациентов, получивших традиционные средства: аутогемотерапию по схеме; витаминотерапию (внутримышечные инъекции витаминов В₁, В₆ пероральный прием витамина А по 33 тыс. МЕ 1 раз в сутки 30 дней); подкожное введение экстракта алоэ по 1 мл № 15; местное применение спиртовых растворов, взбалтываемых взвесей с содержанием резорцина, серы, серы, талька; антибактериальные мази.

Эффект местного применения геля КУРИОЗИН® заключается в подавлении гиалуроновой кислотой активности ферментов, которые расщепляют жировой секрет сальных желез, в стимуляции митоза клеток кожи, улучшение ее питания, оказании выраженного противовоспалительного эффекта. Кроме того, гиалуроновая кислота регулирует количество коллагена, необходимо для заживления высыпаний, формируя, таким образом, косметические рубчики. Влияние цинка позволяет снизить количество выделяемого кожного сала, а при длительном применении снизить частоту и тяжесть рецидивов. Доксициклин (эритромицин) оказывал антибактериальный и противовоспалительный эффект (за счет уменьшения продукции хемотаксического фактора Р.аспе и миграции нейтрофилов).

ВЫВОДЫ

1. В ходе данного наблюдения клиническое выздоровление и значительное улучшение состояния отмечено у 83% пациентов со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением угревой болезни.
2. Гель КУРИОЗИН® является активным лечебным средством для наружной терапии угревой сыпи.
3. Гель КУРИОЗИН® хорошо переносится пациентами даже при длительном применении.
4. Рекомендуется комбинированное лечение больных угревой болезнью со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением, с применением в качестве местной терапии геля КУРИОЗИН® в сочетании с системным антибиотиком доксициклином (эритромицином).
5. Рекомендуется применять местно гель КУРИОЗИН® в качестве поддерживающей терапии в течение 4-6 месяцев после окончания курса антибиотикотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. Dermatologie und Venerologie. – 4. Auflage. – Berlin: Springer Verlag, 1995. – 5, 947-963.
2. Cunliffe W.J. Acne. – London: Martin Dunitz, 1989. – P.53.
3. Plewig G., Kligman A.M. Akne und Rosazea. – Berlin: Springer Verlag, 1994. – 5, 726.

ПРЕПАРАТ НОВИНЕТ И НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГОРМОНАЛЬНОГО И НЕГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА

Е. Г. Гуменюк

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Петрозаводского государственного университета

The article reflects on the results of the influence of NOVINET, a microdosimetric combined oral contraception, under some parameters of hormone and non-hormone homeostasis.

Key words: novinet, contraception

În publicație sunt prezentate rezultatele studierii influenței contraceptivului oral combinat microdozat Novinet® asupra unor parametri ai homeostazei hormonale și ne hormonale.

Cuvinte-cheie: novinet, contracepție

Появление комбинированных оральных контрацептивов (КОК) нового поколения с минимальным содержанием эстрогенного компонента и прогестагенами III поколения (дезогестрел, норгестимат, гестоден) привело к существенному уменьшению нежелательных эффектов при их применении за счет селективного воздействия на органы-мишени, что сделало КОК еще более безопасными и привлекательными для длительного применения. Применение КОК сопровождается рядом неконтрацептивных положительных эффектов, таких как уменьшение риска развития рака эндометрия и яичников, доброкачественных заболеваний молочных желез, эндометриоза, миомы матки, доброкачественных опухолей яичников, гиперандрогенных состояний кожи (акне, гирсутизм) [2, 5, 7, 21]. В литературе описан опыт лечения дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) в различные возрастные периоды при помощи КОК. Эффективность терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин с ДМК комбинированными контрацептивами достигала 76%, в том числе у женщин, страдающих очаговым аденоматозом [1, 3, 10, 12]. Применение КОК уменьшает риск развития незапланированной беременности и осложнений, связанных с ее прерыванием. У большинства женщин КОК осуществляют регуляцию менструального цикла, оказывают лечебное действие при меноррагии, дисменорее, предменструальном синдроме, овуляторных болях. Уменьшение менструальной кровопотери на фоне приема КОК способствует снижению частоты железодефицитной анемии [2, 6, 11, 17].

Отмечено положительное влияние КОК на плотность костной ткани. Во многих случаях лечебный эффект оральных контрацептивов прямо пропорционален длительности их применения [11, 12].

Незначительные побочные эффекты на фоне приема КОК при отсутствии консультирования плохо воспринимаются населением из-за длительно существующих мифов об оральной контрацепции (следовая реакция после опыта применения высокодозированных препаратов). Проведенные исследования свидетельствуют о том, что частота побочных эффектов в группах женщин, получающих КОК и плацебо, практически одинакова [13, 14, 22]. Выраженность и частота побочных эффектов зависят от дозы гормональных компонентов и, прежде всего,

эстрогенов. Побочные эффекты могут проявляться в виде тошноты, рвоты, головной боли, раздражительности, нагрубания молочных желез. Анаболические эффекты могут проявляться увеличением массы тела, особенно у женщин, предрасположенных к обменным нарушениям. Частота нежелательных эффектов при приеме КОК зависит не только от дозы гормонов и химической структуры препаратов, но и от индивидуального подбора препаратов с учетом возраста, данных анамнеза, противопоказаний, состояния соматического и гормонального статуса, характера сопутствующих заболеваний. Частота венозных тромбоэмболий в популяции достигает 1-2 на 10 000 женщин в год и увеличивается до 3-4 при длительном применении КОК. Однако эта ситуация меняется, так как женщины все чаще применяют препараты с минимальным содержанием эстрогенов [16, 18]. Многие авторы полагают, что на частоту возникновения осложнений со стороны свертывающей системы крови влияет не только доза стероидных компонентов, но и наличие в анамнезе таких факторов риска, как тромбофлебит, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, курение и др. [1, 8, 9, 15, 20].

В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии эстрогенов и гестагенов на углеводный обмен. При применении низкодозированных препаратов толерантность к глюкозе не изменяется [1, 14, 19]. Современные КОК могут применять женщины с сахарным диабетом I типа при отсутствии сосудистых осложнений и давности заболевания менее 20 лет под контролем врача [4].

Целью нашего наблюдения явилось изучение влияния микродозированного КОК НОВИНЕТ® на некоторые параметры гормонального и негормонального гомеостаза, а также частоту возможных побочных эффектов. Под наблюдением находились 18 женщин (основная группа) в возрасте от 17 до 33 лет (средний возраст – $24,5 \pm 0,3$ года). Всем женщинам был назначен препарат НОВИНЕТ®, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела (гестаген III поколения), по обычной схеме: 21 день – прием, 7 дней – перерыв. Срок наблюдения составил 6 месяцев. В контрольную группу вошли 13 женщин репродуктивного возраста.

Не имели беременностей в прошлом 5 женщин основной группы. У 7 женщин в анамнезе были искусственные

аборт, у 6 пациенток – роды. Половина обследованных женщин ранее не применяли гормональную контрацепцию.

Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи в анамнезе были у двух женщин. Две пациентки ранее получали лечение по поводу дисменореи.

Нами была разработана анкета, которую заполняли в процессе динамического наблюдения за пациентами. Обследование пациенток основной группы производили перед назначением гормональной контрацепции и через 6 месяцев наблюдения.

У всех обследованных определяли индекс массы тела Кетле (ИМТ) – отношение массы тела (кг) к длине тела (м), возведенной в квадрат.

При необходимости больные были консультированы терапевтом, эндокринологом, хирургом, невропатологом.

Ультразвуковое исследование выполняли в первую фазу нормального или условного цикла (7-12-й день). Уровни пролактина (ПрЛ) и тиреотропного гормона (ТТГ) исследовали методом иммуноферментного анализа. Было проведено изучение следующих биохимических показателей крови: билирубина, аланинаминотрансферазы (АлТ), аспаратаминотрансферазы (АсТ), общего холестерина ($ХС_{общ.}$), (в-липопротеинов в-ЛП), б-холестерина в липопротеинах высокой плотности (б-ХС-ЛПВП), суммарного количества липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Дополнительно рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = (ХС_{общ.} - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$.

Изучали активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, толерантность к гепарину, антитромбин III (АТ III), уровень глюкозы в крови. Подбор

гормональной контрацепции осуществляли строго дифференцированно, с учетом сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, выявленных абсолютных или относительных противопоказаний. Наступления беременности на протяжении 6 месяцев наблюдения не отмечено.

На фоне приема НОВИНЕТА® у 16 (88,9%) обследованных уменьшились длительность и интенсивность менструальноподобного кровотечения.

На наличие скудных межменструальных кровянистых выделений из половых путей в первые 3 месяца приема препарата указали 5 женщин. После соответствующих мероприятий (кратковременное увеличение дозы препарата, назначение средств, влияющих на проницаемость сосудов) эти нежелательные проявления исчезли, что позволило не отменять данный вид оральной контрацепции. Среди других побочных эффектов следует отметить кратковременные жалобы на чувство тошноты (4 пациентки), нагрубание молочных желез (8 пациенток), депрессию (1 пациентка), снижение либидо (1 пациентка). Проведение консультирования способствовало продолжению приема препарата. Существенных изменений показателей артериального давления и массы тела на протяжении 6 месяцев наблюдения не отмечено.

Проведенный анализ показал, что у женщин на фоне применения НОВИНЕТА® не отмечено достоверных изменений уровней ПрЛ, ТТГ и глюкозы в крови (табл. 1), параметров липидного обмена (табл. 2), показателей системы гемостаза (табл. 3), пигментного и ферментативного обмена печени (табл. 4).

Ультразвуковое исследование органов малого таза, проводимое до начала контрацепции и через 6 месяцев применения референтного препарата, выявило, что

Таблица 1

Показатели ПрЛ, ТТГ и глюкозы в крови у женщин на фоне применения НОВИНЕТА® ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	
		До применения	Через 6 месяцев применения
ПрЛ, мМЕ/л	326,39±30,12 (n = 11)	344,67±47,56 (n = 14)	398,54±46,36 (n = 9)
ТТГ, мМЕ/л	1,71±0,12 (n = 8)	1,63±0,11 (n = 11)	1,78±0,24 (n = 9)
Глюкоза, ммоль/л	3,96±0,12 (n = 13)	4,08±0,10 (n = 15)	4,32±0,19 (n = 13)

Примечание: n – число пациентов

Таблица 2

Показатели липидного обмена у женщин на фоне применения НОВИНЕТА® ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 9)	Основная группа	
		До применения	Через 6 месяцев применения (n = 11)
КА, усл. ед.	2,36±0,16	2,47±0,14	2,32±0,25
б-ЛП, ед.	32,35±2,12	34,46±2,47	37,51±3,78
ХС, ммоль/л	4,01±0,23	4,23±0,20	4,12±0,48
α-ХС, ммоль/л	1,45±0,07	1,34±0,07	1,42±0,10
ЛПНП + ЛПОНП, мг/мл	236,36±8,90	244,33±15,92	225,40±23,44

Таблица 3

Показатели системы гемостаза у женщин на фоне применения НОВИНЕТА® ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 8)	Основная группа	
		До применения (n = 16)	Через 6 месяцев применения (n = 11)
АЧТВ, с	53,17±3,54	50,67±4,86	47,45±3,78
ТВ, с	14,36±0,44	14,82±0,46	15,07±0,35
ПТИ, %	99,50±3,98	98,63±4,88	108,24±5,69
Фибриноген, г/л	3,88±0,41	3,96±0,38	4,20±0,38
Толерантность плазмы к гепарину, мин	8,40±0,73	8,56±0,72	10,70±0,87
АТ III, %	99,40±4,56	98,35±4,74	90,42±4,58

Таблица 4

Показатели пигментного обмена и активности трансфераз у женщин на фоне применения НОВИНЕТА® ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 9)	Основная группа	
		До применения (n = 16)	Через 6 месяцев применения (n = 11)
Билирубин, мкмоль/л	8,97±0,42	8,71±0,98	9,08±0,54
АсТ, усл. ед.	0,24±0,02	0,30±0,04	0,33±0,02
АлТ, усл. ед.	0,29±0,04	0,33±0,04	0,39±0,02

размеры матки и яичников достоверно не менялись, однако отмечено уменьшение толщины эндометрия на фоне приема НОВИНЕТА® (до приема ($n = 18$) – $9,71 \pm 0,78$ мм; через 6 месяцев приема ($n = 13$) – $5,08 \pm 0,74$ мм; в контрольной группе ($n = 15$) – $9,87 \pm 0,56$ мм). В ходе наблюдения показана высокая контрацептивная эффективность микродозированного монофазного препарата НОВИНЕТА®.

На фоне приема НОВИНЕТА® не отмечено изменений параметров гормонального и негормонального гомеостаза. Наличие незначительных нежелательных эффектов в первые 3 месяца наблюдения не явилось причиной отказа пациенток от приема препарата. Проведенное консультирование позволило сформировать положительное отношение к

препарату и методу контрацепции, что явилось залогом длительного и успешного применения.

Положительным эффектом применения НОВИНЕТА® следует считать уменьшение толщины эндометрия в I фазу условного цикла.

Таким образом, НОВИНЕТА® является высокоэффективным контрацептивным препаратом, не оказывающим влияния на изученные параметры гормонального и негормонального гомеостаза. Препарат хорошо переносится женщинами. Результаты представленного наблюдения позволяют рекомендовать НОВИНЕТА® как препарат выбора при подборе гормональной контрацепции.

Список литературы может быть предоставлен по запросу читателя.

ТРЕХЭТАПНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Л.В. Ткаченко

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ Волгоградской медицинской академии

The article familiarize the readers with the results of showing up the risk factor of juvenile uterine haemorrhage beginnings and elaboration of the method of this pathology pathogenic substantiation of therapy.

Key words: uterine haemorrhage

Publicația familiarizează cu rezultatele lucrului de dezvoltare a factorilor de risc în apariția hemoragiei uterine juvenile și elaborarea metodelor de terapie fundamentate patogenetic a acestei patologii.

Cuvinte-cheie: hemoragie uterină

В последнее десятилетие на фоне увеличивающейся гинекологической патологии у девочек резко возросли нарушения менструальной функции, наблюдающиеся у 40-42% больных этого возраста [1, 2]. Это является результатом неустойчивости системы регуляции менструальной функции у девочек и высокой ее чувствительности к воздействиям неблагоприятных факторов окружающей среды, к заболеваниям, интоксикациям, а также учебных, эмоциональных и физических перегрузок.

В структуре гинекологической заболеваемости в пубертатный период ювенильные кровотечения занимают второе место. Их частота, по данным разных авторов, варьирует в довольно широких пределах и составляет от 2,5 до 12,0% [2-4]. Прослеживается четкая тенденция к увеличению числа больных с нарушениями менструальной функции, что, вероятно, связано с ухудшением, во-первых, экологической обстановки в некоторых регионах нашей страны, во-вторых, социально-бытовых и материальных условий жизни некоторых групп населения, в-третьих, здоровья детей, т.е. увеличением числа больных, имеющих врожденные и хронические соматические заболевания [1, 5, 7].

Ювенильные маточные кровотечения (ЮМК) в структуре нарушений менструальной функции составляют 32-37%, отражают нарушение функционирования репро-

дуктивной системы и нередко являются первым манифестирующим признаком геморрагического синдрома. Ранняя диагностика и своевременная патогенетически обоснованная терапия ЮМК способствуют сохранению репродуктивной функции в дальнейшем у 75-93% пациенток [4]. Нарушения менструальной функции встречаются у 15-20% женщин, имеющих в анамнезе ювенильные кровотечения [2, 4]. В связи с этим возникает необходимость анализа причин их возникновения и поиска эффективных методов лечения.

Целью нашей работы было выявление факторов риска возникновения ЮМК и разработка методов патогенетически обоснованной терапии данной патологии.

Для оценки факторов риска был проведен ретроспективный анализ анамнеза 124 девочек в возрасте от 12 до 16 лет с ЮМК. При объективном обследовании, наряду с общеклиническими методами, всем девочкам произведено УЗИ органов малого таза, исследование системы гемостаза, ЭЭГ; исследование гонадотропных и половых гормонов радиоиммунологическим методом проводили по показаниям. Обследование также включало рентгенографию черепа (турецкое седло); гистологическое исследование эндометрия при хирургическом методе лечения; консультации педиатра, гематолога, отоларинголога, невролога и эндокринолога по показаниям. Кроме того,

изучали репродуктивный анамнез и проводили оценку здоровья матерей больных девочек. Анализ полученных данных выявил выраженные нейроэндокринные нарушения у матерей обследуемых больных. Так, неустойчивый менструальный цикл констатирован у 44% женщин, ожирение – у 48%, вегетососудистые нарушения – у 57%, гиперпластические процессы в репродуктивных органах – у 28%, прочие гинекологические заболевания – у 12% женщин. Значительно чаще, чем в среднем по популяции, были отмечены осложнения беременности у матерей в виде гестоза (48%), родов в тазовом предлежании (9%), затяжных родов маловесными или крупными детьми (12%). Это свидетельствует о вероятной внутриутробной гипоксии и внутричерепных осложнениях у плода, что могло явиться первичным повреждающим фактором гипоталамо-гипофизарной системы. Выявлено, что у девочек наибольшая соматическая заболеваемость приходится на возраст от 5 до 7 лет. Среди общих и детских инфекций лидируют тонзиллиты и ОРВИ. Инфекционный индекс у девочек этого возраста в 2 раза выше, чем у девочек в первые 4 года жизни, и составляет 4,4. Высокий процент (14%) вирусного гепатита в анамнезе и нарушение белково-образовательной функции печени могли усугубить несостоятельность системы гемостаза в условиях несовершенства гормонального гомеостаза у детей и подростков. Многие авторы придают большое значение в развитии ЮМК хроническим заболеваниям печени [3, 6, 8].

На наш взгляд, неблагоприятным фактором явилось значительное количество аппендэктомий и тонзиллэктомий в препубертатном периоде. Так, из 37 пациенток, перенесших аппендэктомию, 24 прооперированы в препубертате; из 15 пациенток, перенесших тонзиллэктомию, 12 прооперированы также в препубертате. Более чем у половины девочек (57,3%) пубертатного и юношеского возраста выявлены стрессовые ситуации, которые явились пусковым механизмом возникновения кровотечений у 34% пациенток.

Таким образом, отягощенная наследственность, осложнения перинатального периода явились неблагоприятным преморбидным фоном для возникновения ЮМК. Выявлено, что пусковым фактором в 54% случаев явились инфекционные заболевания, в 34% случаев – психотравмирующие ситуации и в 12% случаев – хроническая соматическая патология. При обследовании гиперэстрогенный морфотип выявлен у 74% пациенток, гипоестрогенный – у 12%, гипоестрогенный с явлениями гиперандрогении – у 14%. По данным УЗИ, эндометрий с явлениями гиперплазии наблюдался в 82% случаев, гипопластичный – в 11%, неоднородная гиперплазия (в 2 случаях гистологическое исследование подтвердило наличие полипов эндометрия) – в 7%.

При анализе ЭЭГ, уровня гонадотропных и половых гормонов выявлена дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у 64% пациенток. Кроме того, у 6 девочек диагностирован гипоталамический синдром периода полового созревания.

Сложности терапии ЮМК обусловлены различной этиологией данной патологии. Терапия кровотечения не может ограничиваться только гемостазом, она должна носить долговременный характер с целью профилактики рецидивов кровотечения и нормализации нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции. Результаты

наблюдения позволили разработать трехэтапный метод терапии ЮМК.

Первый этап лечения предусматривал остановку кровотечения, проводимую на фоне адекватно подобранной седативной терапии и лечебно-охранительного режима. Гемостаз был достигнут в результате симптоматической негормональной терапии в 3% случаев; гормональной терапии – в 93%; хирургического лечения – в 4% случаев.

Гормональный гемостаз проводили монофазными комбинированными оральными контрацептивами (КОК) с содержанием эстрогенов не менее 30 мкг (ОВИДОН®, РИГЕВИДОН®, РЕГУДОН®). В первые сутки назначали 2-3 таблетки в 2 приема через 2-4 часа, что позволяло достигнуть значительного уменьшения или прекращения кровотечения. В последующие сутки дозу снижали не более чем на треть от предыдущей. При прекращении кровянистых выделений дозу постепенно снижали до 1 таблетки в сутки.

Длительность гормональной терапии зависит от сроков ожидаемой ответной менструальноподобной реакции, определяемой с учетом биологического менструального ритма пациентки и общего ее состояния.

Второй этап заключался в терапии выявленной патологии, послужившей причиной ЮМК, и общеоздоровительных мероприятиях. При выявлении гипоталамо-гипофизарной дисфункции и признаков повышения внутричерепного давления проводили дегидратационную терапию (ВЕРОШПИРОН®, диакарб) с применением ноотропных препаратов. В комплексе лечения включали поливитамины с микроэлементами, средства антиоксидантной защиты. При выявлении психотравмирующих ситуаций проводили лечение у психотерапевта и психоневролога.

С целью регуляции менструального цикла назначали физиотерапию по фазам цикла или рефлексотерапию. У пациенток с гиперплазией эндометрия применяли в течение 3 месяцев низко- и микродозированные КОК (РЕГУЛОН®, НОВИНЕТ®). Девочкам с гипоестрогенной предпочтительнее назначение трехфазных КОК (ТРИ-РЕГОЛ®).

На третьем этапе в течение двух лет проводили не менее четырех курсов дегидратационно-ноотропной терапии.

С целью стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы (ребаунд-эффект) назначали низкодозированные КОК на один цикл из трех спонтанных (4 раза в год) в течение первого года лечения.

Нормализация менструальной функции наступила у 86% больных, у которых ребаунд-эффект выражался в увеличении содержания ФСГ и ЛГ, двухфазном характере базальной температуры. Достоверным признаком восстановления менструальной функции явилось отсутствие поликистозных изменений в яичниках у 80% девочек.

Таким образом, ювенильные маточные кровотечения являются сложным полиэтиологическим заболеванием, требующим длительной этапной реабилитационной терапии с целью профилактики нарушений репродуктивной функции женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков. – СПб.: Фолиант, 2000. – 582 с.

2. Гуркин Ю.А., Гоготадзе И.Н. Ювенильные кровотечения // Гинекология подростков. – СПб., 2000. – С 190-221.
3. Коколина В.Ф. Ювенильные кровотечения. – М.: Информатик, 1997. – 176 с.
4. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 768 с.
5. Ткаченко Л.В. Наследственные и эколого-средовые факторы повреждения репродуктивной системы у женщин // Гигиена, экология и репродуктивное здоровье подростков / Международная научно-практическая конференция. – СПб., 1999. – С. 8-9
6. Ткаченко Л.В. Факторы риска для формирования репродуктивной системы у девочек // Гигиена, экология и репродуктивное здоровье подростков / Международная научно-практическая конференция. – СПб., 1999. – С. 11 – 13.
7. Ткаченко Л.В. Алгоритм прогнозирования нарушений формирования репродуктивной функции у девочек // Сохранение репродуктивного потенциала подростков. – СПб., 2001. – С. 192-195.
8. Ярославский В.К. Гуркин Ю.А. Неотложная гинекология детей и подростков. – СПб.: Гиппократ, 1997. – 224с.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИСМЕНОРРЕИ У ПОДРОСТКОВ

Г.У. Асымбекова¹, Л.А. Маркова², Д.К. Салиева³, А.М. Усупбекова³

¹ д.м.н., профессор, зам, директора по науке Киргизского НИИ акушерства и педиатрии (КНИИАиП)

² к.м.н., главный внештатный детский гинеколог МЗ КР

³ научные сотрудники отделения оперативной гинекологии КНИИАиП

The article presents the results of analyses of the therapeutic effects of REGULON and NOVINET for adolescent menstrual pain.

Key words: regulon, novinet, mensis

În articol sunt citate rezultatele analizei efectului terapeutic al preparatelor REGULON® și NOVINET® la durerile menstruale în adolescență.

Cuvinte-cheie: regulon, novinet, mensis

В настоящее время важной проблемой у девочек-подростков является дисменорея, которая характеризуется циклическими приступообразными болями внизу живота, связанными с началом менструации, общим недомоганием, депрессией, раздражительностью, сонливостью, потливостью, тошнотой, рвотой, диареей, головной болью, обморочным состоянием, приводящими к нарушению работоспособности. Некоторые исследователи считают, что практически нет ни одной девушки, которая в той или иной степени не страдала бы явлениями дисменореи. Частота данной патологии варьирует от 8 до 80% [2, 3, 5, 6, 10, 13, 15, 20]. Принято различать первичную (эссенциальную, идиопатическую, функциональную) и вторичную дисменорею. Под первичной дисменореей понимают наличие болевого синдрома во время менструации, наступающего до или с первыми менструальными выделениями через 6-24 месяца после менархе, т.е. после того, как устанавливаются овуляторные менструальные циклы, при отсутствии органической патологии внутренних половых органов. Вторичная дисменорея связана с различными гинекологическими заболеваниями (воспалительные процессы, рубцово-спаечные изменения, опухоли матки и придатков, эндометриоз) [1, 2, 16, 21]. Треть женщин, страдающих дисменореей, не трудоспособны в течение 1-5 дней ежемесячно [11].

Все симптомы дисменореи можно разделить на:

- эмоционально-психические (раздражительность,

анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др.);

- вегетативные (тошнота, отрыжка, икота, озноб, ощущение жара, потливость, гипертермия, сухость во рту, частое мочеиспускание, тенезмы, вздутие живота и др.);

- вегетативно-сосудистые (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боли в сердце, чувство онемения рук и ног, отеки век, лица и др.);

- обменно-эндокринные (рвота, ощущение «ватных» ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия и др.).

В клинической картине дисменореи выделяют компенсированную и некомпенсированную формы.

При *компенсированной* форме заболевания выраженность и характер патологического процесса в дни менструаций на протяжении времени не изменяются. При *некомпенсированной* форме интенсивность боли у больных с каждым годом нарастает.

Основными средствами лечения первичной дисменореи являются пероральные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные препараты. Пероральные контрацептивы уменьшают объем менструальных выделений за счет торможения пролиферации эндометрия и подавления овуляции. В условиях ановуляции секреция простагландинов (ПГ) эндометрием снижается. Перораль-

ные контрацептивы вызывают снижение порога возбудимости гладкомышечных клеток, уменьшают их сократительную активность, тем самым способствуя снижению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мышцы матки. Усиление сократительной активности матки может быть результатом увеличения концентрации эстрогенов в лютеиновой фазе цикла.

Эстрогены могут стимулировать высвобождение ПГФ₂ и вазопрессина. Применение монофазных оральных комбинированных контрацептивов (КОК) приводит к снижению концентрации эстрогенов, ПГ и к исчезновению или снижению выраженности симптомов дисменореи.

Механизм терапевтического эффекта КОК при дисменорее объясняется снижением содержания собственного прогестерона, необходимого для синтеза ПГ, вследствие чего происходит снижение сократительной активности мускулатуры матки, внутриматочного давления и, как следствие, устранение болезненных симптомов. Применение КОК способствует улучшению настроения, создает определенный позитивный настрой.

Под нашим наблюдением находились 56 соматически здоровых девочек – подростков с первичной дисменореей в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст – $14,3 \pm 0,3$ года), не имеющих противопоказаний к применению гормональной контрацепции. РЕГУЛОН® применяли 26 пациенток, НОВИНЕТ® – 30. Отличительной особенностью данных препаратов является низкое содержание эстрогенного компонента, что сводит к минимуму риск развития эстроген-зависимых побочных эффектов, таких как тошнота, транзиторная мастопатия, увеличение массы тела, тромбозмобилические осложнения, лабильность настроения. Все эти нежелательные проявления носят временный характер и проходят самостоятельно через 2-3 месяца.

Препараты назначали подросткам с учетом рекомендаций ВОЗ (Медицинские критерии приемлемости контрацептивов, 1996) [4, 17].

Всем пациенткам помимо общеклинического исследования, производили измерение артериального давления (АД) и массы тела, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза.

Динамическое наблюдение за девочками-подростками осуществляли через 3, 6, 12 месяцев применения КОК.

По данным семейного анамнеза, у матерей 44,6% пациенток отмечена дисменорея, причем у 12,5% – до и после родов, а у 32,1% дисменорея носила семейный характер.

Первая менструация у обследованных наступила в возрасте 11-14 лет (в среднем – $12,1 \pm 0,6$ года). У большинства пациенток установился регулярный менструальный цикл с интервалами между менструациями в 25-35 дней. Менструации длились 3-5 дней и были умеренными.

Все девочки-подростки жаловались на тянущие или реже схваткообразные боли внизу живота, особенно в пер-

вые 2 – 4 часа после начала менструации. Боли локализовались в надлонной области без иррадиации. В первый день менструального цикла все девочки отмечали слабость, недомогание. Головные боли и головокружения, обморочные состояния отмечены у 27,9% пациенток, раздражительность, агрессивность в первый день менструального цикла – у 31,4%, тошнота и рвота – у 17,4% пациенток. Все девочки-подростки обращались к врачу в связи с болезненными менструациями и получали анальгетики и спазмолитики, ряд больных – иглорефлекс- и физиотерапию (электроаналгезию). Однако при всех видах предшествующей терапии, при систематическом приеме лекарственных препаратов, отмечался лишь кратковременный лечебный эффект.

За период наблюдения у девочек, живущих половой жизнью, не было зарегистрировано ни одного случая наступления беременности, т.е. контрацептивная эффективность КОК составила 100%. На фоне приема РЕГУЛОНА® и НОВИНЕТА® менструальноподобные кровянистые выделения приобрели регулярный характер у девочек с нарушениями менструального цикла в анамнезе. Уменьшилась продолжительность менструальноподобных выделений.

НОВИНЕТ® и РЕГУЛОН® оказывали регулирующее влияние на менструальный цикл, которое выразилось в установлении нормальной продолжительности цикла (25-27 дней) у всех пациенток. Средняя продолжительность менструального цикла на фоне приема РЕГУЛОНА® составила $25,4 \pm 0,3$ дня, на фоне приема НОВИНЕТА® – $26,1 \pm 0,2$ дня. Продолжительность менструального кровотечения до приема НОВИНЕТА® и РЕГУЛОНА® составляла $5,4 \pm 0,2$ и $4,8 \pm 0,1$ дня соответственно, после 6 месяцев приема препаратов продолжительность менструального кровотечения составила $4,2 \pm 0,1$ и $4,1 \pm 0,2$ дня соответственно.

Применение КОК (РЕГУЛОН®, НОВИНЕТ®) у девочек-подростков при первичной дисменорее не оказывает существенного влияния на массу тела.

Нами были проанализированы показатели артериального давления (АД) у девочек-подростков через 1, 3 и 6 месяцев приема РЕГУЛОНА® и НОВИНЕТА® (табл. 1). Как видно из представленной таблицы, при контрольном обследовании пациенток через 1 месяц приема препарата показатели АД достоверно не отличались от исходных. Таким образом, КОК не оказывает существенного влияния на показатели АД.

Риск возникновения тромбозмобилии венозной системы при приеме оральных контрацептивов составляет 1,4% случаев на 10 000 женщин [18]. В ходе проведенных нами наблюдения тромбозмобилических осложнений не отмечено. Динамика параметров свертывающей системы крови на фоне приема НОВИНЕТА® представлена в таблице 2. Прием РЕГУЛОНА® сопровождался сходными изменениями изученных показателей свертываемости

Таблица 1

Показатели АД на фоне применения КОК РЕГУЛОН® и НОВИНЕТ®

КОК	Показатели АД (М±m), мм рт.ст.							
	исходно		через 1 месяц		через 3 месяца		через 6 месяцев	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
РЕГУЛОН® (n = 26)	94,5±3,1	60,1±2,1	95,3±4	63,2±3,1	101,2±2,1	68,1±3,2	105,2±3	70,3±3,1
НОВИНЕТ® (n = 30)	97,4±3,1	65,4±2,1	98,4±3	67,5±2,3	105,1±3,1	69,4±3,1	107,1±2	73,2±2,3

Таблица 2

Параметры гемостазиограммы на фоне применения НОВИНЕТА® (n = 30)

Показатели гемостазиограммы	Исходно	через 1 месяц	через 3 месяца	через 6 месяцев
Фибриноген, мг/л	2764,3±2,3	2823,1±1,2	2665,1±1,8	2732,3±2,2
Активированное частичное тромбообразование, мин	135,6±1,3	157,3±1,3	148,7±1,4	151,4±1,5
Активированное время рекальцификации, с	78,5±0,9	75,3±0,6	76,2±0,5	78,2±0,5
Кефалин-коаляционное время, с	57,3±0,7	58,2±0,6	56,3±0,4	56,7±0,5
Аутокоагуляционный тест, с	9,1±0,2	10,2±0,1	9,5±0,3	9,4±0,4
Протромбиновый тест, %	92,3±2,7	99,5±2,8	98,4±2,5	95,3±2,6

крови. Таким образом, существенных нарушений гемокоагуляции при приеме КОК не отмечено. Нежелательные эффекты при приеме КОК в процессе лечения первичной дисменореи были редкими: у 2 пациенток отмечались тошнота и рвота, у 1 – межменструальные кровянистые выделения, у 2 – нагрубание молочных желез.

Побочные эффекты в основном исчезли в первые 2-3 месяца применения КОК и не требовали лечебных мероприятий или отмены препарата.

Эффективность проводимой терапии при дисменорее оценивали по наличию и интенсивности болевого синдрома на фоне приема РЕГУЛОНА® и НОВИНЕТА® (табл. 3). Как видно из таблицы, применение РЕГУЛОНА® и НОВИНЕТА® при первичной дисменорее позволило в 80,8 и 83,3% случаев соответственно предотвратить развитие болевого синдрома. В 15,4 и 13,3% случаев соответственно возникшая на фоне приема КОК боль была менее интенсивной, чем обычно, и купировалась в течение первых суток. В 3,8% случаев при приеме РЕГУЛОНА® и в 3,4% случаев при приеме НОВИНЕТА® болевой синдром сохранялся, что потребовало дополнительного применения анальгетиков.

Нами проведена клиническая оценка степени выраженности дисменореи до и после применения РЕГУЛОНА® и НОВИНЕТА® по шкале E. Deligeoglou (1996) (рисунок 1).

Как видно из рисунка, исходно у 6 (10,7%) девочек была диагностирована дисменорея I степени, у 34 (60,7%) девочек – II степени, у 16 (28,6%) девочек – III степени. После проведенного курса лечения РЕГУЛОНОМ® и НОВИНЕТОМ® отмечено отсутствие дисменореи (0 степень) у 45 (80,3%) девочек, т.е. у них месячные были безболезненные, работоспособность не нарушена и, соответственно, не требовалось

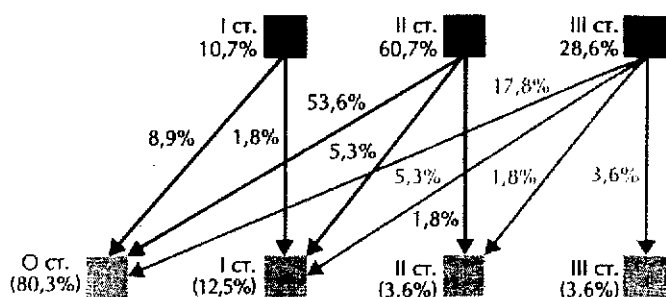
Таблица 3

Эффективность применения РЕГУЛОНА® и НОВИНЕТА® у пациенток с первичной дисменореей

КОК	Эффективность, асб. число (%)		
	Полная	Неполная	Отсутствует
РЕГУЛОН® (n = 26)	21 (80,8%)	4 (15,4%)	1 (3,8%)
НОВИНЕТ® (n = 30)	25 (83,3%)	4 (13,3%)	1 (3,4%)

Рис. 1

Динамика степени дисменореи на фоне применения РЕГУЛОНА® и НОВИНЕТА®



применения медикаментозных средств (анальгетиков, спазмолитиков и т.д.). После лечения дисменорея I степени была диагностирована у 7 (12,5%) пациенток и клинически проявлялась умеренно болезненными месячными, при этом работоспособность была сохранена, и применения дополнительных медикаментозных средств не требовалось. У 2 (3,6%) девочек была диагностирована дисменорея II степени и у 2 (3,6%) – III степени, что клинически проявлялось сохраняющимся болевым синдромом, головной болью, тошнотой, общей слабостью и нарушением работоспособности во время менструации.

Таким образом, результаты проведенного наблюдения свидетельствуют о том, что современные КОК РЕГУЛОН® и НОВИНЕТ® являются высокоэффективными средствами, хорошо переносятся девочками-подростками, не влияют на АД, массу тела, гемостаз, обладают положительными неконтрацептивными эффектами. На фоне приема РЕГУЛОНА® и НОВИНЕТА® у девочек-подростков с первичной дисменореей восстановился регулярный менструальный цикл, регрессировал болевой синдром, что согласуется с данными ранее опубликованных работ [7-9, 12, 14, 16, 19, 22].

Список литературы может быть предоставлен по запросу читателя

ЭКСТРЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕСТАГЕНОВ

В.Н. Прилепская¹, Т.Н. Бебнева²

¹ д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отдела НЦАГиП РАМН, президент Российского общества по контрацепции,

² к.м.н., врач-консультант информационно-консультативного центра по ЭК НЦАГиП РАМН

The article examines the priorities of gestagen hormone drug application for urgent contraception including in cases of rape.

Key words: gestagen, contraception

În publicație sunt examinate prioritățile preparatelor hormonale gestagene pentru contracepția de urgență, inclusiv și cazurile când actul sexual s-a produs în urma violului.

Cuvinte-cheie: gestagen, contracepție

Несмотря на наметившееся в последние годы снижение числа аборт в стране, уровень их достаточно высок – 55 на 1000 женщин фертильного возраста. Значительное число беременностей отмечено у подростков до 16 лет – 10,7% случаев, причем в 60% случаев беременность была нежелательной [1], а в 20% случаев наступила в результате изнасилования [11].

Нежелательная беременность продолжает оставаться серьезной проблемой для многих женщин, которые, к сожалению, считают, что их единственный выбор – аборт. Для предотвращения нежелательной беременности существуют различные средства, в том числе и методы экстренной контрацепции (ЭК).

Экстренной или посткоитальной контрацепцией принято считать те средства, которые женщина может использовать в течение нескольких дней после незащищенного полового акта для предупреждения беременности. По оценкам зарубежных и российских ученых, в 60% случаев «не защищен» контрацепцией первый сексуальный контакт, который приводит к нежелательной беременности. В некоторых ситуациях (изнасилование, принуждение к половому контакту) ЭК является единственным методом контрацепции и используется как чрезвычайная мера защиты не только от нежелательной беременности, но и от психической травмы, связанной с ней.

Таким образом, ЭК следует рекомендовать как чрезвычайную меру предохранения от нежелательной беременности женщинам, подвергшимся изнасилованию; в случаях смещения диафрагмы при половом контакте; экспульсии внутриматочного средства (ВМС); сомнения в целостности использованного презерватива; пропуска приема оральных контрацептивов; редких половых контактов, а также в тех случаях, когда плановые методы контрацепции по каким-либо причинам не применимы.

Известно, что вероятность зачатия различна в течение менструального цикла. Риск наступления беременности после полового контакта без предохранения составляет в среднем 20% в течение практически всего менструального цикла, за исключением перiovуляторного периода, когда риск повышается до 30% и более [3]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что при половом контакте в период овуляции около 50% женщин беременеют уже в течение первого цикла. Известно, что в

половом тракте женщины сперматозоиды сохраняют жизнеспособность от 3 до 7 суток, а неоплодотворенная яйцеклетка – от 12 до 24 часов. В связи с этим большинство специалистов рекомендуют назначать ЭК в первые 24-72 часа после незащищенного полового контакта.

Механизм действия гормональных препаратов, которые назначают с целью ЭК, заключается в десинхронизации физиологического менструального цикла, подавлении или отдалении овуляции, нарушении процессов оплодотворения и/или транспорта яйцеклетки, имплантации и дальнейшего развития эмбриона.

Метод ЭК эстроген-гестагенными препаратами назван в честь канадского врача Альберта Юзпе (А. Yuzpe), который впервые предложил этот метод и широко его пропагандировал. Метод заключается в двукратном приеме (с 12-часовым интервалом) 100 мкг этинил-эстрадиола и 500 мкг левоноргестрела на прием не позднее 72 часов после незащищенного полового контакта. Одним из преимуществ этого метода является то, что с целью ЭК можно использовать практически любой комбинированный оральные контрацептив, в том числе и низкодозированный, при этом число таблеток варьирует в зависимости от их состава и лоз гормональных компонентов (например, за один прием женщине необходимо принять 5 таблеток НОВИНЕТА®, или 4 таблетки РЕГУАОНА® или РИГЕВИДОНА®, или 2 таблетки ОВИАОНА® и через 12 часов повторить прием выбранного препарата в той же дозе). Коэффициент эффективности метода Юзпе, который рассчитывается как отношение числа беременностей, возникших при использовании ЭК, к числу возможных беременностей без использования ЭК, составляет 75-80% [8]. Если незащищенный половой акт произошел непосредственно перед овуляцией, эффективность данного метода снижается. При применении метода Юзпе отмечена высокая частота побочных эффектов: головная боль, головокружение, диспепсические расстройства встречаются практически у каждой третьей женщины.

Наиболее распространенным, эффективным и доступным методом экстренной гормональной контрацепции является применение препаратов, содержащих только гестагены. Группа гестагенных препаратов представлена в нашей стране венгерским препаратом ПОСТИНОР® (0,75 мг левоноргестрела). ВОЗ рекомендует двукратный

прием (с 12-часовым интервалом) 750 мкг левоноргестрела на прием не позднее 72 часов после незащищенного полового контакта.

Левоноргестрел – первый гестаген, разработанный и созданный синтетическим путем в США в начале 1980-х гг. Левоноргестрел, в отличие от других гестагенов, прочно и избирательно связывается с рецепторами прогестерона и проявляет биологическую активность без каких бы то ни было предварительных превращений. Это наиболее сильнодействующий из 19-норстероидов, его биодоступность составляет 100%. Левоноргестрел не имеет эстрогенного эффекта и обладает незначительным андрогенным действием на организм женщины.

Гестагены подавляют митотическую активность клеток эндометрия, вызывают раннюю секреторную его трансформацию, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Кроме того, как и все гестагены, левоноргестрел способствует снижению сократительной активности маточных труб за счет снижения сократительной активности и порога возбудимости мышечных клеток, а также предотвращает овуляцию.

Анализ публикаций показал, что большинство авторов считают основным механизмом действия левоноргестрела его влияние на секреторную функцию эндометрия. Это положение подтверждено уменьшением концентрации стероидных рецепторов, отсутствием системы ядерных канальцев, которые в норме присутствуют в секреторной фазе цикла, одновременным созреванием железистых и стромальных компонентов эндометрия, изменением концентрации прогестинчувствительного энзима и изотитратдегидрогеназы. В то же время М. Фаркаш считает, что левоноргестрел (ПОСТИНОР®) подавляет овуляцию у большинства женщин: исследование содержания прогестерона в крови на 21-й день менструального цикла подтвердило наличие ановуляции у 107 из 111 женщин [2]. Такой же точки зрения придерживаются и F. Garmendia с соавторами [4].

В 1990 г. исследователи Р. Но и М. Kwan провели сравнительное изучение фармакокинетики двух средств для посткоитальной контрацепции, содержащих 750 мкг левоноргестрела, производства Венгрии и Китая. Эффективность и побочные эффекты их оказались одинаковыми. Однако всасываемость и биодоступность у средства венгерского производства оказались выше, о чем свидетельствовала более высокая концентрация левоноргестрела в сыворотке крови [6].

В 1996-1998 гг. под эгидой ВОЗ проведено рандомизированное контролируемое сравнительное исследование применения левоноргестрела и метода Юзпе с целью экстренной контрацепции. Было обследовано 1998 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом: 997 женщинам был назначен метод Юзпе, 1001 – левоноргестрел. Более высокую эффективность и лучшую переносимость левоноргестрела по сравнению с методом Юзпе исследователи объясняют особенностями взаимодействия эстрогенов и гестагенов, а также меньшей дозой левоноргестрела при методе Юзпе [9].

В последние годы получены данные о том, что гестагены обладают способностью видоизменять нейрогормоны и нейропептиды, содержащиеся в мозге, путем связывания с рецепторами к прогестерону в ЦНС [5]. Прогестерон и его метаболиты способны связываться с рецепторами g-аминомасляной кислоты – естественным медиатором мозговой ткани – и оказывать психотропное действие на организм женщины, что нашло свое место в лечении некоторых форм депрессии, мигрени и др. [7].

С целью изучения эффективности и переносимости ЭК (гестагенного метода и метода Юзпе) нами были обследованы 28 пациенток в возрасте от 14 до 20 лет, подвергшихся изнасилованию.

В 23% случаев первый половой акт был актом сексуального насилия. Среди насильников были как знакомые (39%), так и незнакомые люди (61%). Как правило, насилие совершала группа от 2 до 5 человек, значительно реже насильники были одиночками. Сексуальное насилие наиболее часто совершается в отношении несовершеннолетних подростков из неполных семей.

В нашей стране, по данным МВД, ежегодно совершается 14-15 тыс. изнасилований. Причем возраст подвергшихся изнасилованию распределяется следующим образом:

0-12 лет – 16%,
13-18 лет – 32%,
19-25 лет – 26%,
26-40 лет – 22%,
старше 40 – 4%.

Изнасилование связано с тяжелой психологической травмой, нарушающей психическое равновесие жертвы. Например, Американской психиатрической ассоциацией установлено, что у жертв сексуального насилия формируется сильнейшее посттравматическое стрессовое расстройство.

Последствия пережитого насилия можно разделить на:

- психологические (развитие пограничных реактивных состояний, депрессии, психосоматических расстройств, психосексуальных нарушений);
- социальные (социальная дезадаптация, бродяжничество, вступление в секты, проституция, совершение правонарушений, нарушение процесса обучения);
- медицинские (телесные повреждения различной степени тяжести, вплоть до увечий и смерти, суицидальные попытки, употребление психоактивных веществ, беременность).

У женщин, подвергшихся сексуальному насилию, гинекологические заболевания наблюдаются в 2 раза чаще, чем в среднем по популяции.

Гинекологические проблемы могут возникать как непосредственно после насилия, так и отсроченно.

Гинекологические проблемы, которые могут возникнуть непосредственно после сексуального насилия или в течение короткого отсроченного промежутка времени:

- вагинальное кровотечение;
- повреждение гениталий;
- инфекции, передающиеся половым путем;
- беременность и аборт;
- инфекции мочевыводящих путей.

Осложнения, которые могут проявиться в более поздние сроки после сексуального насилия:

- дисфункция яичников;
- дисменорея;
- синдром тазовых болей;
- тяжелый предменструальный синдром;
- бесплодие.

За консультацией пациентки обращались, как правило, на 2-3-й день после изнасилования. Всем женщинам были рекомендованы гормональные методы ЭК: пациенткам первой группы был назначен ПОСТИНОР®, паци-

енткам второй группы – эстроген-гестагенный препарат ОВИДОН®. Результаты исследования показали, что эффективность препаратов в обеих группах была одинаковой: ни у одной пациентки не наступила беременность. Однако побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, головокружения у пациенток второй группы отмечались в 2 раза чаще. Таким образом, гестагенный метод ЭК является высокоэффективным и хорошо переносится пациентками.

К сожалению, отсутствие знаний о методах ЭК как у врачей, так и у пациенток во многих случаях не позволяет принять своевременные меры и тем самым предотвратить нежелательную беременность. Так, в Великобритании, где комбинированный препарат для ЭК был зарегистрирован еще в 1984 г., исследование, проведенное 10 лет спустя (в 1994 г.), показало, что из 878 женщин в возрасте 16-50 лет лишь 15% знали о его существовании; не располагали информацией об ЭК 21% женщин. Недостаточная активность служб планирования семьи, работников медицинской и образовательной систем ведет к отсутствию знаний об ЭК у населения. Существует и другая проблема – отказ от средств ЭК. Согласно исследованиям, также проведенным в Великобритании, из 167 девочек-подростков в возрасте 13-19 лет, обратившихся по поводу беременности, 135 (81 %) слышали об ЭК, но 119 из них не воспользовались ею.

Значимость проблемы подтверждает проведенное нами анкетирование 420 молодых женщин (учащихся учебных заведений) с целью изучения уровня осведомленности о средствах ЭК, которое показало, что 80% из числа опрошенных при первом половом контакте не использовали средства контрацепции, а 40% не знали о наличии средств ЭК. Очевидно, что при проведении консультаций по вопросам планирования семьи и занятий по половому воспитанию следует уделять больше внимания разъяснению риска наступления нежелательной беременности в результате незащищенного полового акта.

Согласно опубликованным данным, в Австралии менее трети врачей включают в свои консультации по методам контрацепции информацию об ЭК.

Перед применением ЭК необходимо индивидуальное консультирование о правильном применении метода ЭК, о его преимуществах и недостатках. В процессе консультации женщине может быть предложен осмотр, при показании – обследование, что является профилактикой гинекологических заболеваний.

Врачи должны не только располагать информацией о методах ЭК, но и владеть навыками правильного консультирования и ведения данных пациенток.

Нами предложен алгоритм консультирования и ведения пациенток до и после назначения ЭК:

- Уточнение даты последней менструации и исключение имеющейся беременности. Если у пациентки не было менструации в ожидаемый срок по другим причинам (применение инъекционной контрацепции, послеродовый период, кормление грудью, нерегулярный менструальный

цикл) или пациентка не помнит дату последней менструации, то до тех пор, пока не будет проведен тест на беременность, ЭК рекомендовать нельзя.

- Уточнение интервала времени, прошедшего с момента незащищенного полового контакта. Если с момента незащищенного полового контакта прошло более 72 часов, гормональные методы ЭК рекомендовать не следует, так как их эффективность в данном случае значительно снижается. Следует проконсультировать пациентку о возможности применения ВМС с целью ЭК (до 5 дней после незащищенного полового контакта). После применения ЭК до наступления следующей менструации следует регулярно пользоваться каким-либо дополнительным методом контрацепции.

- Информирование пациентки о возможных побочных эффектах после применения ЭК и способах их профилактики. Тошнота и рвота нетипичны при приеме левоноргестрела, поэтому противорвотные препараты обычно не требуются. Однако если рвота происходит в течение первого часа после приема гормональной таблетки, то дозу необходимо повторить. Некоторые пациентки отмечают нерегулярные вагинальные кровотечения в первом цикле или мажущие кровянистые выделения. В этом случае необходимо обратиться к врачу. Пациентки должны знать, что ЭК необязательно вызывает менструацию сразу, у большинства женщин менструация наступает на неделю раньше или позже положенного срока. Если менструация наступает на неделю позже предполагаемого срока, то необходимо рекомендовать пациентке тесты на беременность. Учитывая, что в ряде случаев гормональная ЭК ведет к нарушению менструального цикла, с целью профилактики следует назначать комбинированные оральные контрацептивы с первого дня после ЭК. Кроме того, отмечаются такие побочные эффекты, как боль внизу живота, напряжение молочных желез, слабость, головокружение, которые обычно появляются в первый день приема таблеток и проходят в течение 24 часов. Для снижения дискомфорта и облегчения боли внизу живота или головной боли можно рекомендовать обычные обезболивающие средства.

- Медицинское наблюдение за пациентками после применения ЭК предусматривает исключение возможной беременности, консультирование относительно выбора метода плановой контрацепции и обучение навыкам правильного применения современных контрацептивов. Использование с целью плановой контрацепции оральных контрацептивов или ВМС следует рекомендовать со следующего цикла.

Таким образом, ЭК – это разовая контрацепция, направленная на предотвращение незапланированной беременности. Неотложная контрацепция уступает по эффективности постоянным методам планирования семьи и не может быть рекомендована к постоянному применению. Экстренная контрацепция является альтернативой аборту.

Список литературы может быть предоставлен по запросу читателя.

ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ В ПРОГРАММЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ АБОРТА

О.Ф. Серова¹, Т.Н. Мельник²

¹ д.м.н., профессор Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии

² главный врач Люберецкого родильного дома

The article continues with the theme dedicated to the importance of contraceptive hormone application for women after abortion and presents a system of monitoring rehabilitation action.

Key words: contraception, monitoring

Publicația continuă tema dedicată importanței corecției hormonale de reabilitare a femeilor după avort și prezintă un sistem de măsuri de reabilitare după întreruperea sarcinii, elaborat de către autorii articolului.

Cuvinte-cheie: contracepție, monitoring

Одним из путей сохранения репродуктивного здоровья женщин является профилактика незапланированной беременности, снижение числа медицинских и криминальных абортотворений [5]. Несмотря на некоторую тенденцию к уменьшению частоты хирургического прерывания беременности благодаря внедрению современных средств контрацепции, этот показатель остается достаточно высоким, особенно среди молодых первобеременных женщин. В России из 10 беременностей 7 завершаются абортотворением и только 3 – родами; каждый десятый аборт выполняется у девушек в возрасте до 19 лет, более 2 тысяч абортотворений ежегодно – у подростков до 14 лет [3].

Медицинский аборт составляет 12,8-15,0% в структуре материнской смертности [4], часто приводит к ранним послеабортным осложнениям (кровотечение, эндометрит) и таким серьезным последствиям, как бесплодие, невынашивание беременности, хронические воспалительные заболевания женских половых органов, внематочная беременность, осложненное течение последующей беременности, родов, послеродового периода [2, 4], нарушение состояния плода и адаптации новорожденного [5]. Все это обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость профилактики абортотворений.

В последние годы проводятся многочисленные исследования по разработке технологий «безопасного» аборта, направленных на уменьшение риска возможных осложнений [1]. Достаточно широко применяется вакуум-аспирация плодного яйца в ранние сроки беременности (мини-аборт), которая менее травматична по сравнению с инструментальным выскабливанием стенок полости матки, но все же является хирургическим вмешательством. К современным щадящим методам относится медикаментозное прерывание беременности ранних сроков путем применения биологически активных веществ – простагландинов – в сочетании с антипрогестинами.

После прерывания беременности для восстановления репродуктивной функции женщины необходимо проведение адекватной реабилитации. Целью настоящей работы явилась разработка системы реабилитационных мероприятий после прерывания беременности разными методами. Проведено комплексное обследование 150 пациенток,

обратившихся в женские консультации г. Люберцы для прерывания беременности в первом триместре. В зависимости от метода аборта пациентки были разделены на 3 группы:

- первая группа – 50 женщин, которые с целью прерывания беременности применяли мифепристон;
- вторая группа – 50 пациенток, которым прерывание беременности было произведено методом вакуум-аспирации (мини-аборт);
- третья группа – 50 пациенток, которым медицинский аборт был произведен путем инструментального выскабливания стенок полости матки.

Пациентки анализируемых групп были идентичны по возрасту (от 17 до 41 года), особенностям менструальной функции, наличию экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, паритету.

Для выяснения влияния на организм женщины разных методов прерывания беременности проводили комплексное обследование до и после аборта с помощью общеклинических, бактериологических, радиоиммунологического и морфологического методов исследования. Медикаментозное прерывание беременности производили с помощью мифепристона, который представляет собой синтетический стероидный препарат, конкурентный ингибитор прогестерона. Связываясь с прогестероновыми рецепторами, мифепристон блокирует действие прогестерона. При этом восстанавливается чувствительность миометрия к окситоцину, потенцируется действие простагландинов, что усиливает сократительную активность миометрия [6, 7].

Прерывание беременности путем применения мифепристона и вакуум-аспирации осуществляли до 6 недель беременности, хирургический аборт у большинства (76%) женщин проводили в 7-9 недель беременности. Беременные первой группы принимали мифепристон в дозе 600 мг за один прием в присутствии врача. В дальнейшем в течение двух часов проводилось динамическое наблюдение. При отсутствии эффекта от приема мифепристона через 24-36 ч назначали мизопростол в условиях дневного стационара.

После приема мифепристона прерывание беременности у 48 (96%) пациенток происходило через 22-25 ч (в среднем через $25,5 \pm 1,9$ ч), что подтверждено результатами

ультразвукового исследования и определения хорионического гонадотропина в сыворотке крови. В 2 (4%) случаях отмечено отсутствие эффекта от применения мифепристона: у одной пациентки беременность продолжала развиваться, у второй произошло отторжение плодного яйца без его изгнания из полости матки. Обеим женщинам был произведен мини-аборт. Следует отметить, что после медикаментозного прерывания беременности не было отмечено случаев кровотечения и воспалительных осложнений.

После инвазивных способов прерывания беременности осложнения наблюдались значительно чаще: остатки хориальной ткани диагностированы у пациенток второй группы в 2% случаев, у пациенток третьей группы в 4% случаев, эндометрит — в 4 и 8% случаев соответственно.

Изменение гормонального статуса пациенток после прерывания беременности характеризовалось, в основном, увеличением уровня пролактина, снижением уровней эстрадиола и прогестерона. Следует отметить, что статистически достоверных колебаний средних значений уровней исследуемых гормонов у пациенток анализируемых групп выявлено не было. Однако индивидуальный анализ показал, что после хирургического аборта изменения гормональной функции гипофизарно-яичниковой системы наблюдались у большего количества пациенток (26%), чем у пациенток первой и второй групп (4 и 12% соответственно), что, по всей видимости, объясняется большим сроком беременности у пациенток третьей группы и, соответственно, более серьезной травмой для организма.

Эти данные подтверждены результатами патоморфологических исследований, проведенных на 7 и 21-й дни после прерывания беременности.

По результатам пайпель-биопсий эндометрия, взятых на 7-й день после медикаментозного аборта, констатируется наличие пролиферативной фазы эндометрия с отставанием восстановления маточного эпителия на 1-2 дня. После мини-аборта наблюдалось лишь частичное восстановление маточного эпителия с задержкой его пролиферативных изменений в среднем на 14 дней. В пайпель-биоптатах после инструментального выскабливания стенок полости матки были выявлены, главным образом, некротизированные фрагменты поверхностного и глубокого эндометрия с первыми признаками частичного восстановления маточного эпителия, а также фрагменты базального слоя эндометрия с воспалительным валиком и единичными железами.

Патоморфологическая картина биоптатов, взятых на 21-й день после медикаментозного аборта, характеризовалась полным восстановлением строения эндометрия, который соответствовал 7-му дню после овуляции, и иллюстрировала прегестационную фазу перестройки железистого аппарата матки. В этот же срок после мини-аборта в пайпель-биоптатах было выявлено значительное отставание перестройки эндометрия, морфологическая картина которого соответствовала лишь пролиферативной фазе (примерно 8-10-й дни менструального цикла). Все это свидетельствовало о том, что эндометрий не перешел в прегестационную фазу, отставая в своем развитии на 14 дней по сравнению с аналогичными по сроку пайпель-биоптатами после медикаментозного аборта.

Пайпель-биоптаты после хирургического аборта характеризовались неполной эпителизацией внутренней поверхности матки и воспалительными изменениями в ней,

что свидетельствовало о резком замедлении восстановительных процессов эндометрия (на 18-21 день) по сравнению с таковыми после медикаментозного аборта.

Сравнительный анализ частоты послеабортных осложнений и особенностей восстановления менструальной функции в анализируемых группах пациенток явился основанием для разработки реабилитационных мероприятий.

Ввиду высокой частоты воспалительных осложнений необходимо проведение антибактериальной терапии:

- после выполнения хирургического аборта во всех случаях;
- после медикаментозного аборта в случаях выявления до прерывания беременности ИППП, кольпита, бактериального вагиноза;
- после мини-аборта в случаях хронических воспалительных заболеваний гениталий, наличия рубца на матке, неоднократных внутриматочных вмешательств в анамнезе.

С учетом темпов восстановления эндометрия и изменения гормонального статуса после прерывания беременности разными методами рекомендуется дифференцированная гормональная коррекция:

- после медикаментозного и мини-аборта целесообразно применение микродозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с гестагенами последнего поколения в течение 3 месяцев. Оптимальным препаратом является **НОВИНЕТ®**, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела, который применяют в контрацептивном режиме (по 1 таблетке с 5-го по 25-й день менструального цикла). Благодаря современному высокоэффективному гестагенному компоненту дезогестрелу и низкому содержанию гормонов, этот препарат не оказывает анаболического и андрогенного действий, не влияет на липидный спектр крови и артериальное давление. Кроме того, применение **НОВИНЕТА®** не вызывает побочных эффектов и оказывает дополнительное лечебное воздействие при дисменорее, предменструальном синдроме;

- после хирургического аборта целесообразно применение монофазных КОК с несколько большим содержанием эстрогенного компонента, например, **РЕГУЛОН®**, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. Следует отметить, что **РЕГУЛОН®** эффективен при умеренной гиперандрогении: на фоне его применения отмечалось существенное уменьшение андроген-зависимых изменений кожи (исчезновение акне, уменьшение потливости, себореи) у 21 (80,8%) пациентки. Антиандрогенный эффект обусловлен способностью препарата повышать в сыворотке крови концентрацию белков, связывающих половые стероиды, и снижать концентрацию свободного тестостерона [1].

Учитывая минимальное влияние медикаментозного аборта на организм пациенток, динамическое наблюдение необходимо осуществлять в течение месяца после аборта. Женщины, перенесшие мини-аборт без осложнений, должны находиться под диспансерным наблюдением в течение двух-трех месяцев после прерывания беременности. После хирургического аборта динамическое наблюдение пациенток необходимо осуществлять не менее 6 месяцев.

Наблюдение пациенток анализируемых групп в течение года после прерывания беременности, у которых был применен комплекс реабилитационных мероприятий, не выявило каких-либо нарушений их здоровья, непосредственно связанных с перенесенным вмешательством.

Таким образом, сохранение менструальной функции и репродуктивного здоровья женщины после аборта во многом зависит от адекватности последующей реабилитации. При этом особенно велика роль микро- и низкодозированных КОК последнего поколения **НОВИНЕТА®** и **РЕГУЛОНа®**, которые обеспечивают надежный контрацептивный эффект и нормализацию функции яичников.

LITERATURĂ

1. Гати на Т. А. Современные подходы к проведению искусственного прерывания беременности в первом триместре и профилактике осложнений аборта: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – М., 2001. – 25 с.
2. Кулаков В.И., Фролова О.Г., Волгина В.Ф. Медико-социальные аспекты планирования семьи // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 3. – С. 10-12.

3. Руководство по охране репродуктивного здоровья. – М.: Триада-Х, 2001. – 568 с.
4. Слепиова С.И. Факторы риска и причины невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 4. – С. 20-23.
5. Чередниченко Т.С. Беременность и роды у женщин после искусственного прерывания первой беременности и здоровье их младенцев: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 21 с.
6. Aubeny E., Peyron R., Turpin C.L. et al. Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol // Int. J. Fertil. – 1995. – Vol. 40. – P. 85-91.
7. Baird D.T., Sukcharoen N., Thong K. Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion // Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10. – P. 1521-1527.

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE SIFILISULUI ÎN ROMÂNIA

Dr. M. Ambros, Prof. Dr. N. Maier

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Departamentul Dermatovenerologie, Cluj-Napoca, România

Syphilis is a public health problem of major significance in Romania. The increase of syphilis incidence are specific features of STD dynamic in the last decades in Romania. Between mains factors that promote the increasing of syphilis (the incidence of gonorrhea is underestimated due the unreferenced of all cases) are the modification of sexual behavior, prostitution, degradation of socio-economic condition, deficiencies in health behavior and lack of specific legislation.

Key words: syphilis, epidemiology, incidence.

INTRODUCERE

Bolile cu transmitere sexuală (BTS) sunt bine cunoscute ca o majoră problemă de sănătate publică de mulți ani. Primele date despre sifilis în Europa apar în 1495. În 1497 o mare epidemie de sifilis cuprinde întreaga Europă. În zilele noastre, ca și acum 500 de ani, incidența sifilisului în multe țări este în creștere [1]. Epidemiologia sifilisului s-a schimbat substanțial pe glob în ultimii 25 ani. Au importanță mulți factori politici, economici și sociali. În ultimii ani se observă un declin al incidenței prin sifilis în Europa de Vest (Franța, Germania, Norvegia și Danemarca). Din 1990 se evidențiază o creștere semnificativă și dramatică în țările Europei de Est [2].

Începând cu anul 1990 în România se constată o majorare marcată a cazurilor de sifilis. În București se observă cea mai mare incidență de sifilis din România [3].

MATERIALE ȘI METODE

S-au luat în studiu toate formele de sifilis. Pentru diagnostic s-au folosit următoarele reacții serologice: VDRL și TPHA. Sursa de date a fost furnizată de Centrul de Statistică și Calcul a Ministerului Sănătății și Familiei din România. Incidența sifilisului în România a fost calculată la 100 000 locuitori, în perioada 1992-2001. Am determinat numărul total de cazuri de sifilis, distribuția lor după stadiul evolutiv al bolii, repartitia acestora după sex, mediul de proveniență și grupe de vârstă. S-a analizat și incidența în funcție de modul de depistare a sifilisului.

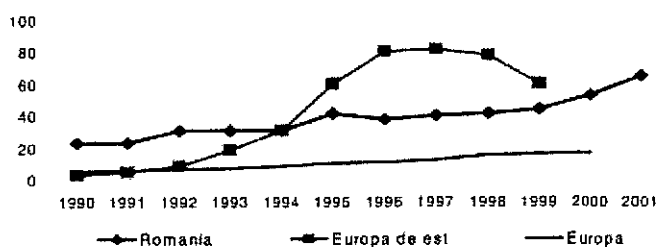
REZULTATE

Începând cu anul 1989 sifilisul a început să prezinte valori crescute, astfel în 1990 incidența prin sifilis s-a dublat față de anul 1988 (de la 11,0 la %000 în anul 1988 la 23,2%000 în 1990), valorile crescând an de an, ajungând în 2001 să aibă o incidență de 56,0 %000. Se remarcă o creștere în medie cu 20% a cazurilor în anii 2000 și 2001 față de anul anterior.

Analizând evoluția incidenței sifilisului (toate formele) pentru anii 1990-2001 în România, (graficul nr. 1) în comparație cu valorile medii ale incidenței în Europa și țările Europei de Est, se observă o incidență crescută a sifilisului în Europa de Est și o incidență mică în Europa. În România se observă o tendință de creștere a incidenței sifilisului. În *graficul nr. 2* este redat nivelul

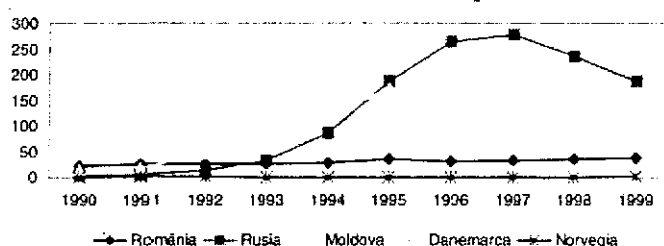
Des. 1

Evoluția incidenței sifilisului (toate formele) în perioada 1990-2001 în România comparativ cu Europa și Europa de Est



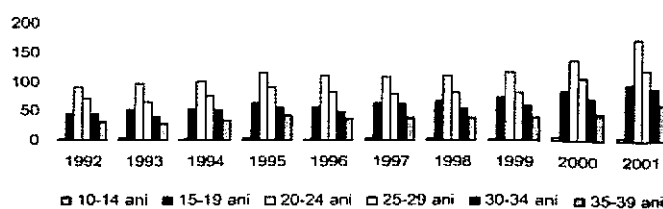
Des. 2

Incidența sifilisului la 100.000 de locuitori în câteva state din Europa



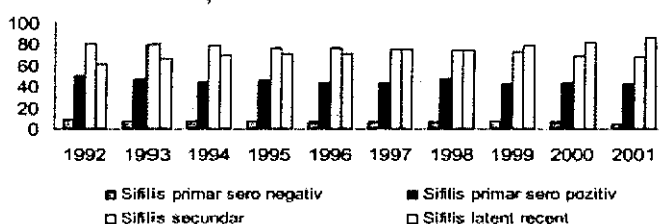
Des. 3

Dinamica incidenței sifilisului recent pe câteva grupe de vârstă în perioada 1992-2001



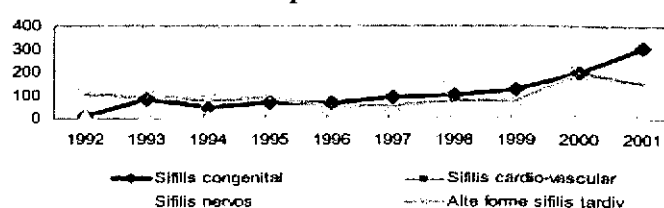
Des. 4

Incidența sifilisului recent în perioada 1992-2001 în funcție de forma clinică a bolii



Des. 5

Evoluția cazurilor prin sifilis tardiv pe forme clinice de boală în perioada 1992-2001



incidenței prin sifilis a unor țări din Europa. Se remarcă un indice mare a sifilisului în Rusia și Moldova, în timp ce în Danemarca și Norvegia are valori foarte mici (cele mai mici din Europa). Incidența sifilisului în România este în continuă creștere. Nivelul incidenței sifilisului (toate formele) se menține constant mai ridicat în rândul populației domiciliată în mediul urban și mai scăzut la populația domiciliată în mediul rural. În toți acești ani se menține supramorbiditatea masculină cu nivele crescute an de an față de valorile înregistrate la sexul feminin, această structură menținându-se atât în mediul urban cât și în mediul rural.

SIFILISUL RECENT

Sifilisul recent reprezintă formele clinice de sifilis primar, secundar și latent recent. Din totalul cazurilor de sifilis 97% au fost declarate ca sifilis recent. În consecință, evoluția incidenței sifilisului recent prezintă aceleași caracteristici ca sifilisul (toate formele). Ritmul anual de scădere/cresștere a valorilor incidenței sifilisului recent în perioada 1992-2001 este prezentat în tabelul nr. 1. În graficul nr. 3 urmărim evoluția sifilisului recent pe câteva grupe de vârstă între anii 1992 - 2001. Se observă că incidența cea mai mare este în grupa de vârstă 20-24 ani, iar cea mai mică în grupa de vârstă 10-14 ani. Odată cu vârsta incidența sifilisului scade. Analiza formelor clinice de sifilis recent este ilustrată în graficul nr. 4. Dintre formele clinice de boală ale sifilisului recent ponderea o deține sifilisul secundar și recent latent.

DEPISTAREA CAZURILOR DE SIFILIS RECENT

Depistarea activă presupune: investigații epidemiologice; controlul gravidelor, examinări periodice.

Depistarea pasivă este prezentarea din propria inițiativă la consultație.

Modul de depistare a cazurilor de sifilis recent este redat în graficul 8. Depistarea activă a sifilisului recent a fost constant mai mare decât cea pasivă în toți acești ani. Depistarea sursei de infecție a cazurilor de sifilis recent, a scăzut în mod continuu

an de an. Situația privind numărul contactilor sexuali declarați și identificați în cazurile de sifilis recent în perioada 1992-2001 este ilustrată în tabelul nr. 3.

SIFILISUL TARDIV

Sifilisul tardiv reprezintă manifestările clinice și serologice ale sifilisului, unde s-au depășit 2 ani de la contaminare (între 3 și 20 ani de evoluție). În tabelul nr. 3 este prezentată incidența sifilisului tardiv în perioada 1992-2001, din care reiese tendința de creștere a acestei forme de boală. Analizând evoluția cazurilor depistate prin sifilis tardiv pe forme clinice de boală în perioada 1992-2001, se remarcă o creștere bruscă a sifilisului congenital în comparație cu alte forme ale sifilisului tardiv, ilustrate în graficul nr. 5.

Tabelul 1

Ritmul de scădere/cresștere a valorilor incidenței sifilisului recent pe grupe de vârstă între anii 1992 - 2001.

Anii	Nr. cazuri noi Sifilis recent	Incidența la 10 000 locuitori	Incidența în lanț (în % față de anul anterior)	Ritmul anual de +/- față de anul anterior
1992	5806	25,5		
1993	5832	25,6	100,5	+0,5
1994	6483	28,5	111,2	+11,2
1995	7781	34,3	120,0	+20,0
1996	7155	31,7	92,0	-8
1997	7552	33,5	105,6	+5,6
1998	7574	33,7	100,3	+0,3
1999	8076	36,0	106,6	+6,6
2000	9731	43,4	120,5	+20,5
2001	12075	53,9	124,1	+24,1

Tabelul 2

Numărul contactelor sexuali declarați și identificați în cazurile de sifilis recent în perioada 1992-2001

Anii	Număr contacti declarați	Număr contacti declarați ce revin ptr. un bolnav	Număr contacti identificați	Număr contacti identificați la% contacti declarați
1992	7864	1.4	5775	73.4
1993	7631	1.3	5467	71.6
1994	8329	1.3	5800	69.6
1995	9756	1.3	6645	68.1
1996	8940	1.3	6200	69.4
1997	9821	1.3	6556	66.8
1998	8888	1.2	5818	65.5
1999	9755	1.2	5697	58.4
2000	10120	1.0	6193	61.2
2001	11523	1.0	7218	62.6

Tabelul 3

Incidența sifilisului tardiv în perioada 1992-2001

Anii	Număr cazuri sifilis tardiv	Indici la %ooo loc.	% din totalul cazurilor de sifilis
1992	125	0,6	2,1
1993	188	0,8	3,1
1994	135	0,6	2,0
1995	158	0,7	2,0
1996	122	0,5	1,7
1997	152	0,7	2,0
1998	184	0,8	2,4
1999	210	0,9	2,5
2000	403	1,8	4,0
2001	464	2,1	3,7

DISCUȚII

Sifilisul, datorită incidenței și contagiozității ridicate, afectării cu precădere a grupelor de vârstă tinere, leziunilor viscerale care pot apare, precum și a posibilității transmiterii infecției de la mamă la făt, continuă să rămână o problemă de sănătate publică.

Înflorirea sifilisului a fost cauzată în România de schimbările sociale, economice și politice, care au avut loc în această țară. Condițiile sociale și politice au permis după 1989 deschiderea hotarelor și mărirea migrației. Migrarea intensă a condiționat creșterea morbidității sifilisului, datorită schimbării comportamentului sexual. Incidența sifilisului la bărbați este mai mare decât la femei în acești ani. Bărbații au o tendință mai mare de a schimba partenerii sexuali și astfel riscul de a se infecta este mai mare, pe de altă parte se observă tendința de creștere a

incidenței sifilisului printre femeile tinere. În acest studiu incidența cea mai mare a fost stabilită la grupele de vârstă 20-24 ani și 25-29 ani. Se observă o creștere a incidenței sifilisului la grupa de vârstă 15-19 ani. Aceste grupe de vârstă au cea mai mare activitate sexuală și au o promiscuitate sporită.

Prevenirea răspândirii sifilisului începe cu educația, și anume cu educația sexuală a tineretului. Elevii nu au informații adecvate despre infecția sifilitică. Până în 1989 această temă a fost interzisă. Cunoștințele despre "sex protejat" sunt foarte sărace, ce ne demonstrează creșterea incidenței sifilisului în grupa de vârstă 20-24 ani și creșterea incidenței sifilisului congenital. Problema prostituției în România rămâne nerezolvată datorită legislației incomplete. Până în 1989 acest fenomen era limitat. Poliția efectua regulat razii și acest grup era testat serologic. În prezent prostituția este în creștere și cel mai dramatic este prezența tot mai des a minorilor printre prostituate. Crește incidența sifilisului congenital. Acest fenomen este cauzat de educația deficitară a minorilor, absența testării serologice a gravidelor. În trecut gravidele erau examinate serologic obligator în primul și al doilea trimestru de sarcină și imediat după naștere (sângele ombilical). Din cauza suportului financiar aceste reguli în prezent nu sunt respectate.

CONCLUZII

1. Sifilisul este o boală dermato-venerică cu o incidență mare în România.
2. Incidența sifilisului (toate formele) se menține la nivel înalt în mediul urban, comparativ cu cel rural.
3. Sifilisul recent reprezintă 97% din totalul de cazuri de sifilis înregistrate în România.
4. Dintre formele clinice ale sifilisului recent predomină formele latente de boală. Examinarea superficială și lipsa de dispensarizare a unor cazuri cu leziuni banale în aparență la nivelul organelor genitale constituie încă o problemă remarcabilă a deficiențelor care se mai observă în munca medico-sanitară, chiar și în serviciile de specialitate.
5. Se observă tendința de scădere a indicelui de depistare a surselor de infecție în sifilisul recent. Aici intervin și unele cauze obiective ca: insuficiența sau lipsa totală a datelor furnizate de bolnavi pentru identificarea surselor, colaborarea defectuoasă, cu mari întârzieri a unor organe sanitare în teren etc.
6. Eficacitatea mare a penicilinoaterapiei și ușurința cu care penicilina se poate procura și administra au creat un sentiment de securitate față de sifilis și a slăbit măsurile de precauție.
7. Educația sexuală în rândul tineretului necesită o atenție sporită a acestei probleme de către organele sanitare și instituțiile de învățământ.

BIBLIOGRAFIE

1. M. Bjekic, H. Vlajinac, S. Sipetic. Incidence of early Syphilis in Belgrade, 1985-1999. CEEDVA, Bulletin No2, september 29, 2000.
2. R. Dencheva, G. Spirov, K. Gilina, D. Nyagolova, G. Pehlivanov, N. Tsankov. Syphilis in Bulgaria- Epidemiological Survey 1990-1999. CEEDVA, Bulletin No2, september 29, 2000.
3. D. Forsea, S. Tiplica. Sifilis – aspecte epidemiologice. Dermatovenerologie vol. XLV nr. 3 supliment 2000.
4. WHO/Europe, HFA Database, January 2003.