

***СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ТЕРАПИИ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ***

*Сборник статей
(выпуск 1)*

г. Киев
2009

Современные подходы к терапии внутренних болезней: Сборник статей. — Киев, 2009. — 232 с.

Сборник включает в себя статьи по результатам исследований, проведенных в ведущих лечебных учреждениях, специализированных клиниках и центрах, на базе научных кафедр медицинских университетов и академий последипломного образования Украины и России.

В сборнике представлены статьи, посвященные актуальным вопросам медицинской науки и практики в области клинической урологии, аллергологии, дерматологии, кардиологии, терапии, педиатрии. В статьях обсуждаются вопросы современных методов диагностики, лечения и профилактики больных с заболеваниями органов мочевыводящей системы (пиелонефриты, циститы), аллергическими заболеваниями (аллергодерматозы, бронхиальная астма, аллергический ринит), нарушениями ритма сердца, нейроциркуляторной дистонией, климактерическими расстройствами и т.д.

Сборник предназначен для практических врачей следующих специальностей: урологов, аллергологов, дерматологов, кардиологов, терапевтов, педиатров.

СОДЕРЖАНИЕ

АДАПТОЛ

Л.А. Громов, Е.Т. Дудко «ТИПИЧНЫЕ» И «АТИПИЧНЫЕ» ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ	7
А.С. Свінціцький, В.П. Лакатош ЗАСТОСУВАННЯ АДАПТОЛУ В ЛІКУВАННІ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ	13
Л.О. Громов, І.Ф. Беленічев, О.Т. Дудко ПОРІВНЯЛЬНА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ АДАПТОЛУ	18
Т. Н. Мудрицкая, А.Н. Мальченко СОМАТОФОРМНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА	21
В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.В. Дмитриченко ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	25
Т.Д. Никула, В.О. Мойсеенко, Е.Г. Манжалій ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ТА МОЖЛИВІСТЬ КОРЕКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ «АДАПТОЛОМ»	30
И.Н. Скряпник, А.В. Невойт, О.В. Берук ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ	32
Л. А. Лапшина, П. Г. Кравчун, О. С. Шевченко КОРРЕКЦИЯ АДАПТОЛОМ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА	36
М.М. Потяженко, Г.В. Невойт, Н.О. Люлька, О.В. Берук ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ: СТРАТЕГІЯ ВИЗНАЧЕННЯ І ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ	42
О. С. Чабан, О.О. Хаустова ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З ТРИВОЖНИМИ СИНДРОМАМИ В МЕЖАХ НЕВРОТИЧНИХ ТА ПСИХОСОМАТИЧНИХ РОЗЛАДІВ (СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ X)	45

ГИСТАФЕН

О.А. Притуло, Д.В. Прохоров, М.В. Нгема КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ГИСТАФЕН» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ	57
Л.Д. Калюжная, Э.А. Мурзина, Н.В. Турик, Н.И. Савкина «ГИСТАФЕН» В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ	61
Е.М. Дитятковская, Е.В. Корецкая, М.А. Евтушенко, С.А. Бевз СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СНЯТИЮ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИИ	64

В.В. Поворознюк, Т.В. Орлик, О.Т. Дудко, Н.В. Григор'єва ЛІКУВАННЯ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ШИЙНО- ГРУДНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА В ЖІНОК ІЗ КЛІМАКТЕРИЧНИМИ РОЗЛАДАМИ.....	68
С.Г. Бурчинський ДО ПИТАННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ДІЇ НООТРОПІВ: ПРЕПАРАТ НООФЕН	74
Ю.И. Монастырский, В.К. Серкова, Н.В. Кузьминова, Ю.В. Домбровская ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «НООФЕНА» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ.....	77
В.В. Поворознюк, Т.В. Орлик ВПЛИВ НООФЕНУ НА ВЕРТЕБРАЛЬНИЙ БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ	81
В.В. Поворознюк, О.М. Слюсаренко, Т.В. Орлик ВПЛИВ НООФЕНУ НА КЛІМАКТЕРИЧНИЙ СИНДРОМ ТА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ.....	85
И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, М.Н. Соколова ПРЕПАРАТ НООФЕН В ТЕРАПИИ ПСИХОГЕННОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ.....	90

І.Я. Господарський, М.Т. Ковальчук, Х.О. Господарська ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ГРИП ЗА УМОВИ СУПУТНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ	95
--	----

Л.В. Кузнецова ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АЛЛЕРГИИ	97
Л.А. Яшина, Н.Г. Горovenko, М.А. Полянская, С.М. Москаленко АНТИГИСТАМИННЫЙ ПРЕПАРАТ ФЕНКАРОЛ В ЛЕЧЕНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ – АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ I-II СТУПЕНИ.....	101
Л. А. Яшина, Ю. И. Фещенко, В. И. Игнат'єва, М. А. Полянская, Г. В. Сидун ФЕНКАРОЛ – ЭФФЕКТИВНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	108
С.Н. Недельская, Е.Д. Кузнецова, И.В. Солодова, В.И. Мазур, Т.Г. Бессикало ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В ОСТРЫЙ ПЕРИОД.....	115
С.Н. Незабудкин, Т.И. Антонова, А.В. Ростова ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	118
О.М. Охотнікова, Г.А. Гайдучик МІСЦЕ Н1-АНТИГИСТАМІНІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ БРОНХООБСТРУКЦІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.....	125

А. С. Переверзев, В. В. Россихин, А.Н. Адаменко КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИТРОФУРАНОВ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	131
І.В. Багдасарова, Г.Д. Сулова, А.Л. Риков, В.А. Назаренко ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ФУРАМАГ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ	134
С.В. Яковлев, Л.А. Логвинов, И.А. Клочков, С.В. Поликарпова, А.Г. Панин, Л.А. Ковыршина, А.Г. Бойцов, С.И. Бова, С.Б. Рычова, О.М. Шеремет КЛИНИЧЕСКАЯ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ФУРАМАГ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЦИСТИТОМ	137
М.А. Мамаева ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ	144
В.П. Слепцов, Д.А. Заболотный, Т.В. Бабенко, Л.Ф. Притуло, Д.В. Шаевский, В.В. Панасенко, О.И. Рабилова ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФУРАМАГА В ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ	148
Е.Н. Падейская ФУРАМАГ В РЯДУ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРОИЗВОДНЫХ 5-НИТРОФУРАНА: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	152
В.І. Вдовиченко, А.Л. Демидова «ТЕРАПІЯ ПОРЯТУНКУ» В ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ЗВ'ЯЗКУ ІЗ ЗРОСТАННЯМ РЕЗИСТЕНТНОСТІ HELICOBACTER PYLORI ДО АНТИБІОТИКІВ	162
Л.А. Синякова, И.В. Косова РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ.....	165
Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ.....	169
О.В. Шатохина СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ФУРАГИНОМ И ФУРАМАГОМ ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ	172
Д.Д. Иванов, С.В. Кушніренко ПРОТИРЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ	177
Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко ЛЕЧЕНИЕ ЦИСТИТА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ	180
Д.Д. Иванов, С.В. Кушніренко ІНФЕКЦІЇ НИРОК ТА СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ Методичні рекомендації	182

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.Ю. Лишневская АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКИХ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА.....	193
---	-----

О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, В.Б. Шатило СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	200
А.Э. Радзевич, А.Ю. Коняхин, Т.Р. Каменева, Б.А. Родионов, М.Ю. Захарова МЕСТО ЭТАЦИЗИНА В ТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	206
О.Н. Крючкова, В.Н. Романец, В.Н. Николаев, А.Н. Сулима ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭТАЦИЗИНА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У БЕРЕМЕННЫХ	214
О.С. Сычев, Ю.В. Зинченко ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЭТАЦИЗИНА У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА	217
В.Ю. Лишневская, М.С. Папуга ЭТАЦИЗИН В КОРРЕКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	221
В.Л. Дощицин ЭТАЦИЗИН В ЛЕЧЕНИИ АРИТМИЙ СЕРДЦА (вопросы и ответы)	225

Леонид Громов, д-р мед. наук, профессор; Елена Дудко, канд. мед. наук

«ТИПИЧНЫЕ» И «АТИПИЧНЫЕ» ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины

Психофармакологии, как науке о веществах, действующих на головной мозг и изменяющих психические функции, исполнилось 50 лет. Ее рождение датируется 1952 годом, когда впервые был применен аминазин для лечения психических заболеваний. Это было начало первой группы психофармакологических средств — нейролептиков.

Затем были созданы новые психотропные препараты, что позволило классифицировать их следующим образом: *нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, психостимуляторы, ноотропы.*

Нейролептики и транквилизаторы оказывают депримирующее влияние на центральную нервную систему, антидепрессанты, психостимуляторы и ноотропы — активирующее.

В каждую из этих групп психофармакологических средств, особенно, нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов, входит довольно разнообразная номенклатура лекарственных препаратов, которые отличаются как по химической структуре, так и по механизму действия.

Во главе каждой группы стоят препараты с известным механизмом действия, получившие название «типичные».

Нейролептики — это производные фенотиазина и бутирофенона.

Антидепрессанты возглавляют ингибиторы MAO (моноаминоксидазы), а также избирательные и неизбирательные блокаторы обратного захвата моноаминов.

«Типичными» представителями транквилизаторов являются производные 1,4-бензодиазепа. Разнообразная по химической структуре, фармакологической активности и основным элементам механизма действия группа психофармакологических средств, отличающихся от «типичных» нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов, составляет соответственно «атипичные» нейролептики, антидепрессанты и транквилизаторы.

В данной работе рассматриваются «типичные» и «атипичные» транквилизаторы.

К «типичным» транквилизаторам, производным 1,4-бензодиазепа, относятся диазепам (сибазон), клоназепам, флуразепам, феназепам, лоразепам, альпразолам, оксазепам, медазепам, нитразепам, флунифразепам, триазолам, бротизолам, тетразепам, клобазам, гидазепам.

Все эти препараты в разной степени оказывают анксиолитическое, гипногенное, миорелаксирующее и транквилизирующее действие.

Основным положительным фармакологическим свойством «типичных» транквилизаторов является их анксиолитическое влияние, т.е. способность устранять тревогу, страх, панику, нервное напряжение.

В последние годы достигнуты большие успехи в понимании механизмов действия производных 1,4-бензодиазепа и небензодиазепиновых снотворных — зопиклона, золпидема. Это связано с расшифровкой молекулярного строения рецепторов ГАМК и ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Последний является биологической мишенью действия бензодиазепинов.

Фармакологически различают бисукуллинчувствительные ГАМК_A-рецепторы и баклофенчувствительные ГАМК_B-рецепторы. ГАМК_A-рецепторы связаны с ионными каналами клеточной мембраны для ионов Cl⁻ (хлора). ГАМК_B-рецепторы ассоциируются с G-протеин-связанными рецепторами и Ca²⁺-каналами [9, 12].

Наиболее хорошо изучены ГАМК_A-рецепторы. Установлено, что ГАМК_A-рецептор — это пентамерный белок, состоящий из пяти самостоятельных протеинов, которые образуют розетку вокруг мембранного канала для ионов хлора. Открытие канала для трансмембранного тока ионов Cl⁻ внутрь клетки вызывает гиперполяризацию мембраны, что определяет ингибирующую (тормозную) функцию нейрона. Лигандом этих каналов является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [11, 16, 21]. На эти каналы действуют бензодиазепины и небензодиазепиновые снотворные [17]. Белки ГАМК_A-рецепторов состоят из целого ряда субъединиц (α, β, γ), которые в свою очередь подразделяются на подтипы (α₁, β_{1,3}, γ₂ и т.д.) [8, 17]. Теоретически предполагается наличие 36 подтипов субъединиц ГАМК_A-рецептора. Структурное образование субъединиц белков ГАМК_A-рецептора закодировано в человеческой хромосоме 5 [22]. Каждый из белков подтипов субъединиц ГАМК_A-рецепторов имеет якорные аминокислоты, с которыми связываются ГАМК-позитивные, ГАМК-негативные, бензодиазепиновые и снотворные вещества, что во многом детерминирует их фармакодинамический профиль действия (рис. 1). Считается, что на расщепленной поверхности ГАМК_A-рецептора между α и γ его субъединицами встроен бензодиазепиновый рецептор, с которым взаимодействуют бензодиазепиновые транквилизаторы и снотворные средства, в том числе небензодиазепиновой структуры (зопиклон, золпидем) [12]. Эта молекулярная структура получила название ГАМК-хлорбензодиазепиновый

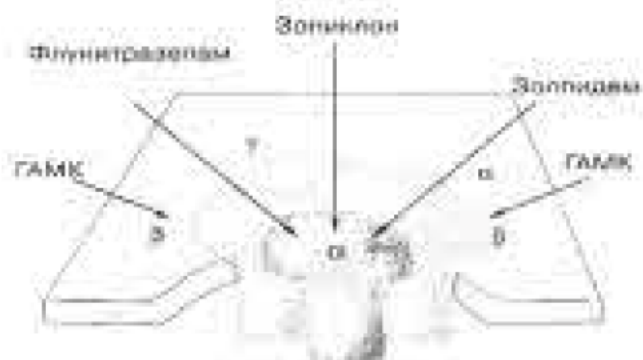


Рис. 1. Схематическое представление ГАМК_A-рецептора млекопитающих, встроенного в мембрану клетки; показаны α, β, и γ-субъединицы и связывающие участки для ГАМК и снотворных средств.

рецепторный комплекс (рис. 2). Бензодиазепины связываются с якорными аминокислотами субъединиц ГАМК-хлорбензодиазепинового рецепторного комплекса внутри хлорного канала, тогда как снотворные средства — на поверхности этого канала. Ключевыми аминокислотами для α-субъединицы ГАМК_A-рецептора являются гистидин (His) в положении 102 аминокислотной последовательности белка, тирозин (Tyr) — 159 и глицин (Gly) — 200. Для γ-субъединицы — фенилаланин (Phe) -77, метионин (Met) — 130 и треонин (Thr) — 142 [7, 23]. Связывание с этими ключевыми аминокислотами в различных субъединицах ГАМК-хлорбензодиазепинового комплекса определяют физиологические и фармакологические эффекты эндогенных и экзогенных лигандов этого рецепторного комплекса (рис. 3).

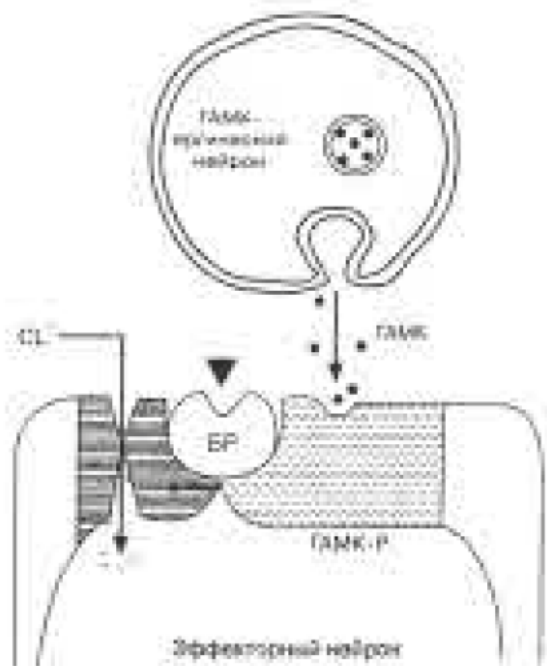


Рис. 2. Предполагаемый молекулярный механизм действия бензодиазепинов.

БР — бензодиазепиновый рецептор; бензодиазепиновая молекула изображена в виде треугольника; ГАМК-Р — ГАМК-рецептор; Cl⁻ — хлорид, проходящий через хлорный канал.

При этом, в отсутствие ГАМК, бензодиазепины не влияют на хлорную проводимость нейрональных мембран. Более того, они не влияют на число хлорных каналов и движение ионов Cl⁻, но удлиняют возможность существования открытых ионных каналов в ответ на действие ГАМК.

Среди нежелательных побочных эффектов бензодиазепинов наиболее существенными являются миорелаксация, снижение памяти и развитие физической и психической зависимости. Синдром зависимости формируется при хроническом лечении определенными бензодиазепинами [18].

Показано, что при длительном введении бензодиазепинов снижается количество РНК мессенджера, кодирующего различные субъединицы ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в коре мозга. При этом снижается экспрессия генов α₁, β₂, γ₂ субъединиц, которые являются самыми распространенными в ГАМК_A-рецепторе. Это снижение регуляции транскрипции генов, которые кодируют образование субъединиц α₁, β₂, γ₂, происходит на 5 хромосоме [13]. Такие же изменения (но более ограниченные) транскрипции генов субъединиц наблюдаются при длительном введении зонпидема и зопиклона, что может приводить к развитию зависимости при хроническом применении этих снотворных средств.

К «атипичным» транквилизаторам относятся амизил, оксипидин, адаптол, ноофен, тофизопам, триоксазин, азапириновые производные (буспирон, ипсапирон, тандоспирон, гепирон). В связи с выраженной ω-холинолитической активностью амизил и оксипидин в настоящее время в клинической практике в качестве транквилизаторов практически не используются. Тофизопам, ноофен и триоксазин наряду с транквилизирующим действием оказывает определенное психостимулирующее влияние.

Группу «атипичных» транквилизаторов составляют различные по химической структуре и во многом с неизвестным механизмом действия лекарственные препараты, которые также оказывают анксиолитическое действие, но не вызывают миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости.

Транквилизирующее влияние препаратов семейства буспирона определяется их способностью модулировать серотонинергическую передачу, которая наряду с ГАМК-ергической системой в ЦНС выполняет ингибирующую (тормозную) функцию.

Своеобразными психофармакологическими свойствами обладает Адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазибицикло (3,3,0) октандион-3,7). Этот препарат оказывает умеренное транквилизирующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. Адаптол по химическому строению близок к метаболитам организма, т.к. состоит из двух молекул мочевины. Поэтому считается, что препарат может оказывать метаболическое действие, нормализуя нарушенные стрессом различные метаболические процессы; кроме того, адаптол может влиять на функционирование нейромедиаторных систем. Однако механизм действия адаптола до конца не выяснен [5]. Согласно данным литературы,



Рис. 3. Роль индивидуальных аминокислот ГАМК_A-рецептора в связывании с бензодиазепинами и другими препаратами. Показаны аминокислоты на (а) α (вверху) и (б) γ (внизу) субъединицах ГАМК_A-рецептора, чьи мутации изменяют взаимодействия при связывании препарата. Предполагаемая роль каждой из аминокислот обозначена в рамках.

препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМК-ергических механизмов мозга. Такое представление обосновывается тем, что препарат ингибирует фенаминовое возбуждение, снижает уровень норадреналина в мозге и снижает токсичность фенамина, а также препятствует повышению содержания глутамата в мозге, вызываемому стрессом. Наряду с этим, адаптол повышает уровень серотонина в крови и в стволе мозга. В мозге повышается также количество ГАМК. Кроме того, адаптол усиливает ареколиновый тремор [5]. Следует, однако, отметить, что указанные эффекты регистрировались при введении больших доз адаптола (1000–1500–2000 мг/кг), что составляет 1/2–1/3 от ЛД₅₀ если принять во внимание, что ЛД₅₀ препарата находится в пределах 3500 мг/кг. Учитывая достаточную лечебную эффективность адаптола и его популярность среди врачей и пациентов, нами были предприняты систематические исследования, направленные на выяснение механизмов действия этого препарата. В наших исследованиях, при изучении механизма действия адаптола, был использован метод фармакологического анализа функционирования нейромедиаторных систем. С этой целью оценивалось влияние адаптола на основные эффекты селективных анализаторов функционирования ГАМК-, глицин-, глутамат-, адрено-, дофамино- и холинергической систем. Адаптол вводился внутривенно в дозе 500 мг/кг за 1 ч до внутривенной инъекции соответствующих анализаторов (стрихнин-глицинергическая система; пикротоксин, тиосемикарбазид, бикикуллин, коразол-ГАМК-ергическая система;

никотин, ареколин, эзерин-холинергическая система; апоморфин, галоперидол-дофаминергическая система, сиднокарб-адренергическая система; каиновая кислота-глутаматергическая система). Проведенные исследования показали, что адаптол не предупреждал развитие судорог при введении коразола, пикротоксина, бикикуллина, тиосемикарбазид, стрихнина, каиновой кислоты и никотина. Следовательно, адаптол не оказывает существенного влияния на ГАМК-, глицин-, глутамат- и Н-холинореактивные системы. Препарат также не изменял эффекты ареколина и эзерина. Наряду с этим, адаптол снижал выраженность галоперидоловой каталепсии, но не устранял апоморфиновую стереотипию. Препарат предупреждал сиднокарбовую гипертермию, но усиливал двигательную гиперактивность, вызванную сиднокарбом. Эти результаты дают основания предположить, что адаптол, в плане действия на нейромедиаторные системы, оказывает основное влияние на катехоламинергическую систему, которая, как известно, является одной из ведущих нейрохимических систем реагирования при стрессорных воздействиях и эмоциональных реакциях. При этом можно констатировать, что адаптол сочетает свойства дофамин-положительного и своеобразного агониста-антагониста адренергической системы. Это важно для понимания клинических эффектов адаптола, так как препараты с таким механизмом действия могут снижать явления страха, тревоги, эмоционального напряжения и одновременно с этим активировать нейрофизиологические функции при астеноневротическом синдроме.

Стрессорные воздействия инициируют развитие «оксидантного стресса». Активация при этом процессов свободнорадикального окисления является причи-

ной структурно-функциональной дезорганизации клеточной мембраны, а значит, синаптической передачи.

В литературе имеются сведения о том, что адаптол оказывает прооксидантное действие [5]. В то же время, мочевины рассматривается как эталонный антиоксидант, наряду с α -токоферолом, дибунолом и другими референтными антиоксидантными препаратами [1,2,20]. Выше указывалось, что по химической структуре адаптол состоит из двух молекул мочевины. Все это оправдывало исследование возможной антиоксидантной активности адаптола.

Антиоксидантные свойства адаптола изучали по ингибированию супероксидрадикала в системе аутоокисления адреналина, по торможению процессов пероксидации в гомогенате ткани головного мозга,

вызванных токсической концентрацией донаторов нитратов (нитрозирующий стресс) и по торможению окислительной модификации белков в условиях окислительного стресса *in vitro* [3, 10, 15]. Влияние адаптола на процессы свободно-радикального окисления (СРО) определялось по его антирадикальной активности (АРА), антиоксидантной активности (АОА) и содержанию малонового диальдегида (МДА). Полученные результаты приведены в таблицах 1-4.

Как видно из представленных данных, у адаптола обнаружен антиоксидантный эффект. При этом адаптол в концентрации в 1,5 раза ниже, чем мочевины, в 1,5 раза превышает мочевины по АРА (табл. 1). Данный факт свидетельствует о том, что находящиеся в структуре молекулы адаптола два остатка

Таблица 1

Антирадикальная активность адаптола по ингибированию супероксидадикала in vitro

Препарат	Концентрация, мкМ	Оптическая плотность, Д	АРА,%
Контроль (адреналин)	$2,25 \cdot 10^{-3}$	$0,17 \pm 0,005$	—
Адаптол	0,30	$0,095 \pm 0,0015^{**}$	44,0
Мочевина	0,50	$0,12 \pm 0,002^{**}$	30,0

Примечание: в таблицах 1-4

* — достоверные различия по сравнению с интактной;

** — достоверные различия по сравнению с контролем.

Таблица 2

Антиоксидантная активность адаптола при ферментативном иницировании СРО in vitro

Препарат	Концентрация, мкМ	МДА, мкМ/мл	АРА,%
Интактная	—	$0,28 \pm 0,007$	—
Контроль (FeSO ₄)	25,0	$4,50 \pm 0,07^*$	
Адаптол	2,4	$2,50 \pm 0,03^{**}$	44,0
Дибунол	3,0	$3,2 \pm 0,04^{**}$	28,0

Таблица 3

Влияние адаптола на содержание малонового диальдегида (МДА) в гомогенате головного мозга крыс при моделировании нитрозирующего стресса in vitro

Исследуемые серии	Концентрация, мкМ	МДА, мкМ/г ткани	% снижения
Интактная	—	$0,55 \pm 0,002$	—
Контрольная (стресс) Нитропруссид натрия	—	$2,52 \pm 0,075^*$	—
Адаптол	1,24	$1,95 \pm 0,065^{**}$	-22,6
Дибунол	2,28	$2,24 \pm 0,027^*$	-11,0

Таблица 4

Влияние адаптола на окислительную модификацию белков в тканях мозга крыс при моделировании окислительного стресса in vitro

Исследуемые серии	Концентрация, мкМ	Продукты окислительной модификации белка д.е. 1 г ткани	
		270 нм	363 нм
Интактная	—	$4,08 \pm 0,08$	$12,6 \pm 0,10$
Контрольная (стресс) H ₂ O ₂ — 50 мМ, FeSO ₄ — 10 мМ	—	$27,6 \pm 0,074^*$	$48,5 \pm 2,60^*$
Адаптол	1,24	$20,1 \pm 0,52^{**}$	$32,0 \pm 1,14^{**}$
Дибунол	3,0	$24,0 \pm 0,44$	$44,0 \pm 2,31$

мочевины сообщают последняя свойства «ловушки» супероксидрадикала. Этот эффект у адаптола более сильный, чем у мочевины.

Антиоксидантная активность адаптола, при неферментативном иницировании СРО, оказалось в 1,5 раза выше, чем у известного антиоксиданта дибунола (ионола) (табл. 2). Адаптол проявляет также АОА в условиях моделирования нитрозирующего стресса *in vitro*, превышая действие дибунола в 2 раза (табл. 3) Подобный эффект адаптола связан с его способностью ингибировать супероксидрадикал (табл. 1) и, возможно, предотвращать образование ONOO⁻.

Исследование АОА адаптола в условиях окислительного стресса *in vitro* показало, что адаптол тормозит образование альдегидных продуктов окисления белков головного мозга крыс на 27,3% (при максимуме поглощения 270 нм) и карбоксильных (конечных) продуктов окисления белков (при 363 нм) на 34% (табл. 4). По этому тесту адаптолу превосходит мочевину, которая вообще не тормозит образование карбоксильных продуктов окисления белков головного мозга крыс.

Таким образом, в механизме действия препарата «Адаптол» присутствует прямой антиоксидантный эффект, который заключается в способности ингибировать активные формы кислорода и за счет этого тормозит перекисидацию не только липидов, но и белков. Учитывая, что липидный бислой и белки составляют структурно-функциональную основу клеточной оболочки, которая нарушается при окислительном стрессе, становится понятным ключевое

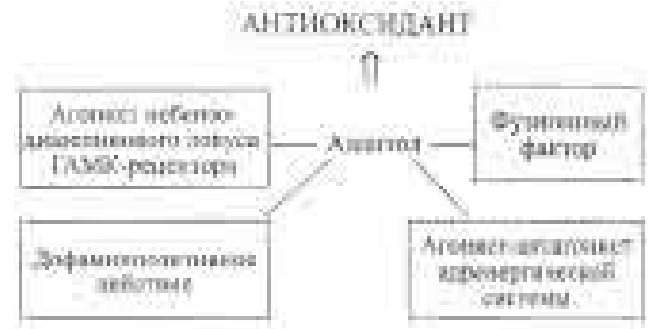


Рис. 4. Механизмы действия адаптола

значение антиоксидантных свойств адаптола в механизме его мембраностабилизирующего, адаптогенного и транквилизирующего действия.

В пользу мембранотропного действия адаптола свидетельствуют еще ряд положений.

Первое. Квантово-химические расчеты электронных орбиталей молекулы адаптола и молекул аминокислот, составляющих белковый остов α- и γ-субъединиц ГАМК-рецептора показали возможность средней силы взаимодействия препарата с треонином (Thr 142) γ-субъединицы (см. рис. 3). Эта аминокислота γ-субъединицы не связывается с бензодиазепиновыми транквилизаторами.

Представленный анализ позволяет сделать заключение о том, что адаптолу может быть агонистом ГАМК_A-рецептора (небензодиазепинового его локуса) на пост- или пресинаптической мембране.



Рис. 5. Выбор стандартизированного лечения невротических и неврозоподобных состояний

Второе. Из данных литературы [6] известно, что мочевины обладает сильным фузигенным действием, т.е. усиливает слияние мембран пресинаптических везикул с пресинаптической мембраной. Этот процесс инициирует экзцитоз, т.е. высвобождение медиаторов из пресинаптического депо.

Так как молекула адаптола состоит из 2 фрагментов мочевины, то можно предполагать, что препарат также обладает фузигенными свойствами, усиливая высвобождение тормозных и активирующих медиаторов, оптимизируя тем самым процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

На основании полученных результатов исследований и данных литературы можно представить схему механизмов действия адаптола (рис. 4).

Исходя из полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод о том, что ключевым моментом в механизме действия адаптола являются его антиоксидантные свойства. Адаптол также демонстрирует свойства агониста-антагониста адренергической системы, что объясняет его выраженные нормостенические эффекты.

Кроме того, препарат обладает дофаминположительным влиянием, что клинически проявляется в его ак-

тивирующем компоненте действия. Имеются экспериментальные предпосылки, свидетельствующие о том, что адаптол обладает фузигенной активностью и проявляет свойства агониста небензо-диазепинового локуса ГАМК-рецептора. Таким образом, сочетание нейрометаболического и нейро-медиаторного действия адаптола объясняет полифункциональность его нейрофармакологических эффектов.

Согласно определению Г.А.Авруцкого (цит. по М.Д.Машковскому [4]), транквилизаторы, адресуясь главным образом к психопатологическим расстройствам невротического уровня, способствуют устранению широкого круга невротических и неврозоподобных расстройств, уменьшая, прежде всего, эмоциональную напряженность, тревогу и страх.

Анализ экспериментальных и клинических данных по механизму действия и фармакологическим эффектам «типичных» и «атипичных» транквилизаторов позволяет предложить схему выбора лечебной тактики фармакотерапии различной клинической симптоматики при неврозах и неврозоподобных состояниях.

На рис. 5 приведены варианты выбора «стандартизированной схемы лечения», в соответствии с современными воззрениями.

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
2. Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Коваленко СИ. Антирадикальная и антиокислительная активность соединений производных 1,2,4-триазола и хиназолина при ишемии мозга//Укр. биохим. журн. — 1996. — Т.68. №1. — С. 100-104.
3. Губский Ю.І., Дунаев В.В. Беленічев та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільно радикальних процесів у дослідах in vitro: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М: Медицина, 1993. — Т.1. — С. 86.
5. Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Мебикар. — М., 1990, — 45 с.
6. Трикаш И.О., Терлецкая Я.Т., Колчинская Л.И., Малышева М.К. Способность латротоксинподобного белка головного мозга вызывать слияние отрицательно заряженных липосом//Нейрофизиол. — 1993. — №1 (5). — С. 329-334.
7. Arin J. , Brooks-Kagal A. , Weiss O. S. Two tyrosine residues on the a subunit are crucial for benzodiazepine binding and allosteric modulation of aminobutyric acid_A receptors//Moi. Pharmacol. — 1997. —V.51. — P. 833-841.
8. Barnard E. A., Skolnik P., Bateson A.N., Sieghart W. International Unipn of Pharmacology-XV-Subtypes of g-aminobutyric acid_A receptors — classification the basis of subunit structure and receptor function//Pharmacol. Rev. — 1998. — V.50. — P. 291-313.
9. Chebib M., Johnston G.A.R. GABA-Activated Ligand Gated Ion Channels: Medicinal Chemistry and Molecular Biology//J. Med. Chem. — 2000. — V.43, №8. — P. 1427-1447.
10. Daneshvar B., Frandes H., Autrup H. g-Glytamyl semialdehyde and 2-amino-adipic semialdehyde: Biomarkers of oxidative damage to protein// Biomarkers. — 1997. — V.14, №2. — P. 236-245.
11. Devis P.A., Hanna M.C., Hales T.G., Kirkness E.F. Insensitivity to anaesthetic agents conferred by a class of GABA_A receptor subunit//Nature. — 1997. — V.385. — P. 820-823.
12. Doble A. New insights into the mechanism of action of hypnotics//J. Psychopharmacol. — 1999. — V.13, №4 (Suppl.1). — P. 11-20.
13. Holt R.A., Bateson A.N., Martin I.L. Chronic treatment with diazepam or abecamil differentially affects the expression of GABA_A receptor subunit mRNAs in the rat cortex//Neuropharmacol. — 1996. — V.35. — P. 1457-1463.
14. Holt R.A., Bateson A.N., Martin I.L. Chronic Zolpidem treatment alters GABA_A receptor mRNA levels in the rat cortex//Eur. S-Pharmacol. — 1997. — V.329. — P. 129-132.
15. Hausladen A. NO and metalloprotein//Eur. Cell Biol. — 1998. — V. 75 (Suppl.48). — P. 32-38.
16. Johnston G.A. R. GABA_A receptor pharmacology //Pharmacol. Ther. — 1996. — V.69. — P. 176-198.
17. Korpi E. R., Muttilla M.J., Wisden W., Luddens H. GABAA receptor subtypes — clinical efficacy and selectivity of benzodiazepine site ligands // Ann. Med. — 1997. — V.29. — P. 275-282.
18. Ladez M. Benzodiazepines. A risk — benefit profit И CNS Drugs. — 1994. — V. 1. — P. 377-387.
19. Mehta A.K., Ticku M.K. An update on GABA_A receptors//Brain Res. Rev. — 1999. — V.29. — P. 196-217.
20. Riondel J., Glise D., Fernandez-Carlos T. In Vitro comparative study of cytolysis mediated by natural Killes all towards malignant alls preincubated with antioxidants//Anticancer Res. — 1998. — V.18, №3. — P. 1757-1763.
21. Sieghart W. Structure and pharmacology of g-aminobutyric acid_A receptor subtypes//Pharmacol. Rev. — 1995. — V.47. — P. 181-234.
22. Whiting P.S., Mc. Kernan R.M., Wafford K.A. Structure and pharmacology of vertebrate GABA_A receptor subtypes//Intl. Rev. Neurobiol. — 1995. — V.38. — P. 95-138.
23. Wieland H.A., Luddens H., Seeburg P.H. A single histidine in GABA_A receptors is essential for benzodiazepine agonist binding// Biol. Chem. — 1992. — V.267. — P. 1426-1429.

А.С. Свінцицький, В.П. Лакатош

ЗАСТОСУВАННЯ АДАПТОЛУ В ЛІКУВАННІ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

У 1931 році англійським ученим доктором Робертом Франком уперше був описаний синдром передменструального напруження — симптомокомплекс, що розвивається в другій фазі менструального циклу і проявляється нервово-психічними, вегетосудинними й обмінно-ендокринними порушеннями.

Ці порушення виникають у термін від двох тижнів до двох днів до менструації й минають відразу, або протягом перших днів після її настання. У більшості країн світу це явище одержало назву «передменструальний синдром» (ПМС) і воно має статус окремої нозологічної одиниці. Дані щодо його частоти досить суперечливі, однак, як підкреслює більшість дослідників, 90% жінок протягом життя зазнають хоча б декількох з більш ніж ста відомих проявів ПМС, при цьому в 25–49% жінок репродуктивного віку симптоми захворювання помірно виражені, у 10–12% вони настільки сильні, що це порушує звичний ритм їхнього життя, негативно впливає на відносини в родині і на роботі, а 5% змушені звертатися за екстреною медичною допомогою або втрачають контроль над своїми діями (від застосування фізичної сили до думки про самогубство) [5, 7].

Етіологія і патогенез ПМС донині залишаються неповністю вивченими. Існує кілька теорій, що пояснюють його виникнення. Дехто з дослідників вважає, що в основі ПМС лежить порушення взаємин між естрогенами і прогестероном, інші пов'язують ПМС із порушенням водно-сольового обміну, алергією до власних гормонів, з функціональними порушеннями вегетативної нервової системи, з гіперпролактинемією [9].

Комплексне вивчення етіологічних факторів, преморбідного тла, функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-надниркові залози, свідчать про первинну участь гіпоталамуса у виникненні ПМС. Можна вважати, що ПМС є проявом недостатності адаптаційної системи організму на рівні гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-надниркові залози.

Відомо, що в багатьох функцій жіночого організму відзначається хвилеподібне коливання, яке збігається з ритмічною діяльністю статевої системи, так звана менструальна хвиля. Починаючи приблизно із середини менструального циклу, вона досягає максимуму перед настанням менструації, а відразу після настання менструації, знижується [5].

Виходячи із сучасних уявлень про роль гіпоталамуса в регуляції менструального циклу й організації адаптаційних реакцій, вважають, що при нормальній функції гіпоталамуса й пов'язаних з ним вищих

відділів ЦНС, забезпечується такий стан гомеостазу, коли не тільки мінімальні, але і досить виражені фізіологічні коливання, властиві менструальному циклу, не відбиваються на стані жінки.

При уродженому недорозвиненні гіпоталамуса або порушенні його функції, унаслідок впливу патогенних факторів, механізми адаптації порушуються. При цьому, передменструальна напруженість, що «згасає» на рівні проміжного мозку у здорових жінок, стає подразником, який формує симптомокомплекс ПМС [2, 5, 6, 10].

Виникненню ПМС сприяють стреси, аборти і пологи, особливо патологічні, а також такі інфекційні захворювання, як ГРВІ, грип, дизентерія, енцефаліт. Крім того, виникненню ПМС сприяє хронічний вплив радіації, робота на шкідливих промислових підприємствах, перенесені черепно-мозкові травми.

Для ПМС є характерною циклічність перебігу з появою в другій половині менструального циклу скарг на дратівливість, депресію, агресивність, плаксивість, головний біль і запаморочення, нудоту і блювання, порушення сну, хворобливе нагрубання молочних залоз, набряки, метеоризм, свербіж всього тіла або деяких його частин, біль у ділянці серця, тахікардію, гіпертермію, озноб тощо.

Нейропсихічні прояви ПМС виявляються не тільки в скаргах, але й у поведінці хворих. Неадекватність поведінки хворих із ПМС у другій половині менструального циклу слугує сигналом захворювання і не піддається самоконтролю. У першій половині менструального циклу жінки критично оцінюють своє поведіння.

Провідну роль у клініці ПМС відіграють розлади вегетативної регуляції, що клінічно проявляються різними нейровегетативними синдромами (емоційна лабільність, неспокійний сон, швидка стомлюваність, почастищення і лабільність пульсу, пітливість, посилений дермографізм, локальні спазми або розширення артерій, асиметрія АТ і нічної температури, акроціаноз, зміни кольору шкіри, мігрень). Біль у ділянці серця часто-густо нагадує напади стенокардії, що змушує пацієнтку звертатися до терапевта [14, 15]. При цьому має значення циклічність появи болю, відсутність ефекту від коронаролітиків, дані ЕКГ. Аналіз клінічної симптоматики вегетосудинної дисфункції дозволяє виділити такі її особливості:

- 1) множинність і поліморфність скарг хворих;
- 2) тривалий анамнез, що вказує на хвилеподібний перебіг хвороби, посилення всієї симптоматики під час загострення;

- 3) доброякісність перебігу;
- 4) невідповідність між великою кількістю скарг і малою кількістю об'єктивних ознак хвороби неспецифічного характеру;
- 5) ефективність лікування седативними препаратами.

Таким чином, ПМС є одним із класичних психосоматичних розладів, у профілактиці й лікуванні якого істотна роль належить своєчасній корекції адаптаційних механізмів нейрогуморальної регуляції гомеостазу організму [4,11, 13].

У зв'язку з тим, що у синдромологічній структурі ПМС присутні такі симптоми, як тривога, страх, емоційна і вегетативна лабільність, м'язова напруженість, підвищена виснаженість, застосування препаратів транквілізуючої дії є необхідним.

Найбільш розповсюдженими є транквілізатори бензодіазепінового ряду: діазепам (реланіум, седуксен), рудотель, хлордіазепоксид (еленіум), тазепам, феназепам, грандаксин та ін. У спектрі їхньої психо- і вегетотропної активності найбільш значущими є анксиолітична (протитривожна), антифобічна, міорелаксуюча, снодійна активність.

Разом з бажаними ефектами дана група препаратів викликає низку негативних явищ, таких як виражена сонливість (часто), атаксія, м'язова слабкість, зниження розумової і фізичної працездатності, зниження швидкості реакції, емоційна байдужість, частими є звикання й індивідуальна непереносимість.

У зв'язку з появою на фармацевтичному ринку великої кількості нових препаратів транквілізуючої дії, визначено основні вимоги, яким вони мають відповідати:

- 1) наявність широкого: спектра фармакотерапевтичної дії, ефективний вплив на різні системи організму;
- 2) комплексний механізм дії, що забезпечує в оптимальному випадку поєднання адаптогенних, вегетостабілізуючих, стреспротективних і ноотропних властивостей;
- 3) наявність, окрім лікувальної і профілактичної дії, здатності запобігати розвитку патології на етапі «передзахворювання»;
- 4) безпека і гарна переносимість;
- 5) економічна доступність.

Слід зазначити, що розробка такого ряду засобів є порівняно молодим напрямом у фармакології й тому на світовому фармацевтичному ринку досить жорстким критеріям, зазначеним вище, відповідає досить обмежена кількість препаратів. Ще меншою мірою дані засоби представлені в Україні [1].

Яскравим представником, що найбільш повно відповідає вищезазначеним вимогам, є Адаптол — похідний двох метильованих фрагментів сечовини (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазобіцикло «3,3,0» октадіон-3,7). Будучи похідним природних метаболітів організму, Адаптол має високий ступінь біологічної доступності, велику терапевтичну широту дії, не піддається біохімічним перетворенням в організмі, не виявляє кумулятивних властивостей. Що є особливо важливим, цей препарат — малотоксич-

ний (токсичність Адаптолу у 150 разів менша, ніж у дилтіазему).

Адаптол — препарат, якому притаманний увесь спектр психотропних впливів, характерних для «традиційних» транквілізаторів, водночас він позбавлений основних побічних реакцій, властивих похідним бензодіазепіну (навіть у високих дозах).

Широта терапевтичного ефекту Адаптолу обумовлена вегетостабілізуючою дією. Адаптол регулює багато функцій організму, приводячи їх до норми. Потужна вегетостабілізуюча дія дозволяє, широко використовувати Адаптол у лікуванні цілої низки дезадаптуючих станів, наприклад при нейроциркуляторній дистонії, будь-яких інших захворюваннях, що супроводжуються розладами вегетативної регуляції, а також обумовлює його застосування при ПМС. Адаптол виявляє м'яку ноотропну дію, що полягає у підвищенні логічності і швидкості мислення, не стимулюючи емоційну активність. Адаптол відновлює нормальний рівень мислення у здорових людей на тлі фізичної і психічної перевтоми. Поєднання вегетостабілізуючої, помірної транквілізуючої та ноотропної дії Адаптолу дозволяє досягати адаптогенної активності, антистрессового й стреспротекторного ефекту. Застосування цього препарату забезпечує збільшення мозкового кровотоку, антигіпоксичні ефекти, поліпшення розумової і фізичної працездатності без зниження швидкості реакції. Адаптол можна приймати, не припиняючи будь-якого виду діяльності. Він добре поєднується практично з будь-якими лікарськими засобами, не має обмежень використання, пов'язаних з віком хворого або супутньою патологією.

Особливо слід наголосити на стреспротекторній дії Адаптолу. Протекція стресу, як спосіб фармакологічного захисту від психічних перевантажень, полягає у превентивному прийомі транквілізатора для попередження розвитку небажаних наслідків стресу. Таким чином, застосування Адаптолу протягом періоду, під час якого організм піддається перевантаженню, підвищує соціальну стійкість індивідуума і дозволяє виконувати роботу з більшою ефективністю.

Нами проведено спостереження за 75 жінками віком від 20 до 43 років, які перебували на лікуванні в клініці внутрішніх хвороб із приводу різних форм патології, у яких при складанні анамнезу було діагностовано ПМС. Тривалість ПМС коливалася від 2 міс до 10 років.

Нервово-психічні порушення у всіх обстежених нами хворих характеризувалися великим поліморфізмом скарг. У клінічній картині домінували три основні групи симптомів. До першої групи було віднесено вегето-судинні розлади: припливи жару до голови і верхньої половини тулуба, озноблення, головний біль, часте запаморочення, підвищена стомлюваність, слабкість, розлад сну (безсоння вночі і сонливість удень). До другої групи були віднесені психопатологічні симптоми невротичного характеру: дратівливість, плаксивість, емоційна лабільність, тривога і занепокоєння, неприємні відчуття

у різних частинах тіла, нав'язливі сумніви і спогади. Третя група була представлена симптомами, що вказують на соціальну дезадаптацію хворих: відзначалося зниження працездатності, конфліктність у домашній і сімейній обстановці, змушене звуження кола інтересів. Зазначені групи симптомів виявлялися у всіх обстежених нами пацієнтів практично однаковою мірою.

Усі хворі, залежно від проведеної медикаментозної корекції нервово-психічних розладів, були розподілені на три групи, порівняні між собою за віком, тривалістю та тяжкістю ПМС. До першої (основної) групи увійшло 28 хворих, які одержували адаптол по 0,3-0,6 г 3 рази на день. Другу групу склали 25 хворих, які одержували настоянку пустирника, настоянку або екстракт валеріани, настоянку півонії як седативні засоби. До групи порівняння увійшли 22 обстежених жінки з аналогічними захворюваннями, які одержували лише базову терапію основного захворювання, а також плацебо. Тривалість лікування становила від 15 до 20 днів (табл. 1).

Ефективність лікування оцінювали на підставі клінічного спостереження, відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України з клінічного вивчення лікарських речовин. За критерій ефективності лікування слугувало повне і стійке зникнення патологічних симптомів.

Адаптол призначали в дозі 0,3-0,6 г 3 рази на день, з 14-го дня від початку і до кінця менструального циклу.

Було проведено моніторинг регресування основних суб'єктивних і об'єктивних симптомів, що спостерігалися у хворих, після 1 курсу лікування (табл. 2).

З'ясувалося, що поліпшення вегето-судинної симптоматики у I групі досліджених (які приймали Адаптол) спостерігалось у 83-100% пацієнтів, при цьому відчуття ознобу минуло у всіх пацієнтів, а головні болі, припливи жару, запаморочення, підвищена стомлюваність, розлади сну ефективно усувалися у більшості хворих (рис. 1).

Крім того, дуже важливо відзначити, що позитивний ефект наставав уже на 3-5 день від початку лікування. Це значно швидше, ніж у хворих II і III груп.

У II групі пацієнтів, які приймали седативні препарати рослинного походження, лікування виявилось ефективним у 25-38% досліджених, на 12-14 день від початку лікування, що значно поступається показникам у пацієнтів I групи. У хворих III групи показники поліпшення становили 5-16%. У III групі ефект наставав тільки після 20 днів лікування основного захворювання, що посилювало прояви симптомів ПМС.

Психопатологічна симптоматика у пацієнтів, які приймали Адаптол, практично зникла (96-100% ефективність), у той час як у пацієнтів II і III груп

Таблиця 1

Розподіл хворих за групами

Групи хворих	Кількість хворих	Медикаментозна корекція ПМС
I	28	Адаптол 0,3-0,6 г 3 рази на день
II	25	Настоянка пустирника, настоянка чи екстракт валеріани, настоянка півонії
III	22	Плацебо

Таблиця 2

Моніторинг регресування основних суб'єктивних і об'єктивних симптомів

Симптоми	I група			II група			III група		
	до лікування	після лікування	поліпшення	до лікування	після лікування	поліпшення	до лікування	після лікування	поліпшення
Головний біль	24	4	20	20	15	5	18	17	1
Припливи жару	22	3	19	23	18	5	21	19	
Запаморочення	18	2	16	14	9	5	15	14	1
Озноб	7	0	7	4	3	1	6	5	1
Підвищена втомлюваність	12	1	11	13	8	5	10	9	1
Розлади сну	18	2	16	15	9	6	17	15	2
Дратівливість	25	1	24	22	14	8	20	17	3
Плаксивість	17	0	17	19	12	7	14	10	4
Неспокій	28	0	28	25	15	10	22	17	5
Пониження працездатності	19	2	17	20	13	7	17	14	3
Конфліктність	12	1	11	14	8	6	12	9	3

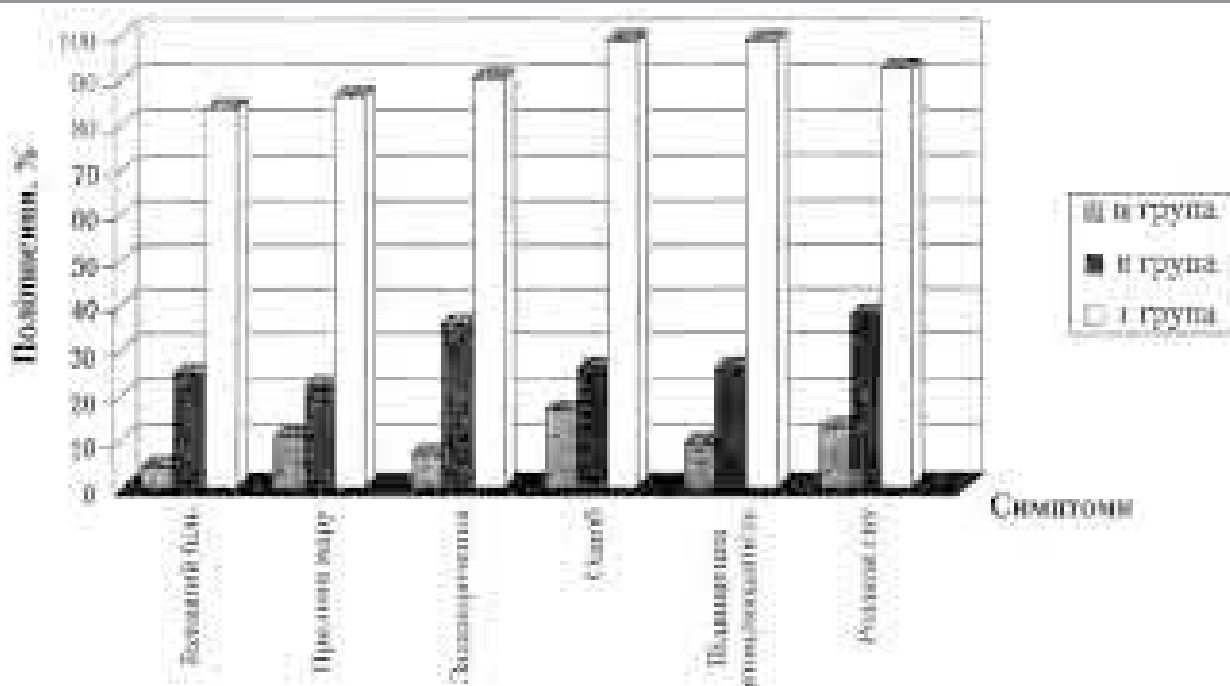


Рис. 1. Порівняльний регрес вегетосудинної симптоматики

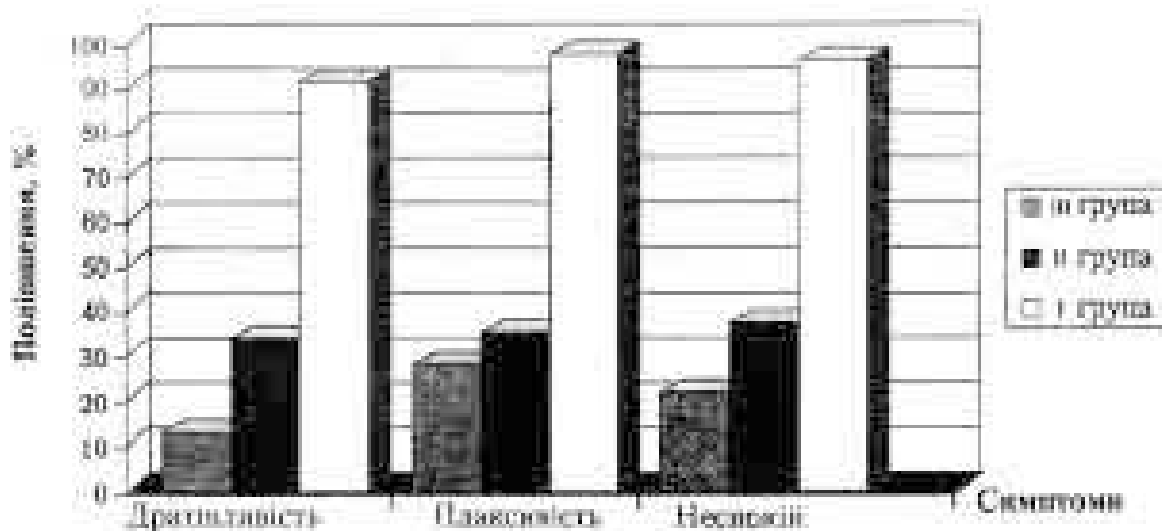


Рис. 2. Порівняльний регрес психопатологічної симптоматики

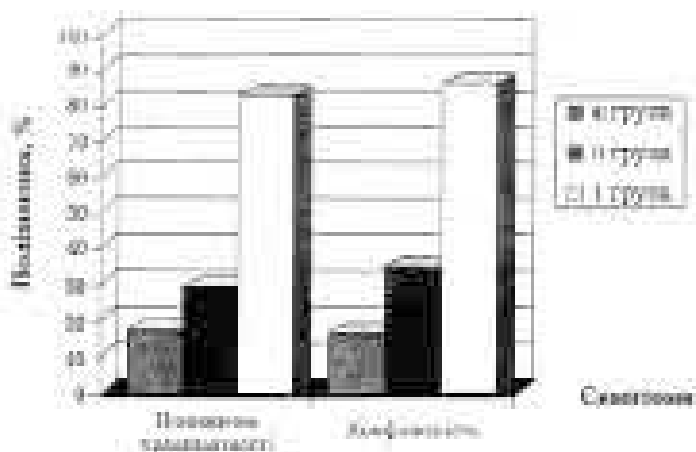


Рис. 3. Порівняльний регрес симптоматики, що вказує на дезадаптацію

ефективність терапії була значно гіршою, (відповідно 36-40% і 15-29%) (рис. 2).

Регрес симптоматики, що вказує на дезадаптацію хворих, які приймали Адаптол, також був вищим (90-92% ефективності), ніж у пацієнтів II (35-42%) та III (18-25%) груп (рис. 3).

Після I курсу лікування Адаптолом нервово-психічні прояви при ПМС було усунуто повністю у 25 хворих (89,3%) (рис. 4). У 7 жінок, які раніше (протягом декількох місяців або років) безуспішно лікувалися іншими засобами, ефект від терапії Адаптолом був менш виражений, у зв'язку з чим препарат призначали в дозі 1,2-2,4 г на добу, і після цього настав виражений позитивний ефект. Відзначалася добра переносимість препарату, будь-яких побічних ефектів не спостерігалось.

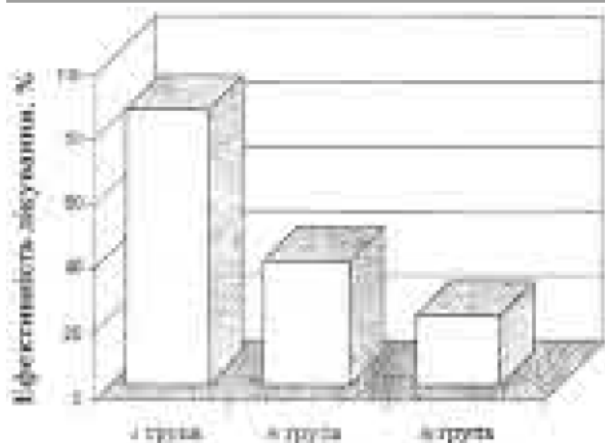


Рис. 4. Порівняльна характеристика ефективності лікування

При лікуванні хворих II групи позитивний результат відзначався у 14 хворих (43%), що істотно поступалося результатам лікування хворих I групи. При цьому переважно усувалися прояви вегетосудинних розладів.

Лікування хворих III групи, що не включало седативні препарати, тільки у 23,3% випадків (6 хворих) попереджало нервово-психічні прояви ПМС.

Висновки

1. Адаптол є ефективним засобом лікування передменструального синдрому, що переважно проявляється астено-невротичними і вегетативними порушеннями. Ефективність лікування препаратом становила 89,3%.
2. Препарат Адаптол поліпшує якість життя жінок, які страждають на передменструальний синдром, викликаючи досить швидкий регрес симптоматики соціальної дезадаптації (92% ефективності).
3. Препарат Адаптол у рекомендованих виробником дозах добре переноситься пацієнтами і не чинить побічних ефектів; за необхідності, для посилення і прискорення ефекту, є можливим збільшення дози до 2,4 г на добу.

1. Бурчинський С.Г./Ліки. — 2001, — №5-6. — С. 60-63.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение.
3. Громов Л.О./Віск, фармакол. та фармацевції. — 2001. — №11. — С. 2-5.
4. Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Мебикар//Сер.: врачу» — Вып.1. — М., 1990, — 42 с.
5. Марторано Дж., Морган М., Фрайр У. Предменструальный синдром/Пер. с англ. — СПб.: ПК
6. Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Писарук А.В./Укр. мед. часопис — 2000. — №2, — С. 89-94.
7. Менделевич ДМ., Зимакова Н.Е., Менделевич В.Д./Акуш. и гинекол. — 1983. — №2. — С. 11-14.
8. Несукай Е.Г. Несукай В.Г./Укр. кардіол. журн. — 2000, — №1-2. — С. 10-13.
9. Покалев Г.М., Нейроциркуляторная дистония. — Нижний Новгород: НГМИ, 1994. — 300 с.
10. Свинцицкий А.С., Воронков Л.Г. Новая группа психотропных средств — транквилизаторы с ноотропным компонентом и их место в повседневной врачебной практике//Сер.: «В помощь практическому врачу». — Вып. 1. — К., 2000. — 10 с.
11. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. — М.: Медицина, 1986 — 383 с.
12. Щербатенко Л.А., Тагирова Т.С., Канбург Р.А./Казанский мед. журн. — 1986. — №5. — С. 321-323.
13. Яничек Ф.Дж., Девис Д.М. Принципы и практика психофармакотерапии. — К.: Ника Центр, 1999. — 728 с.
14. Muller J.E., Tetter Y.N./New Engl. J. Med. — 1991, — V.325, №4. — P. 1038-1039.
15. Terazaki N., Ando Y., Yamashita T./Y. Auton Nerv. Syst. — V.68, №1-2, — P. 101-108.

А.С. Свинцицкий, В.Л. Лакатос

Применение Адаптола в лечении предменструального синдрома

В статье приведены современные взгляды на этиологию и патогенез предменструального синдрома, особенности клинического проявления нервно-психических нарушений у этой категории пациентов, а также дана характеристика транквилизаторов, применяемых в клинической практике.

Представлены данные об эффективности Адаптола при лечении вегето-психических нарушений у больных с предменструальным синдромом. Показаны его преимущества по сравнению с другими препаратами транквилизирующего, вегетостабилизирующего и адаптогенного действия.

A.S.Svintsitsky, V.P.Lakatosh

Using of Adaptol in treatment of premenstrual syndrome

In the paper a modern opinion on the ethiology and pathogenesis of premenstrual syndrome, and clinical peculiarities of neuro-psyhic disturbances of these patients has been looked. The character istics of widely used tranquilisers in clinical practice has been proposed.

The data concerning efficacy of Adaptol in the treatment of autonomic and mental disorders in patients with premenstrual syndrome has been discussed. The advantages of its using comparing with other tranquilisers, autonomic stabilizators and adaptogens has been postulated.

Л.О. Громов, І.Ф. Бєленічев, О.Т. Дудко

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ АДАПТОЛУ

Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ,
Запорізький державний медичний університет

Сучасні транквілізатори підрозділяють на «типові» та «атипові». До перших відносять похідні 1,4-бензодіазепіну. Біологічною мішенню їх дії є ГАМК-хлорбензодіазепіновий рецепторний комплекс [5, 6, 8].

До атипівих транквілізаторів (тріоксазин, адаптол, тофізопам, ноофен, буспірон) належать лікарські засоби різних хімічних сполук з нез'ясованим механізмом дії.

Специфічне місце серед атипівих транквілізаторів посідає адаптол, через те, що за хімічною будовою він складається з двох фрагментів молекули сечовини, яка є природним метаболітом організму. Ось чому він є малотоксичним і при цьому відзначається транквілізуючою активністю. Однак механізм дії препарату досі не з'ясовано [2].

Нашими попередніми дослідженнями було показано, що адаптол поєднує моноамінергічні та антиоксидантні властивості [1]. Останнє мабуть зрозуміло, оскільки сечовина належить до референтних антиоксидантів, а молекула адаптолу, як зазначалося, складається з двох фрагментів молекули сечовини.

У зв'язку зі встановленням антиоксидантних властивостей адаптолу, привертає наукову та практичну зацікавленість ступінь його антиоксидантної активності у ряду антиоксидантних засобів порівняння – α -токоферол, дибунол, сечовина, емексипін (мексидол).

Матеріали та методи. Антиоксидантні властивості адаптолу вивчали за пригніченням утворення супероксидрадикала в системі неферментативного автоокислення адреналіну, за гальмуванням процесів пероксидації в гомогенаті тканини головного мозку, викликаних токсичною концентрацією донаторів нітратів (нітрозуючий стрес) і за гальмуванням окислювальної модифікації білків за умов окислювального стресу *in vitro*. Неферментативне автоокислення адреналіну проводили у сильно лужному середовищі [3]. У кювету спектрофотометру вносять 2,0 мл 0,15 М карбонатного буферу (рН 10,2), що містить $3 \cdot 10^{-4}$ М ЕДТА та розчину адаптолу у концентраціях, кратних його молекулярній масі. Реакцію запускають 0,4 мл розчину адреналіну ($2,25 \cdot 10^{-3}$ М). Про антирадикальну дію адаптолу судили за ступенем гальмування окислення адреналіну у адренохром при довжині хвилі 480 нм, виражали у % за формулою:

$$AOA = \frac{D_0 - D_k}{D_0} \cdot 100\%$$

де D_k – оптична густина контрольної проби;
 D_0 – оптична густина дослідної проби.

Нітрозуючий стрес (НС) *in vitro* моделювали у супернатанті, отриманому з мозку шурів лінії Вістар. Після декапітації тварин мозок швидко виймали, обмивали в крижаному ізотонічному розчині NaCl, гомогенізували у 5 об'ємах 0,15 М трис-НСІ (рН 7,4), що містить 0,5 мМ ЕДТА. Гомогенат піддавали центрифугуванню (11000 g, 30 хв) при 4°C. НС моделювали внесенням 30 мкМ нітропруситу натрію та наступною (протягом 20 хв) імєрсією потужністю 300 Вт при довжині хвилі 425 нм. Адаптол та препарати порівняння вносили у інкубаційну суміш за 20 хв до моделювання НС [7].

Інтенсивність ВРО у тканинах мозку при НС оцінювали за зміною концентрації МДА.

Окислювальний стрес (ОС) моделювали у супернатанті мозку шурів лінії Вістар, який приготували як зазначено вище, однак в присутності білка, що з розрахунку не менше 8-10 мг у пробі. ОС моделювали шляхом наступного внесення у супернатант 5,0 мМ H_2O_2 , та 10 мкМ $FeSO_4$ з наступною інкубацією протягом 60 хв при 37°C. Адаптол вносили за 30 хв до моделювання ОС у концентраціях, кратних його молекулярній масі. Про інтенсивність ОС судили за ступенем окислювальної модифікації білка та за накопиченням альдегідних та карбоксильних груп, що реагують з 2,4-динітрофенілгідразином і мають максимум поглинання при 270 нм та 363 нм, а також за зниженням ступеня фрагментації білка при максимумі поглинання 254 нм, 272 нм та 280 нм [4].

Антиоксидантну активність *in vitro* при неферментативному ініціюванні ВРО проводили у суспензії яєчних ліпопротеїнів. Така модель відображає кінцевий (перекисний) етап ВРО [3]. Робочий об'єм суспензії ліпопротеїнів (приготовлену з розрахунку: ліпопротеїни – 0,15 М КСІ = 1:1) розводили у 10 разів 40 мМ фосфатним буфером (рН 7,4). До 4 мл суспензії вносили розчин адаптолу у концентраціях кратних його молекулярній масі. Вільно-радикальне окислення запускали внесенням 1,0 мл 25 мМ $FeSO_4$. Суміш інкубували 30 хв при 37°C. Реакцію зупиняли 1 мл 10% ТХО. У надосадовій рідині визначали МДА за реакцією з ТБК. АОА розраховували за формулою:

$$AOA = \frac{C_0 - C_k}{C_0} \cdot 100\%$$

де C_k – концентрація МДА у контрольній пробі;
 C_0 – концентрація МДА у дослідній пробі.

Результати та обговорення. З табл. 1-4 видно, що у препарату «Адаптол» виявлено антиоксидантний ефект, який можна порівняти з референс-препаратами (α -токоферолом, дибунолом, сечовиною, емоксипіном).

Порівнювальний аналіз показав, що антиоксидантна активність (АОА) адаптолу на 30% вища, ніж у сечовини, яка була використана у концентрації, що у 1,7 раза вища за концентрацією адаптолу. Такий ефект свідчить про те, що в структурі молекули адаптолу знаходяться фрагменти сечовини, які обумовлюють властивості «пастки» супероксидрадикала. За цим показником адаптол перевищує активність α -токоферолу та дибунолу відповідно на 10% та 20% , але поступається емоксипіну на 15% (табл. 1). За зниженням АОА досліджувані препарати мають таку послідовність: емоксипін > адаптол > α -токоферол > дибунол > сечовина.

Дослідження антиоксидантних властивостей адаптолу за умов неферментативного ініціювання

вільно-радикального окислення (ВРО) показало, що адаптол перевищує активність α -токоферолу, дибунолу, сечовини на 25%, 22% та 22% відповідно, але на 10,5% нижче емоксипіну. Тим більше, що останній використовувався в концентрації у 2,5 раза меншій за концентрацію адаптолу (табл. 2). Тобто за таких умов препарати розташовуються у такій послідовності емоксипін > адаптол > сечовина > дибунол > α -токоферол.

Адаптол також виявляв АОА і за умов моделювання нітрозуючого стресу *in vitro* (зниження малонового діальдегіду – МДА на 22,6%). Подібний ефект адаптолу пов'язаний з його властивістю інгібувати супероксидрадикал (див. табл. 1) та, можливо, попереджувати утворення ONOO⁻. У цій модельній системі адаптол за активністю поступається емоксипіну, але перевищує дію α -токоферолу, дибунолу та сечовини (табл. 3): емоксипін > адаптол > α -токоферол > сечовина > дибунол.

Таблиця 1

Антиокислювальна активність адаптолу за інгібуванням супероксидрадикала *in vitro*

Препарати	Концентрація, мкМ	Оптична густина, Д	АОА %
Контроль (адреналін)		0,20±0,007	
Сечовина	0,3	0,18±0,008	10 [*]
Сечовина	0,5	0,14±0,004 [*]	30 [*]
Адаптол	0,3	0,08±0,003 [*]	60
α -токоферол	0,3	0,10±0,004 [*]	50
Дибунол	0,3	0,12±0,005 [*]	40 ^{**}
Емоксипін	0,3	0,06±0,002 [*]	75 ^{**}

Примітка: у таблицях 1-4^{*} – порівняно з контролем, ^{**} – порівняно з α -токоферолом.

Таблиця 2

Антиоксидантна активність адаптолу при неферментативному ініціюванні ВРО *in vitro*

Дослідні серії	Концентрація, мкМ	МДА, мкМ/мл	АОА%
Інтактна		0,25±0,009	
Контроль		4,20±0,06	
α -токоферол	2,4	3,47±0,06 [*]	17,4 [*]
Дибунол	3,0	3,34±0,06 [*]	20,5 ^{**}
Адаптол	2,4	2,26±0,06 [*]	42,2
Емоксипін	1,0	1,98±0,03 [*]	52,9 ^{**}
Сечовина	3,0	3,39±0,07 ^{**}	20,0 ^{**}

Таблиця 3

Вплив адаптолу на вміст малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті головного мозку щурів при моделюванні нітрозуючого стресу *in vitro*

Дослідні серії	Концентрація, мкМ	МДА мкМ/г тканини	% зниження
Інтактна		0,51±0,003	
Контроль (стрес)		2,17±0,070	
Дибунол	1,24	1,96±0,050 [*]	10 [*]
Адаптол	1,24	1,68±0,025 [*]	23
α -токоферол	1,24	1,87±0,037 [*]	14 [*]
Емоксипін	1,00	1,21±0,027	44,3 ^{**}
Мочевина	1,24	1,92±0,034 [*]	11,6 ^{**}

Вплив адаптолу на окислювальну модифікацію білків у тканинах мозку щурів при моделюванні окислювального стресу *in vitro*

Дослідні серії	Концентрація, мкМ	Продукти окислювальної модифікації білку у в/г тканини		Ступінь фрагментації білків у н		
		270 нм	363 нм	254 нм	272 нм	280 нм
Інтактна		3,91±0,08	11,2±0,018	0,30±0,011	0,188±0,003	0,385±0,008
Контрольна (стрес)		29,7±0,53	49,7±2,34	1,40±0,06	0,74±0,05	3,12±0,012
Сечовина	1,24	22,9±0,61	41,5±2,87	1,50±0,07	0,72±0,05	1,68±0,014
Сечовина	3,00	19,0±0,44	40,0±2,31	1,40±0,05	0,71±0,04	0,96±0,010
Адаптол	1,24	15,3±0,42	30,4±0,98	1,20±0,04	0,70±0,03	0,78±0,010
Емоксипін	1,00	13,0±0,27	22,1±0,32	1,00±0,05	0,70±0,04	0,76±0,010
α-токоферол	1,24	20,2±0,38	34,6±1,23	1,30±0,06	0,71±0,05	0,83±0,010
Дибунол	1,24	21,4±0,31	35,8±1,17	1,30±0,04	0,72±0,04	0,85±0,010

Вивчення АОА адаптолу за умов окислювального стресу *in vitro* показало, що препарат гальмує окислювальну модифікацію білків головного мозку щурів.

Адаптол знижує утворення альдегідних продуктів окислення білка (при 270 нм) на 37% та карбоксильних (при 363 нм) кінцевих продуктів окислення білка на 30%. За цим показником адаптолу перевищує α-токоферол, дибунол та сечовину, але поступається емоксипіну (табл. 4).

Крім цього, адаптолу зменшує ступінь фрагментації білків головного мозку (при 254 нм, 272 нм, 280 нм) рівно ефективно з емоксипіном, але перевищує активність α-токоферолу, дибунолу та сечовини (табл. 4): емоксипін > адаптолу > α-токоферол > дибунол > сечовина.

Таким чином, у механізмі дії препарату «Адаптол» присутній прямий антиоксидантний ефект, який полягає у здатності пригнічувати активні форми кисню та за рахунок цього гальмувати пероксидацію не лише ліпідів, але й білків. За силою антиоксидантного ефекту адаптолу перевищує α-токоферол, дибунол та сечовину, але поступається емоксипіну.

На закінчення необхідно підкреслити, що антиоксидантна активність різних антиоксидантів залежить від жирно- та водорозчинності, у внутрішньо

– та позаклітинного виліву, дії на рівні клітинної мембрани або клітинних органел, а також способу антиоксидантного захисту, виступаючи в якості «пастки» вільних радикалів або активаторів ферментів антиоксидантного захисту (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза). Таким чином, фармакологічна ефективність антиоксидантів багато в чому визначається тією ланкою, в якій відбуваються порушення регуляції процесів вільно-радикального окислення при конкретній патологічній ситуації.

Висновки

1. Адаптолу має антиоксидантну дію.
2. За антиоксидантною (антиокислювальною) активністю, пригніченням неферментативного та нітронізуючого ініціювання ВРО адаптолу перевищує α-токоферол, дибунол, сечовину та поступається емоксипіну.
3. Адаптолу знижує кількість альдегідних та карбоксильних (кінцевих) продуктів окислення білків мозку при окисному стресі. За цим показником адаптолу поступається емоксипіну, але перевищує α-токоферол, дибунол, сечовину.
4. Адаптолу рівно ефективно з емоксипіном попереджує фрагментацію білків мозку при окисному стресі, але перевищує цю дію α-токоферолу, дибунолу та сечовини.

1. Громов Л.А., Дудко Е.Т.//ВІСН. фармакол. та фармації. – 2003. – №10. – С. 11-17.
2. Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И., Мебикар. – М., 1990. -45с.
3. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічне активних сполук при ініціюванні вільно ради кальних процесів у дослідах *in vitro*/Ю.І. Губський, В.В. Дунаев, І.Ф. Беленічев та ін.; Метод, рекомендації. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
4. Чугасова В.А.//Косметика и мед. – 1998. – №2. – С. 18-23,
5. Bernard E.A., Skolnik P., Bateson A.N., Sieghart W.//Pharmacol. Rev. – 1998. – V. 50. – P. 291-313.
6. Doble A.//J. Psychopharmacol. – 1999. – V.13, №4 (Suppl.48). – P. 11-20.
7. Haustaden A.//Eur. Ceil Biol. – 1998, – V.75 (Suppl.48). – P. 32-38.
8. Kotri E.R., Muttilla M.J., Wisden W., Luddens H.//Ann. Med. – 1997. – V.29. – P. 275-282.

Т. Н. Мудрицкая, А.Н. Мальченко

СОМАТОФОРМНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Крымский государственный медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Ключевые слова: соматоформное расстройство, депрессия, тревога, вегетативная дисфункция, синдром неязвенной диспепсии, синдром раздраженного кишечника

В практической деятельности врача общесоматической сети в последнее время увеличилось количество больных предъявляющих множество сбивчивых, размытых жалоб, которые не укладываются в четкую картину определенного заболевания. По данным американских авторов у 15-42% больных, обращающихся к гастроэнтерологу при тщательном клиническом обследовании, включающем самые современные методы эндоскопической и компьютерной визуализации внутренних органов, не находят физической основы заболевания. При этом у большинства пациентов фиксируют наличие общих черт: множественные, повторяющиеся жалобы в драматическом изложении, относительно молодой возраст, поиск помощи у врачей разных специальностей, настойчивое стремление к обследованиям, длительность — несколько месяцев или лет, неверие в медицину, социальная и семейная дезадаптация.

Характер симптомов и особенности поведения этих пациентов позволяют предполагать психогенную природу заболевания.

А.М. Вейн с соавт. [2] рассматривает патогенез психосоматических расстройств исходя из следующих позиций. Жизнь человека подчиняется потребностям, преобладание той или иной потребности определяет мотивацию поведения. Психическое состояние, возникающее при блокаде удовлетворения значимых потребностей и проявляющееся чувством неудовлетворенности и психическим напряжением, может рассматриваться в качестве первичного звена развития заболевания. Субъективной оценкой поведения выступает эмоция, которая появляется при несоответствии между актуальными потребностями и возможностью их реализации и может быть положительной или отрицательной. Эмоция — корковая функция, но выражение она находит в вегетативных проявлениях (сердцебиение, дрожь, повышенная потливость). Установлено, что практически все влияния со стороны нейронов коры на функции внутренних органов опосредованы через сложно взаимосвязанные образования гипоталамус и ретикулярную формацию среднего мозга. Осуществляется регуляция гипоталамусом многих функций сердечно-сосудистых, дыхательных, мочевыделительных и пищеварительных органов через медиаторы вегетативной и эндокринной систем.

Кратковременные психотравмирующие ситуации вызывают активацию лимбико-ретикулярного

комплекса и соответствующий вегетативно-эндокринный ответ. При хронизации ситуации активация оси кора-гипоталамус-орган имеет свойство застревать и закрепляться, что и является причиной формирования вегетативных дисфункций, которые могут рассматриваться в качестве функциональных психовегетативных заболеваний.

В современных классификациях и МКБ 10 психовегетативные расстройства обозначаются как соматоформные. Включенные в рубрику соматоформных расстройств депрессии, тревожно-фобическое, соматизированное и ипохондрическое расстройства имеют определенную связь с гастроэнтерологической патологией.

ТРЕВОГА

Тревога — центральный элемент в механизме формирования психосоматического нарушения. Выделяют генерализованное тревожное расстройство, пароксизмальную тревогу и тревожно-фобическое расстройство [1]. При генерализованном тревожном расстройстве тревога не фиксируется на каких-либо определенных обстоятельствах и выражается ощущением внутреннего напряжения, раздражительности, неопределенными тревожными опасениями, неоправданными волнениями, ожиданием неприятных событий. Эпизодически возникающую интенсивную тревогу с тяжелыми элементами страха, ощущением неотвратимости надвигающейся катастрофы и резко выраженными вегетативными проявлениями называют панической атакой. При ассоциации тревоги с конкретной ситуацией (поездка на транспорте, подъем на высоту и др.) диагностируют тревожно-фобическое расстройство. У таких больных наблюдается страх тяжелого заболевания или смерти и часто фобии проявляются соматическими симптомами, именно эти пациенты чаще других попадают в поле зрения врачей-интернистов. У 50-60% больных тревоге сопутствует депрессия, иногда приступы панической тревоги являются манифестом депрессии.

ДЕПРЕССИЯ

Депрессия, пожалуй, наиболее часто протекает под маской желудочно-кишечного заболевания.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что до 60-80% больных с депрессией обращаются за помощью к врачам-интернистам и

практически не попадают в поле зрения психиатров. Ситуация осложняется значительным ростом этого заболевания в последние годы. Специалисты из Гарвардской школы предполагают, что к 20-му году нашего столетия депрессия выйдет на 2-е место по смертности и инвалидизации населения, пропустив вперед лишь сердечно-сосудистые заболевания. В нашу задачу не входит полная характеристика этого страдания, но на общих признаках необходимо остановиться.

Основные признаки депрессии:

- гипотимия — подавленное, угнетенное, то скливое настроение, сопровождающееся чувством тревоги, беспокойством, раздражительностью, апатией, плаксивостью, наблюдаемое более 2-х недель.
- ангедония — утрата интереса к окружающему и утрата способности получать удовольствие.
- психомоторная заторможенность — снижение психической и физической активности (потеря энергии, бодрости, снижение двигательной активности, работоспособности и уровня общения, неспособность к конструктивной и целенаправленной деятельности).

Дополнительные признаки:

- Рассеянность внимания
- Снижение самооценки и уверенности в себе
- Суицидальные фантазии, мысли, намерения
- Расстройство сна (раннее пробуждение, плохое засыпание)
- Пессимистическое видение будущего
- Снижение или повышение аппетита, потеря или прибавление веса (иногда больные едят без остановки).

СОМАТИЗИРОВАННОЕ РАССТРОЙСТВО

Основные признаки — множественные, повторяющиеся, видоизменяющиеся жалобы, с которыми пациенты обращаются на протяжении многих лет к разным специалистам. Патологические проявления могут наблюдаться со стороны разных систем, но наиболее часто встречаются желудочно-кишечные симптомы (боль, тошнота, отрыжка, рвота). У таких пациентов можно наблюдать выраженную тревогу, мнительность, элементы депрессии. Они, как правило, настаивают на проведении многочисленных обследований, злоупотребляют лекарственными препаратами и находят «своих» врачей, которые им проводят практически бесполезные операции.

ИПОХОНДРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Наиболее тяжелым и практически incurable состоянием является ипохондрическое расстройство. Больные создают свою концепцию якобы имеющегося у них тяжелого и инвалидизирующего заболевания, и проявляют недюжинные способности и настойчивость в проведении множества обследований для признания их теории. Пациенты активно ищут врачебную помощь, имеют «богатый

опыт» общения с врачами разных специальностей, подвергаются обследованиям и нередко оперативным вмешательствам, могут успешно манипулировать близкими людьми, врачами.

Соматические симптомы соматоформных расстройств могут быть чрезвычайно разнообразными, и являются проявлениями вегетативных дисфункций со стороны разных висцеральных органов. Это кардиальные — нарушения ритма, кардиалгии, то есть те симптомы, которые мы ошибочно называем нейроциркулярной дистонией, сосудистые — зябкость пальцев, головокружение, пульмональные — гипервентиляционный синдром, урогенитальные — дизурия и синдром раздраженного мочевого пузыря, наконец, это гастроэнтерологические симптомы.

Клинические формы желудочно-кишечных вегетативных дисфункций:

- Кардиоспазм
- Синдром билиарной дисфункции
- Синдром неязвенной диспепсии
- Синдром раздраженного кишечника

СИНДРОМ НЕЯЗВЕННОЙ ДИСПЕПСИИ

проявляется периодически возникающими болями в животе, не связанными с физической нагрузкой и не купируемыми в течении 5 минут, дискомфортом и тошнотой [6]. Симптомы сочетаются с чувством тяжести, давления, переполнения после еды, отрыжкой, металлическим вкусом во рту, снижением аппетита. Больных также беспокоит усиленная перистальтика кишечника, склонность к диарее. Очень характерная деталь — несмотря на то, что заболевание значительно снижает качество жизни пациентов, их социальная активность не нарушается. Более чем у половины больных находят признаки тревожно-депрессивного расстройства [10]. Выделяют несколько вариантов неязвенной диспепсии: язвенноподобный, рефлюксноподобный и диспептический. Язвенноподобный имитирует симптомы язвенной болезни, для рефлюксноподобного характерны частые изжоги и боли, локализующиеся в эпигастральной области и за грудиной. Диспептический вариант проявляется тошнотой, отрыжкой, метеоризмом, непереносимостью некоторых видов пищи.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА (СРК)

СРК является наиболее частой гастроэнтерологической маской депрессии [5,6]. Синдром раздраженного кишечника характеризуется болями в животе и расстройством функции кишечника без снижения аппетита и массы тела. У значительного числа больных помимо депрессии находят и симптомы тревожно-фобического расстройства. Для диагностики синдрома раздраженного кишечника разработаны международные критерии, так называемые Римские критерии II [8,9].

РИМСКИЕ КРИТЕРИИ II

В течение 12 недель в году:

1. Абдоминальная боль (или дискофорт), которая имеет две из трех особенностей:

- уменьшается после дефекации
- ассоциирует с изменением частоты актов дефекации
- ассоциируется с изменением консистенции кала

2. Симптомы, длящиеся более 25% времени суток:

- изменение частоты актов дефекации (более 3-х раз в день или менее 3 раз в неделю)
- изменение консистенции кала (твердый, «овечий» или жидкий, водянистый)
- нарушение акта дефекации (напряжение при дефекации, императивные позывы к дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника)
- выделение слизи с калом
- вздутие или чувство распираания в животе

Выделяют три варианта синдрома раздраженного кишечника: с преобладанием диареи, с преобладанием запоров и преобладанием болей и метеоризма (алгическая форма). Перечисленные критерии не являются строго специфичными. Необходимо отметить ряд клинических особенностей, которые делают диагноз синдрома раздраженного кишечника весьма вероятным:

- Длительное течение заболевания без заметного прогрессирования
- Сочетание жалоб с головными болями, нарушением сна, ощущением кома при глотании и другими вегетативными нарушениями
- Изменчивый характер жалоб
- Отсутствие болей и кишечных расстройств в ночное время
- Отсутствие серьезных симптомов (лихорадка, примеси крови в стуле, анемии, повышения СОЭ)

Синдром раздраженного кишечника — это диагноз исключения, подразумевающий тщательное обследование больного с выполнением клинического и биохимического анализов крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, колоноскопию, при необходимости прицельную биопсию, компьютерную томографию.

В целом следует отметить, что установление диагноза соматоформного расстройства представляет непростую задачу, и требует от врача терпения, умения и знания определенной техники проведения анализа. Помимо обнаружения симптомов, необходимо выяснить представление больного о своем заболевании и осторожно, но настойчиво уточнить подробности анамнеза. Провести тщательный анализ полученных данных и ориентироваться на следующие признаки:

- Множественные симптомы не похожие на известные соматические заболевания
- Несколько необычно поведение пациента, то есть, возможно, что диагноз дает ему какие-то привилегии или позволяет манипулировать родственниками, или получить группу инвалидности

- Наличие желудочно-кишечных симптомов, как правило, сочетается с другими вегетативными дисфункциями, кардио-респираторным синдромом или дизурическим
- Наблюдается диссоциация между выраженностью симптомов и общим хорошим самочувствием.

ЛЕЧЕНИЕ

Согласно «Руководству по психическим расстройствам в медицинской практике» (ВОЗ), лечение большинства соматоформных расстройств должно осуществляться врачами первичной медицинской сети, то есть в территориальных поликлиниках. Это подразумевает своевременность оказания помощи и связано с тем, что большинство больных имеют предубеждения для обращения к специалистам психиатрам. Фармакотерапия соматоформных расстройств должна включать комплексное назначение препаратов, влияющих на функцию кишечника и психофармакологических средств, в частности антидепрессантов, анксиолитиков, нейролептиков и ноотропов.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Мета-анализ, проведенный английскими исследователями показал, что применение антидепрессантов наряду со снижением уровня депрессии и тревоги уменьшает выраженность кишечных симптомов [7]. Учитывая необходимость длительной многомесячной терапии и достаточно высокую частоту побочных эффектов, препараты рекомендуют назначать в более низких дозировках, чем обычно применяют в психиатрии и это относится не только к антидепрессантам. Применяют классические антидепрессанты — необратимые ингибиторы MAO и трициклические антидепрессанты (амитриптилин, портриптилин, имипрамин, кломипрамин и др.). Трициклические антидепрессанты рассматриваются как наиболее изученные и надежные средства, хотя в ряде случаев их применение сопровождается побочными эффектами. Они могут вызывать гипотензию, тахикардию, нарушения сердечного ритма, головокружения, седацию, запоры, тошноту, рвоту, кожный зуд, крапивницу, увеличение массы тела, сексуальную дисфункцию. Этим побочным действиям лишены препараты 2-го поколения — селективные и обратимые ингибиторы норадреналина (мапротилин, миансерин) и серотонина (флуоксетин, циталопрам, сертралин, флувоксамин). Спектр терапевтической активности каждого препарата включает тимоаналептическое (антидепрессивное), седативное и стимулирующее действие. В зависимости от преобладания того или иного влияния выделяют антидепрессанты — седатики, антидепрессанты-стимуляторы и антидепрессанты сбалансированного действия. Антидепрессанты-седатики показаны при лечении депрессий, сопровождающихся тревогой, страхом, возбуждением. К ним относятся: альпразол, амитриптилин, миансерин, флувоксамин.

Антидепрессанты-стимуляторы (бупропион, имипрамин, флуоксетин) назначают при состояниях с психомоторной заторможенностью. Антидепрессантами сбалансированного действия являются кломипрамин, мапротилин, сертралин и тианептин.

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Известен многолетний и весьма успешный анамнез применения сульпирида (эглонила) в гастроэнтерологии.

АНКСИОЛИТИКИ

Учитывая, что при всех видах соматоформных расстройств, присутствует тревожно-фобические симптомы, применение анксиолитиков имеет особую значимость. Классическими анксиолитиками являются производные 1.4-бензодиазепина: диазепам, клоназепам, флуразепам, лоразепам, альпразолам, оксазепам, медазепам, нитразепам, флу-нитразепам. Они эффективно устраняют страх, тревогу, панику, нервное напряжение. Наряду с несомненными достоинствами бензодиазепины имеют и серьезные недостатки. При их приеме может развиваться мышечная слабость и дневная сонливость, так называемая поведенческая токсичность, что значительно затрудняет умственную и физическую работоспособность. Выраженность анксиолитического эффекта бензодиазепинов зависит от индивидуально-типологических особенностей личности [4]. Немаловажно, что они вызывают лекарственную зависимость. Применение этих препаратов рекомендуют ограничивать коротким курсом (не более 7-14 дней). Однако соматоформные расстройства – многомесячные страдания, требующие длительной терапии, поэтому очень актуален поиск более безопасных и менее токсичных средств. В этом плане особый интерес вызывает анксиолитик АДАПТОЛ. Препарат обладает своеобразными фармакологическими свойствами, ингибируя активные формы кислорода, он тормозит перекисное окисление липидов и белков при оксидантном стрессе,

и оказывает мембраностабилизирующее действие. Клинико-экспериментальными исследованиями установлено, что АДАПТОЛ уменьшает в мозге количество норадреналина и глутамата, вызванное стрессом и увеличивает содержание серотонина и ГАМК, то есть медиаторов тормозной системы мозга. Именно этим обусловлено стресспротективное и вегетостабилизирующее действие препарата. И при этом он не токсичен, являясь бициклическим производным мочевины, АДАПТОЛ близок к естественным метаболитам и может применяться на протяжении длительного времени, не вызывая побочных действий.

ПСИХОТЕРАПИЯ

– важное дополнение к фармакотерапии соматоформных расстройств, она помогает больным приобрести навыки эмоциональной саморегуляции и более эффективно справляться с кризисными ситуациями. В идеале ее должен проводить психиатр хорошо знающий особенности гастроэнтерологической патологии. Наиболее научно обоснованы три вида психотерапии: психодинамическая, поведенческая и когнитивная. Основой психодинамической терапии является врачебная помощь больному в самоанализе и осознании внутреннего бессознательного конфликта и пути к его конструктивному разрешению. Поведенческая терапия направлена на разрешение и выявление текущих проблем пациента и определенных поведенческих симптомов (пассивность, отказ от удовольствия, монотонный образ жизни, изоляция от окружающих, невозможность планирования и осуществления целенаправленной деятельности), устранения их путем «переучивания». Цель когнитивной психотерапии – борьба с «негативным мышлением» и формирование реалистичного и оптимистичного взгляда на мир и свое место в этом мире.

В заключение, следует еще раз обратить внимание на важность правильного выбора врачами-интернистами тактики оказания помощи больным с соматоформными расстройствами и их гастроэнтерологическими проявлениями.

1. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний // Российский медицинский журнал. – 1998. – №2. – С.43-49.
2. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение./Под. ред. А.М. Вейна. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2003. – 752 с.
3. Громов Л., Дудко Е. «Типичные и «атипичные» транквилизаторы//Вісник фармакології та фармації. – 2003. – №10. – С. 11-17
4. Середенин С.Б. Фармакологическая регуляция эмоционально-стрессовых реакций// Вестн. Росс. Академии мед. наук. – 2003. – №12. – С.35-37
5. Черненко В.В. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики, клиники и лечения// Doctor 2002. – М2. – С. 15-19
6. Шептулин А.А. Современный алгоритм, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника//МРЖ. – 2003. – Т.11. – №14
7. Clouse R.E., Lustman P.E. Antidepressants for IBS //Irritable bowel syndrome (ed M. Camilleri, R.C. Spiller). – London, 2002. – P.151-160
8. Clouse R.E., Richter J.E., Heading R.C. et al. Eds. Rome II: The functional gastrointestinal disorders/ Drossman D.A., Corazziari E.C., Talley N.Y. et al. – 2 nd ed. McLean VA: Degnon Associates. – 2000
9. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Rom II: a multinational consensus on functional gastrointestinal disorders//Gut. – 1999. – Vol.-45. – suppl.II. – P.1-5
10. Garakani A., Win T., Virk S. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review//Am. J. Ther. – 2003. – v.10(1). – P.61-67.

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.В. Дмитриченко

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

Ключевые слова: *вариабельность ритма сердца, гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония, анксиолитики (адаптол)*

Вегетативные расстройства — одна из актуальных проблем современной медицины. Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) является количественным методом оценки механизмов нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы (ВНС). Характер реакции организма на стресс зависит от исходного состояния регуляторных механизмов ВНС. Дисбаланс звеньев ВНС с повышением активности симпатической и угнетением парасимпатической части является одним из патогенетических механизмов возникновения нейроциркуляторной дистонии (НЦД), становления гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), возникновения сердечной недостаточности [1, 9, 14].

Преобладание симпатической активности характерно для состояния стресса и неблагоприятно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой системы, приводит к развитию тахикардии, сердечных аритмий, ишемии миокарда, гипертонических кризов [7, 11, 12].

Выявление перенапряжения и истощения регуляторных механизмов играет важную роль в предупреждении срыва адаптации и появления патологических отклонений и заболеваний.

Фармакологическая модуляция вегетативной активности и нормализация влияния ВНС на деятельность сердца может помочь снизить уровень стресса у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В комплексной терапии таких больных применение анксиолитиков (транквилизаторов) может быть обосновано тем, что, помимо уменьшения невротической симптоматики, они обладают вегетотропным действием на аппарат кровообращения. Из группы транквилизаторов для терапии больных, продолжающих работать и вести активный образ жизни, препаратом выбора может быть адаптол вследствие отсутствия у него миорелаксирующего действия, тормозящего влияния на мышление и способности вызывать сонливость. Известно, что адаптол оказывает благоприятное терапевтическое действие при выраженных вегетативных расстройствах, однако влияние его на параметры ВРС

у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями не изучено.

Цель исследования — оценить показатели вариабельности ритма сердца у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и эффективность адаптола у больных с нейроциркуляторной дистонией и гипертонической болезнью с учетом фона вегетативной регуляции сердца.

Материал и методы

Обследовано 125 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них 27 (21,6 %) пациентов с ИБС, 33 (26,4 %) — с ГБ, 20 (16,0 %) — с ИБС и ГБ и 45 (36,0 %) — с НЦД. Пациенты проходили обследование в отделении некоронарогенных заболеваний Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско. На момент обследования пациенты с ГБ постоянно принимали антигипертензивные препараты и имели уровень систолического (САД) артериального давления (АД) ниже 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) ниже 90 мм рт. ст., антигипертензивная терапия у них не изменялась в течение месяца до начала исследования.

Всем пациентам выполняли общее клиническое обследование, рутинные лабораторные анализы, с помощью анкетирования проводили анализ жалоб.

Суточную ВРС у 80 больных исследовали с помощью компьютерной системы “Diacard” (“Сольвейг”, Киев): в течение суток осуществляли непрерывную двухканальную регистрацию интервалов R-R с помощью автономного портативного регистратора. По окончании исследования результаты измерения интервалов R-R считывались и анализировались компьютерной программой. Суточное мониторирование ЭКГ и АД у 45 больных проводили с помощью аппарата “Meditech Cardio Tens” (Венгрия), анализировали полученные результаты с использованием компьютерной программы Medibase, показатели ВРС автоматически рассчитывались с частотой записи 5 мин. Электроды накладывали таким образом, чтобы получить отведения с максимальной амплитудой зубца R, что обеспечивало корректное распознавание комплекса QRS и анализ полученных данных [6].

В течение 24 ч до исследования больные воздерживались от кофе, спиртных напитков и лекарственных препаратов, влияющих на структуру ВРС.

Для оценки вегетативного баланса рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС. В соответствии с рекомендациями Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [10] оценивали следующие временные индексы ВРС: стандартное отклонение средней продолжительности всех интервалов R-R в течение суток (SDNN), стандартное отклонение средней продолжительности интервалов R-R в течение 5-минутных интервалов (SDANN), квадратный корень из среднего квадратов разностей последовательных интервалов R-R (rMSSD), процент последовательных интервалов R-R, разность между которыми превышает 50 мс (pNN50), среднее из стандартных отклонений средних значений продолжительности интервалов R-R на протяжении 5-минутных интервалов (SDNIDX). Увеличение величин временных параметров ВРС расценивали как усиление парасимпатического влияния, снижение — как активацию симпатического [6]. Рассчитывали отношение общего числа интервалов R-R к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью — триангулярный индекс или индекс напряжения (ИН).

Активность отделов ВНС дифференцировали с помощью спектрального анализа — определяли следующие частотные значения ВРС: мощность спектра области низких частот (0,05–0,15 Гц) — LF, отражающего преимущественно активность симпатического отдела ВНС, мощность спектра области высоких частот (0,15–0,40 Гц) — HF, отражающего влияние парасимпатического отдела ВНС. Рассчитывали симпато-парасимпатический индекс — соотношение низко- и высокочастотных компонентов (LF/HF) — чувствительный показатель, отражающий баланс симпатической и парасимпатической активности.

По результатам суточного мониторинга АД рассчитывали средние значения САД и ДАД за сутки (САД_{ср.} и ДАД_{ср.}). Вариабельность для САД и ДАД в дневной (д) и ночной (н) периоды (соответственно ВСАД_д, ВСАД_н, ВДАД_д, ВДАД_н) рассчитывали

как стандартное отклонение от соответствующих средних показателей АД.

По результатам анализа ВРС с учетом фона вегетативной регуляции 45 больных составили две группы лечения. В 1-ю включены 30 больных (14 — с НЦД, 16 — с ГБ), которым в течение 1 мес назначали адаптол (мебикар производства компании “АО Олайнфарм”, Латвия) 300 мг трижды в сутки, 2-ю группу составили 15 пациентов (7 — с НЦД, 8 — с ГБ), которые получали специально изготовленные плацебо таблетки адаптола трижды в сутки на протяжении 1 мес.

По результатам анкетирования все пациенты имели жалобы вегетативного характера: повышенную утомляемость, беспокойство, раздражительность, внутреннюю напряженность, частое проявление отрицательных эмоций при эмоциональном напряжении, снижение настроения, симптомы кардиалгии.

Обследование проводили до и через 1 мес приема адаптола или плацебо.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики, достоверность различия средних арифметических величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при P<0,05.

Результаты и их обсуждение

При анализе исходных параметров ВРС у больных с ГБ и НЦД отмечено снижение общей активности ВНС (значений показателя SDNN), повышение ИН и преобладание тонуса симпатической нервной системы (увеличение значений показателя LF/HF) по сравнению с таковыми у пациентов с ИБС и больных с ИБС и ГБ (табл. 1), что свидетельствовало о наибольшем напряжении регуляторных систем у больных с ГБ и НЦД.

После анализа исходных показателей среди обследованных были отобраны 24 пациента с ГБ и 21 — с НЦД с жалобами вегетативного характера и нарушением баланса ВНС с преобладанием тонуса симпатической нервной системы, которые сформировали группы лечения.

Через 1 мес приема адаптола у большинства больных 1-й группы устранялись или значительно ослаблялись чувство тревоги, страха, эмоцио-

Таблица 1

Анализ исходных временных и частотных показателей ВРС в группах больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями

Показатель	Величина показателя (M ± m) у больных с			
	ИБС	ИБС и ГБ	ГБ	НЦД
SDNN, мс	166±18	158±15	111±8*	128±5*
SDANN, мс	153±14	177±27	141±29	142±13
ИН, %	23,2±1,4	25,4±2,4	34,4±1,7*	27,2±1,4*
LF/HF, усл.ед.	2,21±0,18	2,68±0,37	3,58±0,70*	3,41±0,25*

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * — у больных с ИБС; ° — с ИБС и ГБ (P<0,05).

Динамика временных и частотных показателей ВРС у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Показатель	Величина показателя в группах больных (M±m)			
	1-й		2-й	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDNN, мс	128±5	167±8*	132±10	130±13*
SDANN, мс	142±9	194±19*	147±11	127±12*
rMSSD, мс	27,4±2,0	37,4±4,0*	28,6±3,1	26,8±2,9*
SDNIDX	49,6±2,5	64,8±4,5*	56,7±4,2	50,9±4,4*
pNN50, %	4,21±0,73	6,76±1,43	4,32±1,28	5,83±1,32
LF, мс ²	656±87	890±150	688±118	816±157
HF, мс ²	229±35	456±87*	188±32	232±46*
LF/HF	3,24±0,30	2,28±0,22*	3,31±0,72	3,47±0,55*
TP, мс ²	2684±296	3194±405	2603±326	2994±477

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * — до лечения; ° — у пациентов 1-й группы (P<0,05—0,01). То же в табл. 4.

нального напряжения, повышенная утомляемость и раздражительность, улучшался сон, значительно уменьшалась частота кардиалгий. Треть больных отметили повышение психической устойчивости и физической выносливости в стрессовых ситуациях, подавление отрицательных эмоций, уменьшение колебания настроения.

Согласно данным анкетирования, приступы кардиалгии у больных провоцировались в большинстве случаев эмоциональными факторами. Уменьшение частоты кардиалгий под действием адаптола обусловлено, в первую очередь, психотропными эффектами, хотя антигипоксические свойства этого препарата, а также влияние на регуляцию кровотока путем нормализации обмена катехоламинов в симпатoadренальной системе также имеют определенное значение в механизмах реализации терапевтического эффекта.

Средние величины временных и частотных показателей ВРС у больных обеих групп были сопоставимы (табл. 2). При анализе исходных показателей ВРС в обеих группах отмечено снижение временных показателей, в частности, низкие значения SDNN, что свидетельствовало о недостаточной суммарной ВРС. Снижение общей ВРС может быть связано не только с ростом симпатической активности, но и со снижением всех вегетативных влияний на сердце, что подтверждалось данными о снижении общей спектральной мощности (TP). Показатель LF/HF в обеих группах в начале исследования был высоким, что характеризовало смещение симпатопарасимпатического баланса в сторону превалирования симпатического отдела ВНС.

Выявлены достоверные положительные изменения временных и спектральных показателей ВРС через 1 мес у больных, принимавших адаптол, в отличие от пациентов, получавших плацебо. Так, у больных 1-й группы достоверно увеличивалась общая вариабельность интервалов R-R (SDNN

увеличивался в среднем на 30 % по сравнению с исходным, SDANN — в среднем на 37 %, SDNIDX — на 30 %). Положительная динамика показателей ВРС на фоне лечения адаптолом свидетельствовала о благоприятном влиянии препарата на восстановление автономного баланса регуляции сердечной деятельности.

У лиц с повышением тонуса парасимпатического отдела ВНС существует высокая вероятность появления адекватных изменений показателей гемодинамики при психоэмоциональном напряжении, тогда как у лиц с повышением тонуса симпатического отдела ВНС — высокая вероятность избыточной прессорной реакции при психоэмоциональном напряжении.

У больных, получавших адаптол, отмечено также изменение спектральной структуры ритма сердца: имелась тенденция к увеличению общей мощности колебаний, колебаний в области спектра LF и HF. Повышение активности парасимпатического отдела ВНС подтверждалось достоверным увеличением показателя rMSSD (в среднем на 37 %, P<0,05). При этом компонента HF сердечного ритма увеличивалась в большей степени (в среднем на 99 %), чем компонента LF (в среднем на 36 %), и достигала достоверных различий по сравнению с исходным значением. Соотношение LF/HF достоверно уменьшилось в среднем на 30 %, что свидетельствовало о смещении вегетативного баланса в сторону увеличения тонуса парасимпатического отдела ВНС. Данный факт можно оценить позитивно, поскольку он свидетельствует о нормализации баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

У больных с ГБ (группа 1А, n=16) и ИЦД (группа 1Б, n=14), принимавших адаптол, были проанализированы средние показатели ВРС. Исходные временные и частотные показатели в группах достоверно различались и свидетельствовали о большей

Таблица 3

Динамика временных и частотных показателей ВРС у больных с ГБ и НЦД под влиянием адаптола

Показатель	Величина показателя (M±m) в подгруппах больных			
	1 А		1 Б	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDNN, мс	118±7	154±9°	142±9*	175±15°
SDANN, мс	131±10	173±21°	141±11	212±33°
SDNIDX	45,1±2,5	55,7±3,3°	57,2±4,0*	69,6±6,9
LF, мс²	469±60	506±76	846±172	1261±315
HF, мс²	149±20	292±48°	307±65	565±184
LF/HF	3,89±0,50	2,23±0,23°	2,86±0,41*	2,02±0,30°

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в группе 1А; ° – до лечения (P<0,05–0,01).

степени выраженности дисфункции ВРС у больных с ГБ по сравнению с больными с НЦД (табл. 3).

Через 1 мес применения адаптола показатели ВРС увеличивались в обеих группах больных, причем в большей степени у больных с ГБ, в результате чего в конце лечения показатели ВРС у пациентов с ГБ и НЦД достоверно не отличались. Так, показатель SDNN у больных подгрупп 1А и 1Б увеличился в среднем соответственно на 30 и 23 %, SDNIDX – на 24 и 22 %, LF/HF – соответственно на 43 и 29 %.

При анализе показателей суточного мониторинга АД у больных с ГБ оказалось, что, несмотря на оптимальный контроль уровней САД и ДАД в течение суток, у больных с ГБ имелись достоверно повышенные величины ВСАД и ВДАД в ночное время (табл. 4). Известно, что помимо абсолютных значений АД, вариабельность АД является важной детерминантой поражения органов-мишеней. Существуют не прямые доказательства того, что увеличение вариабельности АД неблагоприятно влияет на количество сердечно-сосудистых осложнений и смертность [8, 16].

Применение адаптола в течение 1 мес позволило скорректировать выявленные нарушения, что сопровождалось достоверным уменьшением вариабельности САД и ДАД в ночной период в среднем соответственно на 20 и 28 %. В группе больных, по-

лучавших плацебо, через 1 мес не отмечено нормализации рассматриваемых показателей.

Таким образом, прослеживается связь снижения вариабельности АД с уменьшением симпатического и повышением парасимпатического влияния ВНС на деятельность сердца.

Современная медицина располагает неопровержимыми клиническими и экспериментальными доказательствами взаимосвязи и единства психических и соматических функций. У больных с ГБ преобладающими нервно-психическими нарушениями являются тревожность, депрессия и расстройства ВНС, которые коррелируют с возрастом больных и длительностью заболевания [2]. Для больных с НЦД также характерен высокий уровень нервно-психической неустойчивости и затруднения социально-психологической адаптации. Оптимальная клиническая концепция заболевания должна включать учет как психической, так и соматической симптоматики, что является обоснованием применения анксиолитиков (транквилизаторов), обладающих психотропным и вегеторегилирующим действием.

Анализ ВРС позволяет в достаточной степени оценить параметры, характеризующие влияние ВНС на структуру ритма сердца [4, 5, 15]. Снижение ВРС у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является прогностически неблагоприятным

Таблица 4

Динамика параметров суточного профиля АД у пациентов с ГБ и НЦД под влиянием адаптола

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах больных			
	1-й		2-й	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД ср., мм рт.ст.	129±4	129±5	127±2	125±4
ДАД ср., мм рт.ст.	79,6±3,0	82,0±3,2	79,4±3,3	80,1±2,8
СИДАД, мм рт.ст.	17,2±1,5	11,0±1,8*	18,3±2,5	16,6±3,8
ВСАДд, мм рт.ст.	12,3±1,1	13,0±1,2	13,8±0,9	12,8±1,0
ВДАДд, мм рт.ст.	9,0±0,8	9,5±0,7	10,4±0,8	10,5±0,8
ВСАДн, мм рт.ст.	12,2±0,9	9,7±0,8*	11,6±1,4	12,3±1,5
ВДАДн, мм рт.ст.	9,9±0,6	7,1±0,8*	9,9±1,5	10,1±1,1°

фактором, определяющим риск внезапной смерти и прогрессирование болезни [3, 13].

Таким образом, для больных с ГБ с контролируемым АД и НЦД характерно изменение неинвазивных маркеров сердечно-сосудистой автономной регуляции в сторону преобладания активности симпатического отдела ВНС. Возникновение симпатопарасимпатического дисбаланса, проявляющегося большим снижением парасимпатической активно-

сти, — закономерная реакция на стресс симпатoadреналовой системы.

Назначение адальтола в комплексной терапии у больных с ГБ и НЦД способствовало коррекции нейрогуморальных нарушений, увеличению параметров ВРС, уменьшению активности симпатического отдела ВНС, восстановлению баланса ВНС и нормализации вегетативной регуляции сердечной деятельности.

1. Амосова Е.Н., Бойчак М.П., Сидорова Л.Л. Вариабельность сердечного ритма и ее взаимосвязь с функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью // Серце і судини. — 2003. — № 4. — С. 88-95.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. — М.: Медицина, 1998. — 740 с.
3. Воронков Л.Г., Богачова Н.В. Вариабельність ритму серця та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 2. — С. 49-52.
4. Жарінов О.Й., Сороківський М.С., Черняк-Ройко У.П. Холтеровське моніторування електрокардіограми: еволюція клінічного застосування, діагностичні можливості, показання // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 1. — С. 122-132.
5. Коркушко О.В., Писарчук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. — К., 2002. — 192 с.
6. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. — М.: Медпрактика, 2000. — 216 с.
7. Рябкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. — М.: Медицина, 1998. — С. 78-82.
8. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Граніч В.М. та ін. Значення добового моніторування артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії: Методичні рекомендації. — К., 2002. — 28 с.
9. Galinier M., Pathak A., Fourcade J. et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P. 475-482.
10. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354-381
11. Lucini D., Mela G.S., Malliani A. et al. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans. Insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2673-2679.
12. Lucini D., Norbiato G., Clerici M. et al. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 184-188.
13. Singer D.H., Ori Z. Changes in heart rate variability associated with sudden cardiac death // Heart rate variability / Eds. M. Malik, A.J. Camm Armonk. — N.-Y.: Futura Publishing Company Inc. — 1995. — P. 429-448.
14. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H. et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study // Hypertension. — 1998. — Vol. 32. — P. 293-297.
15. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurements, physiological interpretation and clinical use // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043-1065.
16. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. — New Jersey: Humana Press, 2001. — 308 p.

Поступила 28.12.2005 г.

Heart rate variability as a parameter of function of autonomic nervous system in patients with cardiovascular diseases

V.N. Kovalenko, E.G. Nesukay, E.V. Dmitrichenko

Heart rate variability as a parameter of autonomic function was determined in 125 patients with cardiovascular diseases. Efficacy of adaltonol in correction of autonomic impairment in patients with cardioneurosis and arterial hypertension was determined. 45 patients (25 with cardioneurosis and 20 with arterial hypertension) were examined by methods of Holter ECG monitoring with heart rate variability analysis and ambulatory blood pressure monitoring before and 1 month after the treatment with adaltonol (the 1st group) or placebo (the 2nd group). In both group before the treatment we revealed reduced heart rate variability with increased sympathetic activity. Treatment with adaltonol during 1 month promoted normalization of sympathetic and parasympathetic balance, also in hypertensive patients with optimal blood pressure control. It decreased activity of sympathetic and increased parasympathetic autonomic nervous system influences on heart rate. This allows to use adaltonol in given categories for correction of raised sympathetic autonomic arm activity.

Т.Д. Никула, В.О. Мойсєєнко, Е.Г. Манжалій

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ТА МОЖЛИВІСТЬ КОРЕКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ «АДАПТОЛОМ»

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: виразкова хвороба, вегетативна дисфункція, психоемоційні порушення, варіабельність серцевого ритму, «Адаптол»

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) залишається надзвичайно поширеною як в Україні, так і в більшості країн світу. В нашій країні за останні 10 років захворюваність на ВХ ДПК зростає [6]. Чимало авторів виразкову хворобу розглядають як соматичну патологію, посилену тривожними, тривожнофобічними та іншими психічними розладами або дубльовану атрибутивними соматоформними розладами [4, 5]. Проблема спрямованої фармакологічної корекції комплексу порушень у хворих на ВХ ДПК набуває особливої актуальності. Вивчення змін структури ритму серця має значення для патогенетичного лікування терапевтичних захворювань, прогнозування їхнього подальшого перебігу [1–3].

Мета роботи: вивчити вплив «Адаптолу» на спектральні показники варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на ВХ ДПК з наявністю психоемоційних та вегетативних порушень.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 48 «гелікобактерасоційованих» хворих на ВХ ДПК (середній вік — 48,3 року \pm 11,8 року) та 12 здорових осіб контрольної групи. До основної групи увійшли 30 хворих, які в комплексному лікуванні отримували внутрішньо препарат «Адаптол» (анксиолітик мебікар) виробництва компанії АТ «Олайнфарм» (Латвія) по 500 мг двічі на добу протягом 4 тиж. 18 хворих з групи порівняння отримували базисну терапію (кларитроміцин по 500 мг двічі на добу, амоксицилін по 1000 мг двічі на добу та метронідазол по 500 мг двічі на добу) та плацебо (імітація таблеток «Адаптолу»).

Хворих обстежили до і після лікування за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів. 24 год до дослідження хворі утримувалися від вживання кави, спиртних напоїв і лікарських препаратів, що впли-

вають на структуру ВСР. Кардіоінтервалографію проводили в стані спокою в один і той самий час, в одному і тому ж самому положенні протягом 5 хв з подальшим проведенням комп'ютерного спектрального аналізу результатів та статистичною обробкою даних.

Результати та їхнє обговорення

У процесі дослідження початкового вегетативного статусу у хворих на ВХ ДПК виявлено значні порушення вегетативного балансу. За даними анкетування, у (96,3 \pm 3,43) % хворих виявлено ознаки вегетативної дисфункції: порушення периферичного кровообігу та терморегуляції, цефалгії, психоемоційну лабільність, порушення сну, зниження толерантності до фізичних навантажень та підвищену метеочутливість. Під час об'єктивного обстеження у 24 хворих (40,38% \pm 6,89%) виявлено підвищену пітливість, у 21 (36,69% \pm 4,35%) — патологічний дермографізм (переважно симпатикотонічного типу), у 16 (22,38% \pm 4,23%) — гіпервентиляційний синдром.

Під час оцінки показників кардіоінтервалографії в стані спокою та дихальної проби, психомоторного тесту в хворих на ВХ ДПК отримано такі результати вегетативного впливу на серцево-судинну систему: у (67,34 \pm 5,34) % обстежених виявлено ознаки симпатикотонії, у (14,30 \pm 3,28) % — парасимпатикотонії, у (18,26 \pm 3,77) % — стан еутонії. У здорових людей фазова структура серцевого ритму розподілялася таким чином: у (63,59 \pm 6,38) % — еутонія, у (22,18 \pm 6,37) % — парасимпатикотонія, у (14,23 \pm 8,88) % — симпатикотонія.

У здорових людей фазова структура ВСР у стані спокою була такою: VLF (наднизькочастотна ком-

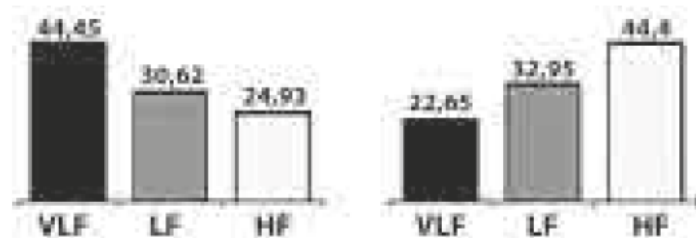


Рис. 1. ВСР у хворих на ВХ ДПК та здорових осіб, %
Різниця значень усіх компонент спектру між хворими та здоровими достовірна ($P < 0,05$).

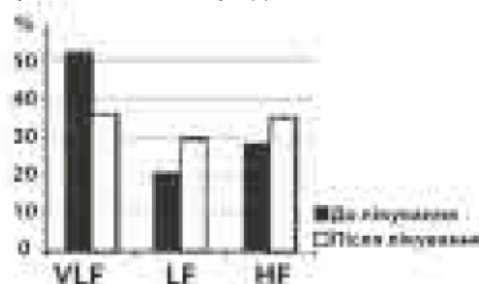


Рис. 2. Зміни показників кардіоінтервалографії під впливом комплексного лікування з уведенням «Адаптолу» в хворих на ВХ ДПК
Різниця значень усіх компонент спектру до та після лікування достовірна ($P < 0,05$).

Динаміка показників психологічної сфери хворих на ВХ ДПК під впливом лікування «Адаптолом» та плацебо

Характерні особливості	«Адаптол» + базова терапія				Плацебо + базова терапія			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
Тривожність	19	63 ± 13	10	33 ± 9* 7	7	38 ± 10	5	28 ± 8*
Фрустрація	17	57 ± 12	10	33 ± 9* 8	8	44 ± 10	7	39 ± 10
Агресивність	20	67 ± 13	12	40 ± 10*	9	50 ± 11	7	40 ± 10
Ригідність	15	50 ± 11	13	43 ± 10	11	61 ± 12	8	44 ± 10*

Примітка. * $P < 0,05$.

понента спектра) — у (22,65 ± 6,79) %, LF (низько-частотна) — у (44,40 ± 7,10) %, HF (високочастотна) — у (32,95 ± 4,82) %. Під час аналізу показників хвильової структури серцевого ритму в стані спокою в хворих на ВХ ДПК виявлено дисбаланс частотних компонент: переважання в структурі серцевого ритму показника VLF — у (44,45 ± 4,83) % хворих та зменшення середньо- та високочастотної компонент — у (24,93 ± 5,74) та (30,62 ± 5,23) % хворих відповідно (рис. 1). Це свідчить про перевагу активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС), послаблення активності барорефлексу та парасимпатичних впливів на серце та судини.

Під впливом лікування у хворих основної групи зменшилися клінічні вияви головної хвороби. За даними кардіоінтервалографії, спостерігалася позитивна динаміка з боку вегетативної регуляції серцевосудинної системи (рис. 2), а саме — зниження симпатичної активності (зменшення потужності VLF від (52,68 ± 5,76) до (34,78 ± 3,87) %; $P < 0,05$) та збільшення парасимпатичної активності (збільшення потужності HF від (28,50 ± 1,92) до (32,69 ± 3,56) %; $P < 0,05$). Помічений істотний вплив на барорефлекторну регуляцію (збільшення потужності LF від (21,34 ± 2,08) до (27,32 ± 1,98) %; $P < 0,05$).

Стабільний позитивний ефект у хворих основної групи супроводжувався суб'єктивним поліпшенням загального стану (послабленням або зникненням відчуття неспокою, внутрішньої емоційної напруги, роздратування) та об'єктивно — частішим і швидшим загоєнням виразкового дефекту, ніж у групі порівняння, позитивною динамікою показників психологічної сфери (таблиця).

Переносимість «Адаптолу» всіма хворими була задовільною, побічних ефектів не помічено. За хіміч-

ною структурою цей препарат близький до природних метаболітів організму (сечовини, пуринів). Його молекула складається із двох метильованих молекул сечовини, що визначає дуже низьку токсичність препарату. Легко проникаючи через гемато-енцефалічний бар'єр, «Адаптол», маючи нейротропні властивості, впливає на нейромедіаторні системи мозку, різноманітні структурно-функціональні елементи нейронів, переважно гіпоталамуса і лімбічної системи, тобто провідних центрів регуляції вегетативних функцій. Цей препарат є агоністом ГАМК_A рецепторів небензодіазепінового локусу, що зумовлює, на відміну від бензодіазепінів, м'яку транквілізуючу дію, дає змогу уникнути пригнічувальної та міорелаксуючої дії.

Під впливом «Адаптолу» у хворих зменшувалася симпатикотонія, збільшувалася парасимпатична активність та посилювалися барорефлекторні впливи на серце і судини. Отже, «Адаптол» можна вважати препаратом вибору для корекції психосоматичних порушень у хворих на ВХ ДПК, оскільки він має поєднаний системний (регуляторний) і клітинний (мембранний) впливи, забезпечуючи широкий вегетостабілізуючий ефект.

Висновки

У хворих на ВХ ДПК виявлено високу частоту ознак вегетативної дисфункції, яка виявляється переважанням активності симпатичного відділу ВНС та послабленням барорефлекторних впливів.

У хворих на ВХ ДПК «Адаптол» виявляє вегетонормалізуючий та вегетокорегулювальний ефекти, очевидно, зумовлені впливом на нейрогуморальні механізми регуляції, поліпшення вегетативної регуляції серцево-судинної системи, сприяє підвищенню ефективності лікування виразкової хвороби.

1. Бурчинський С.Г. Сучасні підходи до фармакотерапії нейроциркуляторної дистонії // Ліки. — 2005. — № 1—2. — С. 1—4.
2. Коваленко В.Н., Несукай О.Г., Дмитриченко Є.В. Корекція вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу та нейроциркуляторну дистонію // Ліки. — 2005. — № 1'2. — С. 118—124.
3. Коркушко О.В., Писарчук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. — К., 2002. — 192 с.
4. Опарин А.А. Психосоматические расстройства как маркеры определения прогноза и тяжести течения язвы двенадцатиперстной кишки у студентов // Гастроэнтерология. — 2005. — № 1 (21). — С. 16—18.
5. Фирсова Л.Д. Особенности психической сферы больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на разных стадиях заболевания // Тер. арх. — 2003. — № 2. — С. 21—23.
6. Філіпов Ю.О., Шмігель З.М., Костельнікова Г.П. Рівень поширеності і захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей та підлітків // Гастроэнтерология. — 2001. — Вип. 32. — С. 3—6.

И.Н.Скрышник¹, А.В.Невойт¹, О.В.Берук²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

*1-ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» МОЗ Украины, (г. Полтава)**2-Институт геронтологии АМН Украины, (г. Киев)*

Вступление. Гастроэнтерологические заболевания часто сопровождаются непсихотическими пограничными состояниями, прежде всего, невротическими и вегетативными расстройствами. Это может создавать дополнительные сложности для врача общей практики семейной медицины, терапевта, гастроэнтеролога в выборе адекватного медикаментозного лечения, приводить к снижению эффективности традиционно назначаемых рутинных медикаментозных комплексов, ухудшать качество жизни данной категории больных. При этом использование традиционных психофармакологических препаратов (типичных транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов) не всегда оказывается возможным вследствие возникновения ряда нежелательных побочных эффектов, межлекарственных взаимодействий, формирования медикаментозной зависимости или развития резистентности при длительном назначении, а при условии короткой продолжительности приема — частого рецидива соответствующей симптоматики [1, 10].

С другой стороны, важность оценки и коррекции вегетативного статуса при лечении данной категории больных обусловлены тем, что именно состояние вегетативной нервной системы определяет ряд клинических проявлений со стороны органов пищеварения, оказывает значительное влияние на иммунную систему и резистентность организма. Появление дезинтегративных и дезадаптивных реакций в ее работе, изменение тонуса ее симпатического и парасимпатического отделов и преобладанием тонуса одного из отделов оказывают неблагоприятное воздействие на секреторные, моторные и репаративно-регенераторные процессы в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2, 6, 8].

С учетом современных взглядов на основные патогенетические механизмы «органных неврозов»-соматоформных расстройств в рамках нейродинамической и психодинамической парадигмы, которые объясняют возникновение функциональных расстройств деятельности внутренних органов нарушенными кортико-висцеральными взаимоотношениями и патологическим смещением с последующей трансформацией психической энергии

в «энергию иннервации» соответственно, фармакотерапия данных состояний предполагает использование, в первую очередь, противотревожных препаратов — анксиолитиков [2, 9].

В общемировой практике эти состояния рассматриваются в русле психогенно-конституциональных расстройств, диагностируются и курируются психиатрами и психотерапевтами [9]. Особенностью сегодняшней медицинской практики в Украине можно считать то, что большая часть пациентов с данными нарушениями продолжают лечение в общесоматической сети, а при наличии заболеваний органов пищеварения наблюдаются врачом-гастроэнтерологом.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и переносимость анксиолитического препарата адаптол («Олайнфарм», Латвия) у больных с заболеваниями органов ЖКТ с соматоформной вегетативной дисфункцией в условиях лечения «терапевтический стационар — амбулаторный поликлинический этап».

Объект и методы исследования. Обследовано 68 больных с заболеваниями органов ЖКТ с наличием вегетативной дисфункции в возрасте от 16 до 65 лет, средний возраст $34 \pm 5,7$ лет, женщин — 51 (75%). Исключались больные с признаками аффективной патологии (эпизоды депрессии/мании), органического поражения центральной нервной системы, зависимости от психоактивных веществ, тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Вегетативная дисфункция выявлялась путем интервьюирования обследуемых с использованием анкет, разработанных Вейном А.М. [2]: «Опросник для выявления признаков вегетативных изменений», «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений». Оценка эмоционально-личностных особенностей проводилась путем тестирования по личностной шкале проявления тревоги — опросник Тейлора [8]. Повторные опросы проводились в динамике (каждые семь дней) и после лечения.

В зависимости от типов выявленных симптомов обследуемые были распределены на группы: I группа — 33 больных с соматоформной вегетативной дисфункцией верхних отделов ЖКТ

– неязвенной диспепсией, дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди по гипотоническому-гипокинетическому типу; II группа – 35 больных с соматоформной вегетативной дисфункцией нижних отделов ЖКТ – синдромом раздраженного кишечника (СРК). Из общего числа больных проявления вегетативной дисфункции определялись на фоне заболеваний органов ЖКТ в стадии стойкой/нестойкой ремиссии: 29 (42,6%)

– хронический гастрит с сохраненной или повышенной кислотообразующей функцией желудка, 3 (4,4%) – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, 35 (51,5%) – хронический бескаменный холецистит, 29 (42,6%) – хронический билиарный панкреатит, 12 (17,6%) – неалкогольный стеатогепатит, 27 (39,7%) – синдром избыточного бактериального роста. Структура сопутствующих заболеваний: нейроциркуляторная дистония – 18 (26,5%) больных; гипертоническая болезнь I/II стадия – 11 (16%) больных; а также ИБС: кардиосклероз атеросклеротический, стенокардия напряжения I/II функциональный класс – 3 (4%) больных; ревматическая болезнь сердца – 1 (1,5%) больной; хронический пиелонефрит – 3 (4%) больных.

Всем больным на фоне основной индивидуальной терапии назначался адаптол в суточной дозе 1000 мг в два приема утром и вечером после еды на протяжении 4-х недель. Исследование проводилось как открытое, плацебоконтролируемое: в зависимости от использования препарат/плацебо больные распределялись на подгруппы Ia (n=23) и Ib (n=10), IIa (n=25) и IIb (n=10). Больные в подгруппах Ib и IIb (контроль) получали плацебо.

Назначение адаптола как препарата выбора обусловлено широким спектром психотропного влияния – дневной транквилизатор с выраженной анксиолитической активностью; а также отсутствием побочных эффектов и высоким профилем безопасности, т.к. по химической структуре, являясь бициклическим соединением двух молекул мочевины (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазобицикло (3,3,0) октадион-3,7), он близок к естественным метаболитам пуринового обмена. Механизм действия препарата обусловлен проникновением действующей субстанции через гематоэнцефалический барьер с последующим воздействием на структурно-функциональные элементы нейронов, преимущественно гипоталамуса и лимбической системы. Клиническими эффектами, достигаемыми в результате применения адаптола, являются: выраженный вегетостабилизирующий, умеренный транквилизирующий без снижения скорости реакций, умеренный ноотропный на фоне физического и психического переутомления, улучшение умственной и физической работоспособности при условии их снижения, антигипоксический, анальгетический и, как суммация вышеперечисленного, увеличение адаптогенной активности, антистрессовое и стресспротекторное действия. При этом адаптол, в отличие от препаратов бензодиазепино-

вого ряда, не оказывает миорелаксирующего эффекта, не угнетает сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов: подавленности, вялости, сонливости, эмоционального безразличия. Поскольку вегетативная дисфункция как бионейропсихосоциальное состояние наблюдается прежде всего у социально активного контингента больных, важно, что прием адаптола не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены. Благодаря химической инертности, отсутствию образования активных метаболитов и кумуляции (90% введенной дозы выводится из организма в неизменном виде преимущественно с мочой на протяжении суток), клинически значимого взаимодействия с другими препаратами адаптол может назначаться вне зависимости от фармакотерапии основного и сопутствующих заболеваний. Дополнительные преимущества использования адаптола: отсутствие токсичности, хорошая переносимость, простота схемы лечения – обуславливают увеличение комплаенса между пациентом и врачом [3-5, 7].

Другие психотропные и седативные препараты не применялись.

Результаты исследования и их обсуждение. До лечения у всех больных сумма баллов, в соответствии с проведенным опросом и осмотром по методике Вейна составила от 18 до 55 и от 30 до 65 баллов соответственно, что свидетельствовало о наличии вегетативной дисфункции. Наличие гастроэнтерологических жалоб, не подтвержденных в ходе обследования соматическими отклонениями от нормы, давали возможность утверждать о соматоформном характере имеющихся расстройств. Из общего числа больных: 55 (80,9%) имели высокий уровень тревожности; 5 (7,4%) – очень высокий; 8 (11,7%) – средний, из которых 5 – с тенденцией к высокому уровню. При этом у 33 (48,5%) отмечалось превалирование социальной напряженности, у 28 (41%) – нейрогенной; у 62 (91%) в анамнезе отмечались актуальные психотравмирующие ситуации, которые в ряде случаев принимали трудноразрешимый характер или формировались по типу каскада стрессов. Превалировали конфликты, связанные с профессиональной деятельностью и семейные (бытовые) проблемы. Вышеуказанные факторы имели большое значение в формировании личностных расстройств тревожного характера и вегетативной дисфункции, что подтверждало обоснованность необходимости назначения медикаментозного лечения данным пациентам с включением в комплекс адаптола.

В ходе исследования при формализованной оценке как психометрических, так и клинических критериев установлено, что в основных подгруппах Ia и IIa, получавших в комплексной терапии адаптол, наблюдался достоверный положительный

ответ ($p < 0,05$) на лечение, что выразалось в редукции соответствующих жалоб и уровня тревожности (рис. 1, 2, 3).

При оценке скорости наступления клинического эффекта адаптола следует отметить, что высокий темп редукции симптоматики и достоверное «расхождение кривых» с подгруппами плацебо отмечались к концу первой/на второй неделе лечения (рис. 1, 2). Это возможно объяс-

няется особенностями реализации механизмов действия препарата: время, необходимое для непосредственного воздействия на субстрат – на структурно-функциональные элементы нейронов. В целом итоговая интегративная оценка по всем параметрам опроса и осмотра по Вейну, тестирования по Тейлору показала клиническую эффективность адаптола. При этом стабильно хороший результат/нормализация получен у 21,8% и 16%,

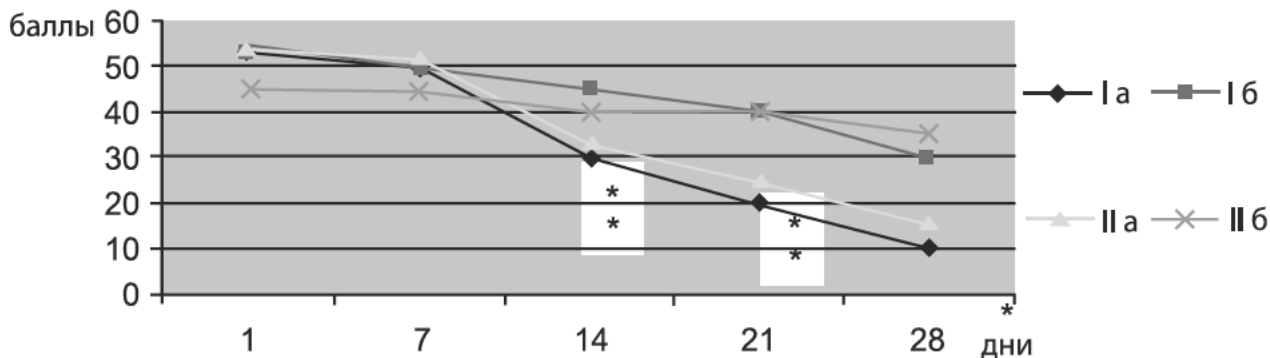


Рис. 1 Редукция суммы баллов при опросе по Вейну в динамике лечения адаптолом по сравнению с плацебо;

* – достоверное отличие ($p < 0,05$) показателей в динамике лечения между основными подгруппами и плацебо

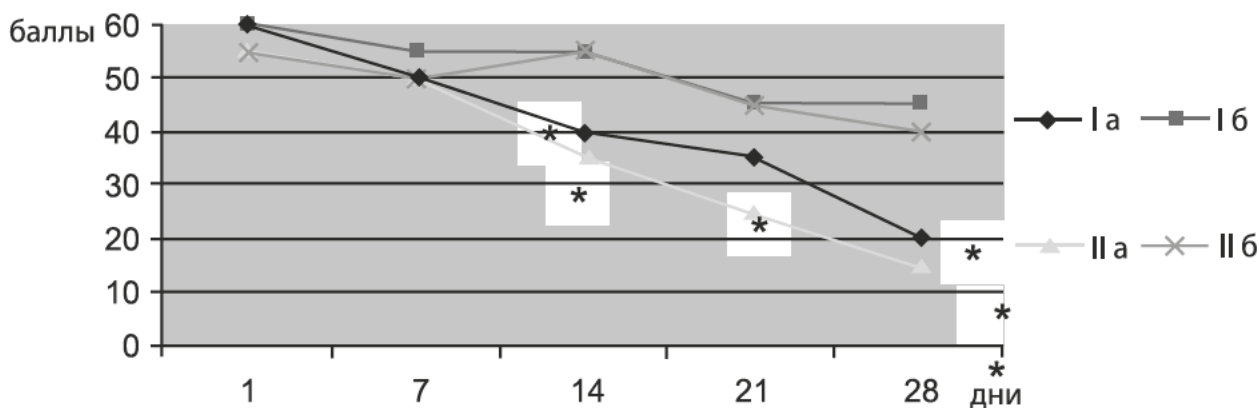


Рис. 2 Редукция суммы баллов при осмотре по Вейну в динамике лечения адаптолом по сравнению с плацебо

* – достоверное отличие ($p < 0,05$) показателей в динамике лечения между основными подгруппами и плацебо

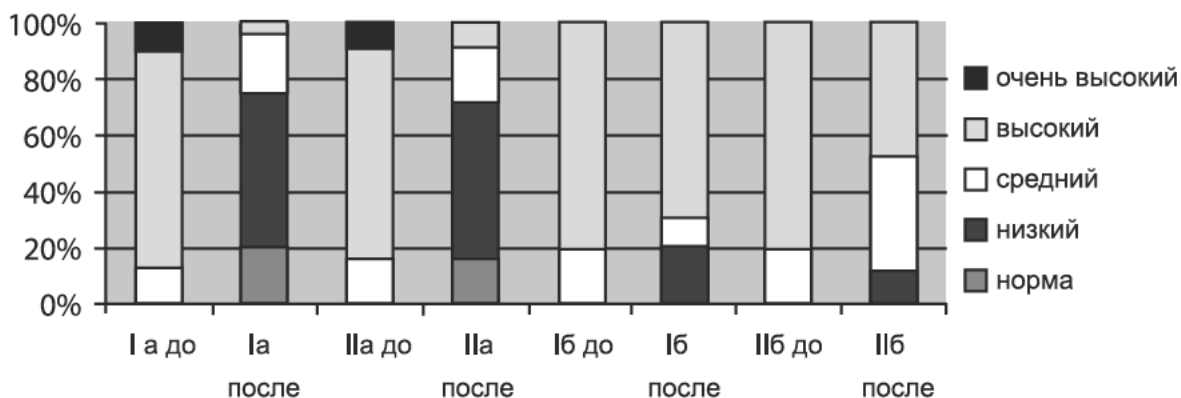


Рис. 3 Редукция уровня тревожности по шкале Тейлора при лечении адаптолом по сравнению с плацебо

значительное улучшение — у 52,2% и 56%, улучшение — 4,3% и 8% случаев в основных подгруппах Ia и IIa. К концу лечения случаев нон-респондентов в основных подгруппах зарегистрировано не было. Достоверного положительного ответа на лечение в подгруппах плацебо при проведении интегративной итоговой оценки не установлено.

Оценка переносимости свидетельствует об оптимальном соотношении эффективности и безопасности. В основных Ia и IIa подгруппах 41 (85,4%) больных оценили переносимость приема адаптола как «очень хорошую», 7 (14,6%) — как «хорошую». В ходе терапии адаптолом побочных эффектов отмечено не было. Коррекция дозы препарата в ходе лечения не производилась.

В основных Ia и IIa подгруппах доля респондентов, преодолевших рубеж 50% редукции симптоматики по основным шкалам и имеющих терапевтический ответ в виде стабильного улучшения состояния с уменьшением или устранением соматоформной вегетативной дисфункции, составляла 74% и 72% соответственно и клинический ответ у пациентов обеих групп достоверно отличался от показателей в группах плацебо.

Выводы:

1. Препарат адаптол у больных с заболеваниями органов ЖКТ в сочетании с соматоформной вегетативной дисфункцией характеризуется высоким уровнем клинической эффективности, проявляя выраженный вегетостабилизирующий и анксиолитический эффекты.
2. Фармакотерапия адаптолом характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Полученные результаты могут иметь практическое значение для всех врачей соматического профиля, поскольку психофармакологические свойства адаптола позволяют рассматривать его как практически «идеальный» препарат для использования на этапах «соматический стационар — амбулаторное лечение» в качестве психофармакологического средства для терапии вегетативных и невротических расстройств.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется более глубокое изучение механизмов действия препарата, в частности возможности влияния на характер течения иммунных процессов в организме человека на различных стадиях стресса.

1. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології // Ліки. — 2004. — №5-6. — С 28-32.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. — Москва: Медицина, 2005 — 740 с.
3. Громов Л., Дудко Е. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вісник фармакології та фармації. — 2003. — №10. — С.11-17.
4. Громов Л.О., Беленічев І.Ф., Дудко О.Т. Порівняльна антиоксидантна активність адаптолу // Ліки. — 2004. — №1-2. — С 99-102.
5. Зимакова И.Е., Карпов А.М. Применение мексикара в клинической практике: Метод, рекоменд. — М., 1989. — 36с.
6. Коваленко І.В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. — Вінниця: ТОВ «Консоль», 2005. — 32 с
7. Кузнецова Л.В. Применение адаптола при вторичных иммунодефицитах // Ліки. — 2002. — №5-6. — С. 111-116.
8. Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Писарук А.В. Методы диагностики вегетативной дисфункции // Укр. мед. часопис. — 2000. — №2. — С. 89-94.
9. Михайлов Б. В. Соматоформные расстройства / Medicus Amicus. — 2005. — №6. — С.5-6.
10. Свінцицький А.С., Лакоташ В.П. Застосування адаптолу в лікуванні передменструального синдрому //Ліки. — 2003. — №1-2. — С. 121-127.

Лапшина Л. А., Кравчун П. Г., Шевченко О. С.

КОРРЕКЦИЯ АДАПТОЛОМ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Харьковский национальный медицинский университет

Известно, что постинфарктный период сопровождается психосоматической патологией. У пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, невротические, тревожные и тревожно-депрессивные расстройства встречаются в 4 раза чаще, чем в общей популяции, уровень смертности у этих больных в 2–6 раз выше. Для лечения тревожных расстройств патогенетически обосновано назначение анксиолитических препаратов, которые уменьшают невротические расстройства, обладают вегеторегилирующим действием.

Целью настоящей работы явилось у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, определить клиническую эффективность адаптола в коррекции качества жизни, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, его влияния на биохимические показатели (липидный спектр, уровни глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинин крови), оксидативный стресс. Исследования показали, что адаптол у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом способствует не только улучшению психосоматического статуса, но и уменьшению частоты приступов стенокардии, повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению метаболического профиля, что позволяет считать целесообразным его назначение в комплексной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда.

Ключевые слова: адаптол, постинфарктный кардиосклероз, качество жизни, гемодинамика, липидный спектр, оксидантный стресс.

Клиническое течение и прогноз постинфарктного кардиосклероза (ПКС) прежде всего определяются процессом постинфарктного ремоделирования миокарда и его осложнениями сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, повторными инфарктами, внезапной смертью. Наряду с кардиальной симптоматикой в постинфарктном периоде немаловажное значение имеет психосоматическая патология, связанная с расстройствами адаптации к стрессовой ситуации — перенесенному инфаркту миокарда. В данной ситуации психосоматические расстройства включают соматическую патологию, усиленную тревожными, тревожно-фобическими, депрессивными нарушениями, а также патологию, дублированную атрибутивными соматоформными расстройствами [1, 2]. У больных, перенесших инфаркт миокарда, отмечаются тревожно-астенические, тревожные, тревожно-фобические, а также депрессивные состояния с фобическими, истероидными, абсессивно-ипохондрическими включениями [2-5]. Невротические расстройства у больных, перенесших ОИМ, не только снижают качество жизни и социальное функционирование пациентов, но и способствуют клиническому утяжелению течения постинфарктного периода. Так, у пациентов, перенесших ОИМ, невротические, тревожные и тревожно-депрессивные расстройства встречаются в 4 раза чаще, чем в общей популяции, уровень смертности у этих больных в 2-6 раз выше [6-12]. Данные метаанализа 22 клинических исследований показали, что депрессия в постинфарктном периоде в 2-2,5 раза повышает риск неблагопри-

ятных сердечно-сосудистых событий, а смертность в течение 6 месяцев после перенесенного ОИМ у пациентов с депрессией в 3, 5 раза превышает таковую у больных без нее [13, 14]. Неблагоприятные эффекты хронической тревоги и депрессии обусловлены включением ряда нейрогуморальных механизмов: гиперкортизонемией, симпато-адреналовой стимуляцией и ослаблением тонуса парасимпатической системы, дисфункцией эндотелия, нарушением функции тромбоцитов, повышением цитокинов, активацией иммуновоспалительных механизмов. Эти нарушения приводят к усилению атерогенеза, снижению вариабельности сердечного ритма, снижению порога желудочковых аритмий, провокации острых коронарных событий, повышению риска сердечно-сосудистой смерти [13]. Задача кардиолога — активное воздействие на ранних этапах психосоматических нарушений, неглубоких расстройствах, к которым могут быть отнесены невротические, тревожно-астенические и тревожные симптомы. Их можно рассматривать как в качестве самостоятельных проявлений соматогений, так и в качестве предстadium депрессивных расстройств, создающих неблагоприятный коморбидный фон постинфарктной реабилитации [15]. Для лечения тревожных расстройств патогенетически обосновано назначение анксиолитических (противотревожных) препаратов, которые уменьшают невротические расстройства, обладают вегеторегилирующим действием. Все транквилизаторы можно разделить на 2 группы: «типичные» и «атипичные» [16-19]. К «типичным» относятся производные 1, 4-бензодиазепина, кото-

рые помимо способности снимать тревогу, напряжение, страхи обладают нежелательными свойствами миорелаксации, сонливости, нарушения внимания и координации движений. В группу «атипичных» транквилизаторов относится адаптол (мебикар), который имеет анксиолитические свойства, не вызывает миорелаксацию, мнестических расстройств, нарушений реакции, чем выгодно отличается от «типичных» транквилизаторов [20–29].

Цель настоящей работы — определить клиническую эффективность адаптола в коррекции качества жизни, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, его влияния на биохимические показатели (липидный спектр, уровни глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинин крови) и оксидативный стресс у больных, перенесших ОИМ.

Материалы и методы

Обследовано 70 больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПКС) в возрасте от 39 до 65 лет (в среднем $56,2 \pm 1,8$ года), из них 52 — мужчины ($54,1 \pm 3,2$ года) и 18 — женщины ($57,3 \pm 2,7$ года), перенесшие Q-инфаркт-миокарда не менее 3 месяцев назад (от 3 месяцев до 4 лет). Гипертоническая болезнь диагностирована у 25 больных, сахарный диабет II типа компенсированный — у 13 больных, стенокардия стабильная I—III ФК — у 63 пациентов (I ФК — у 16 больных, II ФК — у 32 и III ФК у 15 пациентов), фибрилляция предсердий, постоянная форма у 18 больных, хроническая аневризма сердца — у 21 больных; практически у всех пациентов определялись признаки ХСН I — II ст. с сохраненной систолической функцией. Диагноз ПКС подтверждался данными анамнеза, ЭКГ, ЭХОКГ. Критериями включения явилось наличие психосоматической патологии: высокого уровня личностной тревоги, тревожно-астенические, тревожно-фобические состояния. Критериями исключения были ХСН IIБ–III ст., неконтролируемая артериальная гипертензия, патология клапанного аппарата сердца, ХОЗЛ, бронхиальная астма, нарушения функции печени, почек, онкологические заболевания, анемия. В зависимости от проводимой терапии были выделены две группы: первая группа (40 больных) помимо стандартной терапии ПКС (нитраты, ИАПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, дезагреганты, статины, триметазидин) получали анксиолитик и адаптоген адаптол (мебикар производства компании АО «Олайнфарм» Латвия) в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Второй группе контроля назначалась стандартная терапия, вместо адаптола — специально изготовленное плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 1 месяца, до и после лечения проводились обязательные клинические лабораторные и функциональные исследования, а также специальные исследования качества жизни, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, липидного спектра и оксидативного стресса. Оценка качества жизни проводилась по Миннесотскому опроснику «Жизнь с сердечной недостаточностью» [30, 31], а также при помощи русской версии шкалы SF-36 [29, 32]. Толерантность к физической нагрузке определялась по тесту с 6-минутной ходьбой [25]. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с помощью прибора Meditech АВРМ — 2/М (фирмы Meditech, Венгрия), работающих по осциллометрическому принципу. Определение интенсивности СРО в сыворотке крови проводилось методом биохемилюминесценции, индуцированной пероксидом водорода с определением I_{max} (количество продуктов перекисного окисления в субстрате, свидетельствующее о прооксидантной активности) и I_{кон} (количество не прореагировавших с индуктором продуктов окисления, которое отражает состояние антиоксидантного резерва в субстрате). Изменение характеристик ХЛ сыворотки крови проведено на квантометрической установке ФЭУ-140. Липидный спектр (ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП, ХСЛПВП, ТГ) определяли набором реактивов «Cholesterol lignicolor» (АО Лабораторная диагностика) на иммуноферментном микроспектрофотометре «Stat Fax 303 Plus». Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета статистических программ Excel, достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В первой группе больных с ПКС через 1 месяц лечения адаптолом отмечалось уменьшение чувства тревоги, внутреннего напряжения, раздражительности, возбудимости, эмоционального напряжения, улучшался сон, повышалась работоспособность. Во второй группе больных, получавших стандартную терапию, редукция невротических симптомов была значительно меньше. Результаты количественной оценки качества жизни с помощью русской версии вопросника SF-36 до и после лечения в сравниваемых группах представлены в табл. 1. В группе больных ПКС, леченных адаптолом, в результате лечения достоверно увеличились показатели физического функционирования (PF), физического ролевого функционирования (RP), физической боли (BP), общего здоровья (GH), отражающие физический компонент здоровья, а также наблюдалось улучшение по шкалам жизненной силы (VT), эмоционально-ролевого функционирования (RE) и ментального здоровья (MH), которые представляют психологические компоненты здоровья. У больных ПКС, получавших стандартную терапию без адаптола, достоверно увеличивались только составляющие физического здоровья (PF, RP, BP, GH) и незначительно — психологического статуса. В обеих группах показатель социального функционирования (SF) практически не изменился. Таким образом, включение адаптола в стандартную терапию ПКС способствует повышению психической устойчивости к стрессовой ситуации и улучшению психологической адаптации больных, перенесших инфаркт миокарда. У большинства больных, перенесших ОИМ, наблюдалась стенокардия I—III ФК, суммарный ФК стенокардии до лечения в первой и второй группах составил 2,15 и 2,12 соответственно. После проведения терапии в первой группе ФК стенокардии понизился до 1,75,

Динамика качества жизни и толерантности к физической нагрузке у больных с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от терапии адаптолом [M ± m]

Шкала SF-36	Первая группа (с адаптолом), n = 48		Вторая группа (без адаптола), n = 39	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физическая функциональность (FF)	41,8 ± 5,04	48,8 ± 1,25	46,4 ± 1,85	46,1 ± 1,23
	p < 0,05		p < 0,05	
Физическая (когнитивная) функциональность (BF)	26,4 ± 1,25	34,8 ± 1,28	26,1 ± 1,31	28,3 ± 1,21
	p = 0,01		p < 0,01	
Физическая боль (BP)	44,1 ± 2,8	33,4 ± 1,3	48,8 ± 1,23	34,2 ± 1,27
	p < 0,05		p < 0,01	
Общее здоровье (GH)	37,4 ± 1,28	47,1 ± 1,27	33,8 ± 1,23	44,2 ± 1,41
	p = 0,001		p < 0,01	
Жизненные силы (VT)	46,8 ± 1,11	47,4 ± 1,28	47,8 ± 1,24	48,8 ± 1,27
	p < 0,01		p > 0,05	
Снижение функциональности (RF)	34,8 ± 1,21	33,8 ± 1,14	34,3 ± 2,1	34,7 ± 1,74
	p < 0,05		p < 0,05	
Усталость-разное функциональность (RF)	32,1 ± 1,25	41,87 ± 1,28	33,6 ± 1,3	37,2 ± 1,21
	p < 0,01		p > 0,05	
Ментальное здоровье (MH)	48,3 ± 2,1	49,8 ± 1,24	47,8 ± 1,45	48,3 ± 2,1
	p < 0,01		p < 0,05	
Тест 6-минутной ходьбы (6M)	338,7 ± 18,8	428,1 ± 11,1	338,3 ± 11,7	408,9 ± 12,2
	p < 0,05		p < 0,05	
Максимальная скорость КЭВ (Максимум ХСН) (Максимум)	47,8 ± 2,9	50,7 ± 2,1	45,3 ± 2,1	48,3 ± 2,8
	p < 0,01		p < 0,05	

во второй до 1,9. Положительный антиангинальный эффект адаптола наблюдался за счет уменьшения частоты приступов стенокардии, возникших после психоэмоциональных нагрузок, при стенокардии физического напряжения различий между переносимостью нагрузки больными, получавшими адаптол и без адаптола не было. У всех пациентов с ПКС, включенных в исследование, определялись признаки ХСН I—IIA ст. По результатам теста 6-минутной ходьбы в обеих группах в течение 1 месяца лечения происходило увеличение толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствует достоверное увеличение прохождения дистанции в течение 6 минут (табл. 1). Вместе с тем, расстояние, которое проходили пациенты I группы, увеличивалось на 25,14 %, во второй группе — на 19,04 %, что свидетельствует об улучшении адаптации к физической нагрузке у пациентов, принимавших адаптол. По данным «Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН» уровень качества жизни достоверно улучшался в обеих группах, однако в группе адаптола позитивные изменения происходили на 36,2 % за счет физической и эмоциональной сферы, в группе получавших только стандартную терапию — на 17,9 % в основном за счет улучшения физических показателей. Представленные результаты демонстрируют, что включение адаптола в стандартную терапию больных, перенесших инфаркт миокарда, способствует оптимизации не только психологиче-

ского статуса, но и улучшает соматическое состояние, качество жизни, процесс постинфарктной реабилитации. Гипертоническая болезнь входит в классическую семерку психосоматозов [1, 2], психопатологические расстройства невротического типа выявляются у 45—80 % больных ГБ. Наиболее часто при ГБ наблюдается высокий уровень тревоги, который отражает дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического отдела нервной системы [1, 2]. ГБ, являясь классическим фактором риска ИБС, у больных с ПКС имеет аддитивное значение в формировании патологического дезадаптивного постинфарктного ремоделирования миокарда и его последствий. И, несомненно, у пациентов ПКС в сочетании с ГБ имеет место синергизм психосоматических расстройств, интегральным функциональным показателем которого являются суточные колебания АД. Больные ПКС с ГБ получали антигипертензивную терапию с адекватным контролем показателей АД в обеих группах, вместе с тем, включение адаптола в дополнение к антигипертензивной терапии больных ПКС с ГБ сопровождалось более выраженной позитивной динамикой значений вариабельности САД и ДАД в дневной и ночной период в сравнении с группой плацебо (табл. 2). Так, в первой группе показатели ВСАДд и ВДАДд снижались на 23,1 % и 27,5 %, во второй — на 11,2 % и 12,3 % соответственно; значения ВСАДн и ВДАДн в группе ПКС, получавшей адаптол, снижались на

20,7 % и 20,1 %, в группе плацебо — на 15,9 % и 11,6 % соответственно. В. Н. Коваленко и соавт. получены аналогичные данные при лечении адаптолом больных ГБ и НПД, что в сочетании с позитивными сдвигами вариабельности сердечного ритма отражало восстановление симпато-парасимпатического дисбаланса с уменьшением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [27, 28]. Повышение вариабельности АД ассоциируется с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и является существенным предиктором поражения органов-мишеней [33]. Снижение вариабельности АД при дополнительном приеме адаптола свидетельствует об уменьшении симпатического тонуса и связанных с ним вазопрессорных влияний, что способствует снижению риска сосудистых осложнений у больных ГБ, перенесших ОИМ. Коррекция липидного обмена у больных, перенесших ОИМ, входит в обязательную программу вторичной профилактики. Анализ полученных результатов (табл. 2) свидетельствует, что в первой группе больных достоверно снижались следующие показатели липидограммы: ОХС — на 19,5 %, ХСЛПНП — на 33,6 %, ТГ — на 21,9 %, увеличивался показатель ХСЛПВП — на 33,05 %, отмечалась достоверная тенденция к снижению ХСЛПОНП.

Во второй группе больных, которые в составе стандартной терапии получали статины, происхо-

дили аналогичные изменения, однако их выраженность была меньшей: уровень ОХС снижался на 13,2 %, ХСЛПНП — на 19,6 %, ТГ — на 15,9 %, значение ХСЛПВП увеличивалось на 17,9 %. Усиление выраженности гиполипидемического эффекта комбинации статинов и адаптола (1 группа) в сравнении со статинами (2 группа) свидетельствуют о специфическом действии адаптола в коррекции нарушений липидного спектра, что представляется особенно важным у больных, перенесших ОИМ. Имеются предпосылки для антиоксидантных свойств адаптола: молекула адаптола состоит из двух фрагментов молекулы мочевины, которая является природным метаболитом и относится к антиоксидантам [17, 22]. Характерной патогенетической чертой ИБС, в том числе ПКС, является оксидативный стресс, то есть дисбаланс между усиленным образованием свободных радикалов и снижением уровня антиоксидантной защиты. В результате лечения уровень I_{тах}, показателя интенсивности прооксидантных процессов в первой группе снижался на 49,2 %, во второй — на 32,6 %; уровень I_{кон}, отражающий антиоксидантную активность, увеличивался на 31,3 % и 23,9 % соответственно (табл. 2). Все изменения были достоверны, более выраженный эффект у больных 1 группы свидетельствует о суммарном позитивном влиянии на процесс свободнорадикального окисле-

Таблица 2

Динамика показателей суточного мониторирования АД, липидного спектра, антиоксидантной активности и интенсивности окислительного стресса (M ± m)

Показатели	I группа (n = 40)		II группа (n = 36)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД _{сут} , мм рт.ст.	149,2 ± 3,1	131,8 ± 2,8**	151,3 ± 2,6	130,1 ± 1,1**
ДАД _{сут} , мм рт.ст.	97,8 ± 2,1	81,8 ± 1,8*	98,8 ± 3,1	82,2 ± 1,4**
УСД _{сут} , мм рт.ст.	61,2 ± 1,1	58,8 ± 1,0*	61,2 ± 2,2	59,4 ± 1,1*
САД _{дн} , мм рт.ст.	146,9 ± 4,3	136,8 ± 1,2**	150,1 ± 1,8	134,4 ± 2,3*
ДАД _{дн} , мм рт.ст.	91,1 ± 3,8	83,4 ± 2,9*	90,3 ± 4,2	82,3 ± 3,0**
УСД _{дн} , мм рт.ст.	58,8 ± 1,0	55,8 ± 0,86*	58,8 ± 0,86	56,1 ± 0,81
НСАД _{дн} , мм рт.ст.	14,8 ± 0,31	11,84 ± 0,59**	11,7 ± 1,1	12,3 ± 0,78
САД _{ноч} , мм рт.ст.	120,8 ± 3,1	114,8 ± 2,8**	120,8 ± 3,0	109,8 ± 1,4**
ДАД _{ноч} , мм рт.ст.	81,8 ± 1,8	78,8 ± 1,7**	81,1 ± 2,8	78,1 ± 1,1*
НСАД _{ноч} , мм рт.ст.	13,8 ± 0,03	10,9 ± 0,88*	13,8 ± 1,08	11,9 ± 0,28
НДАД _{ноч} , мм рт.ст.	6,34 ± 0,31	7,11 ± 0,74*	6,29 ± 0,08	7,43 ± 0,28
УСД _{ноч} , мм рт.ст.	6,11 ± 0,27	5,88 ± 0,17*	6,17 ± 0,74	6,44 ± 0,87*
ХСЛПНП, ммоль/л	6,33 ± 0,31	4,11 ± 0,18*	6,98 ± 0,11	5,54 ± 0,08
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,84 ± 0,06	0,62 ± 0,04	1,32 ± 0,08	0,93 ± 0,08
ТГ, ммоль/л	1,78 ± 0,18	1,38 ± 0,18*	1,71 ± 0,18	1,51 ± 0,11
ХСЛПВП, ммоль/л	1,40 ± 0,13	1,89 ± 0,11	1,49 ± 0,07	1,78 ± 0,18
Липо _к , ммоль/л	228 ± 1,8	228 ± 125**	219 ± 1,8	228 ± 125**
Липо _{кон} , ммоль/л	418 ± 38	448 ± 42*	408 ± 48	482 ± 41

И в н ж е в н а в * p < 0,05, ** p < 0,01 в сравнении с исходными значениями

ния стандартной терапии в сочетании с адаптолом в сравнении с пациентами, получавшими только стандартную терапию. Кроме выше приведенного, больным с ПКС до и после лечения проводились ЭКГ, ЭХОКГ, определение уровня АСТ, АЛТ, глюкозы, креатинина в крови. Позитивные изменения ЭКГ, ЭХОКГ в обеих группах были аналогичными; биохимические показатели в обеих группах практически не менялись.

Таким образом, в настоящее исследование целенаправленно были включены больные с ПКС, имеющие такие психопатологические симптомы как тревожно-астенический, тревожно-фобический, высокий уровень личностной тревоги. Известно, что тревожный синдром часто выступает как продромальный признак такого более тяжелого расстройства, как депрессия [1, 2, 9, 18, 34]. В связи с этим назначение анксиолитиков, направленных на редукцию психосоматических симптомов тревоги, является необходимым при лечении тревожных и депрессивных проявлений ПКС. Выбор адаптола был продиктован его особым качеством, отличающим его от бензодиазепиновых анксиолитиков, а именно — отсутствием «поведенческой токсичности», то есть сонливости в дневные часы, миорелаксации, нарушений внимания и координации движений, отсутствия зависимости и ограничения физической и психической активности. Психокорректирующие действия адаптола у больных ПКС в сравнении с группой, в которой адаптол не назначался, проявлялось достоверным снижением количества тревожно-невротических жалоб, улучшением фона настроения, нормализацией сна, а также уменьшением частоты приступов стенокардии, вариабельности АД в дневное и ночное время, повышением толерантности к физической нагрузке. Улучшение интегральных функциональных показателей при лечении ПКС адаптолом происходит благодаря не только коррекции психологического статуса, но и позитивного влияния на вегетативную регуляцию. В. Н. Коваленко с соавт. показали, что назначение адаптола в комплексной терапии ГБ и НЦД способствовало увеличению параметров ВРС с уменьшением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), восстановлением баланса ВНС и нормализацией вегетативной регуляции сердечной деятельности [27, 28]. Несомненно, эти качества адаптола весьма полезны и при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда, особенно на фоне гипертонической болезни. Атеросклероз коронарных артерий и проатерогенные нарушения липидного обмена имеют ведущее значение как в возникновении ОИМ, так и в течении последующего постинфарктного периода. В настоящем исследовании показано потенцирование адаптолом положительной динамики липидного спектра, которое заключается в более выраженном снижении ОХС, ХСЛПНП, ТГ, увеличении уровня ХСЛПВП при комбинированной терапии ПКС с включением адаптола в сравнении с комбинированной терапией

без адаптола. Специфическое оригинальное гиполлипдемическое действие мебикара в эксперименте, а также у больных с гиперхолестеринемией, с постинфарктным кардиосклерозом, принимающих бета-блокаторы, доказано в исследовании И. В. Зимаковой и соавт. [24-26]. Обращает внимание антиоксидантное действие адаптола, которое проявилось угнетением процесса перекисидации (1кон) и одновременной активацией антиоксидантной защиты (1max). По данным Л. О. Громова и соавт., в механизмах действия адаптола присутствует прямой антиоксидантный эффект, который заключается в способности тормозить перекисидацию не только липидов, но и белков [22]. Связь постинфарктного ремоделирования и свободнорадикального окисления определяется участием свободных радикалов как в механизмах атерогенеза, так и в патогенезе перинфарктной ишемии миокарда. Во-первых, вследствие оксидативного стресса образуется увеличенное содержание липопероксидов и ЛПНП, окисленные ЛПНП резко увеличивают атерогенный потенциал. Во-вторых, при остром инфаркте миокарда вокруг зоны инфаркта увеличивается образование катехоламинов, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1, iNOS — индуцированного N₀, натрийуретических пептидов, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1/3 и др. Одним из эффектов нейрогормонов и иммуномодуляторов является запуск высокореакционных форм кислорода, потенцирующих кардиотоксические эффекты. После перенесенного инфаркта активация указанных факторов продолжается длительное время, от их интенсивности зависят темпы постинфарктного ремоделирования миокарда. В связи с этим специфический антиоксидантный эффект адаптола имеет важное значение как для снижения образования высокореакционных липопротеидов, так и улучшения репаративных процессов в постинфарктном миокарде. Фармакодинамические преимущества мебикара (адаптола) как стресспротективного средства и адаптогена можно суммировать следующим образом: вегетостабилизирующее действие в сочетании с мягким транквилизирующим и анальгетическим эффектами, антиоксидантные свойства, нейрометаболические эффекты с последующим ноотропным и антиастеническим действием, гиполлипдемический эффект в сочетании с регуляторным влиянием на сердечно-сосудистую систему (улучшение сократимости миокарда, коронарного кровотока, метаболизма сердечной мышцы), вазотропные эффекты с нормализацией проницаемости сосудистой стенки [20-22, 24-29].

Таким образом адаптол у пациентов с ПКС способствует не только улучшению психосоматического статуса, но и уменьшению частоты приступов стенокардии, повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению метаболического профиля, что позволяет считать целесообразным его назначение в комплексной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда.

1. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Мед информ агенство, 2003. — 432 с.
2. Смулевич А. Б., Сыркин А. Л., Дробижев М. Ю., Иванов С. В. Психокardiология. — М. 2005. — 778 с.
3. Стаценко М. Е., Говоруха О. А. Влияние грандаксина на показатели качества жизни и темп реабилитации больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда // Лекарственный вестник. — 2004. — № 2. — С. 23-28.
4. Хадзегова А. Б., Айвазян Т. А., Померанцев В. П. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода // Кардиология — 1997. — № 1 — С. 68-71.
5. Strik J., Lousberga R., Cheriexb E. C, Honiga A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome // Journal of Psychosomatic Research. — 2004. — Vol. 56. — P. 59-66.
6. Aben I., Verhey F., Strik J. et al. A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 2003. — Vol. 74. — P. 581-585.
7. Ariyo A. A., Haan M., Tangen C. M. et al., for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 1773-1779.
8. Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction // Arch. Gen. Psychiat. — 2003. — Vol. 60. — P. 627-636.
9. Kubzansky L. D., Kawachi I., Spiro A. et al. Is worrying bad for your heart? a prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 818-824.
10. Mayou R. A., Gill D., Thompson D. R. et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction // Psychosom. Med. 2000. — Vol. 62. — P. 212-219.
11. Romanelli J., Fauerbach J. A, Bush D. E. et al. The significance of depression in older patients after myocardial infarction // J. Am. Geriat. Soc. — 2002. — Vol. 50. — P. 817-822.
12. Ruo B., Rumsfeld J. S., Hlatky M. A., Liu H., Browner W. S., Whooley M. A. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study // JAMA. 9 Jul 2003. — Vol. 290(2). — P. 215-221.
13. Ушкалова Е. А., Ушкалова А. В. Эффективность и безопасность антидепрессантов у кардиологических больных. Практична ангиология — 2006. — № 3(04) — С. 28-32.
14. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. — 1993.
15. Rudisch B., Nemeroff C. B. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression // Biol. Psychiatry. — Aug 2003. — Vol. 54(3). — P. 227-240.
16. Булдакова Н. Г. Психотерапия в кардиологии // Русск. мед. ж-л. — 2006. — Т. 14. — № 10. — С. 1122-1124.
17. Коваленко І. В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. — Вінниця: «Консоль», 2005. — 32 с.
18. Погосова Г. В. Психоэмоциональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях: терапевтические аспекты // Consilium medicum — 2006. — Т. 8. — № 5 — С. 54-57.
19. Соловьева И. К. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра // Русск. мед. ж-л — 2006. — Т. 14. — № 5 — С. 385-388.
20. Бурчинський С. Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології // Ліки — 2004. — № 5-6. — С. 28-32.
21. Бурчинський С. Г. Сучасні підходи до фармакотерапії нейроциркуляторної дистонії. Ліки. — 2005. — № 1-2. — С. 1-4.
22. Громов Л. О., Белемчев І. Ф., Дудко О. Т. Порівняльна антиоксидантна активність адаптолу // Ліки. — 2004. — № 1-2. — С. 99-102.
23. Жартов О. Й., Куць В. О., Тхор Н. В. Навантажувальні проби в кардіології. Навчальний посібник. — «Медицина світу»: Львів, 2006. — 90 с.
24. Зимакова И. Е., Гумеров Р. Х., Карпов А. М. и др. Уникальная совокупность терапевтических эффектов дневного транквилизатора Мебикара // Terra medica nova. — 2000. — № 4. — С. 30-31.
25. Зимакова И. Е., Карпов А. М., Тагирова Т. С. и др. Анализ разнообразных эффектов транквилизатора мебикара в экспериментальной и клинической медицине // Казанский мед. журн. — 1995. — Т. 76(2). — С. 85-87.
26. Зимакова И. Е., Хазиахметова В. Н. Дневной транквилизатор Мебикар для профилактики ишемической болезни сердца // Terra medica nova/ — 2001. — № 3. — С. 31-32.
27. Коваленко В. Н., Несукай Е. Г., Дмитриченко Е. В. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Укр. кардіол. Журн. — 2006. — № 3. — С. 68-71.
28. Коваленко В. Н., Несукай Е. Г., Дмитриченко Е. В. Корекція вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу та нейроциркуляторну дистонію // Ліки — 2005. — № 1-2. — С. 118-124.
29. Несукай Е. Г., Несукай В. Г. Применение транквилизаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Укр. кард. ж-л — 2000. — № 1-2. — С. 98-103.
30. Аронов Д. М., Зайцев В. П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 92-95.
31. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Нева, М.: Олма-Пресс, 2002. — 315 с.
32. Недошивин А. О., Кутузова А. 9., Петрова Н. Н. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность — 2000. — Т. 1. — № 4. — С. 24-26.
33. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д., Граніч В. М. та ін. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики та лікування артеріальної гіпертензії: Методичні рекомендації. — К., 2002. — 28 с.
34. Погосова Г. В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология — 2002. — № 4. — С. 86-91.

Потяженко М.М.¹, Невойт Г.В.¹, Люлька Н.О.¹, Берук О.В.²

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ: СТРАТЕГІЯ ВИЗНАЧЕННЯ І ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

¹ – Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

² – Інститут геронтології АМН України, м. Київ

У статті обґрунтована необхідність діагностики та лікування депресивних розладів у хворих на ішемічну хворобу серця, представлені результати власних досліджень ефективності і переносимості препарату адаптол у хворих на ішемічну хворобу серця з депресивними розладами.

Ключові слова: Ішемічна хвороба серця, депресія, адаптол.

На сьогоднішній день в Україні формується проблема психічного нездоров'я населення. Особливістю ситуації, що склалася, можна вважати не лише зростання в 1,2 рази (з 222,3 до 248,2 на 100 тис. населення з 1993 року) врахованої розповсюженості психічних розладів, а й те, що значний відсоток в структурі складають непсихотичні порушення, що переважна частина населення країни перебуває в стані хронічного психічного дискомфорту. Згідно з результатами останніх досліджень, лише 20 % громадян України «відчувають себе щасливими». За цим показником наша країна займає одне з останніх місць в світі (поступаючись місцем окремим найбіднішим країнам, тому що почуття щастя слабо залежить від матеріального благополуччя). Такий дискомфорт ще не є психічним розладом, але й не дає можливості вважати людей, що знаходяться в такому стані, здоровими (ВООЗ визначає здоров'я не тільки як відсутність хвороби, а як стан тілесного та душевного благополуччя). Зазначена проблема

визначає не лише особливості роботи психіатричної служби в Україні. Насамперед, вона актуальна в практиці лікаря-інтерніста: оскільки більшість пацієнтів звертається саме до лікарів соматичного профілю, лікується та спостерігається ними. Особливості психоемоційного стану хворого як психосоматична складова патогенезу впливає на перебіг багатьох захворювань, перш за все, серцево-судинної системи і, зокрема, ішемічної хвороби серця (ІХС). Встановлено, що депресивні стани несприятливо впливають на перебіг і прогноз ІХС. Так, депресія після гострого інфаркту міокарда може бути прирівняна до такої прогностичної ознаки летального наслідку, як ступінь недостатності кровообігу (класифікація Killip); доведений більший ризик смертності після аорто-коронарного шунтування серед пацієнтів із перед- і післяопераційною депресією -12,5% проти 2,2% за відсутності [1-4, 6].

Враховуючи вищевикладене, а також велику значимість медико-соціальних питань, пов'язаних із

Основні симптоми	Додаткові симптоми
Пригнічений настрій (без залежності від ситуації); Зниження інтересів і здатності відчувати задоволення; Зниження енергії і підвищена втомлюваність.	Зниження концентрації уваги, нездатність зосередитись; Занижена самооцінка і відчуття невпевненості у собі; Ідеї провини та самоприниження; Песимістичне бачення майбутнього; Думки про смерть, самогубство або самоураження, що повторюються; Порушення сну; Порушення апетиту.
Обов'язково 2-3 симптоми	Обов'язково 2-4 симптоми
Тривалість не менше двох тижнів	

Рис. 1. Критерії депресивного епізоду за МКХ-10 (F32)

значними розповсюдженістю та захворюваністю на ІХС — смертністю, якістю життя, працездатністю, економічними витратами на лікування, соціальну реабілітацію [2], метою дослідження було оптимізувати лікування хворих на ІХС шляхом удосконалення диференційованого призначення комплексної терапії з включенням анксиолітичних засобів, зокрема адаптолу.

Об'єкт та методи дослідження

Під час планового стаціонарного лікування здійснено скринінгове обстеження 186 хворих (134 чоловіків, 52 жінки), середній вік $69,6 \pm 3,4$ роки, з верифікованим діагнозом ІХС: стенокардія напружи I-II функціональний клас, кардіосклероз атеросклеротичний і післяінфарктний (19%), на предмет виявлення депресії: 1) тестування за скринінговим опитувальником виявлення розладів депресивного стану (Краснов В.Н., 2002) — послідовна діагностична оцінка проводилась серед пацієнтів, анкети яких містили позитивні відповіді не менш ніж на три будь-які запитання, позитивні відповіді на 4-е та 5-е запитання одночасно, позитивну відповідь на 6-е або 7-е запитання (ізольовано або влюбій комбінації); 2) напівструктуроване клінічне інтерв'ю на підставі критеріїв депресивного епізоду МКХ-10 (рис. 1).

Хворих, у яких було виявлено депресію, в залежності від призначеної терапії розподілили на групи: I (основна) група (n=31) у складі базисної терапії отримувала анксиолітичний препарат адаптол («Олайнфарм», Латвія) в добовій дозі 1000 мг у два прийоми вранці і ввечері після їжі протягом 28 днів, II (контрольна) група (n=35) — плацебо. Адаптол призначався як засіб із широким спектром психотропного впливу — „денний” транквілізатор із вираженою анксиолітичною/протитривожною активністю, близький природним метаболітам пуринового обміну — біциклічна сполука молекул сечовини (2,4,6,8-тетраметіл-2,4,6,8-тетраазобіцикло-

«3,3,0» октадіон-3,7), якому не притаманна побічна дія, і який має високий профіль безпечності [5]. Інші психотропні/седативні засоби не застосовувались.

Базисна терапія включала модифікацію способу життя, призначення в загальноновизначених дозах антиагрегантої (ацетилсаліцилової кислоти), антиангінальної терапії (іzosорбїду-5-мононітрат, три-метазидіну), β -блокатора (бісопрололу), статинотерапії (сімвастатину), фармакологічного контролю артеріального тиску, гепатопротектора (урсодезоксіхолової кислоти) — за показанням.

У хворих в динаміці дослідження додатково оцінювались клінічні прояви захворювання за бальною системою, вегетативний статус за результатами обстеження з використанням анкет «Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін» та «Схема дослідження для виявлення ознак вегетативних порушень» (Вейн А.М., 1996). До і в ході лікування кожні сім днів здійснювалось дослідження особливостей емоційно-особистого стану шляхом тестування за шкалою проявів тривоги — опитувальник Тейлора [3, 5].

Проводився математико-статистичний аналіз отриманих результатів. Вірогідність відмінностей оцінювалась за допомогою критеріїв Ст'юдента.

Результати досліджень і обговорення

За результатами скринінгу депресивні розлади виявлено у 65 осіб (57 чоловіків, 8 жінок), середній вік $65,4 \pm 4,6$ років, що становить 34,9% від загальної кількості обстежених хворих.

До лікування: ознаки вегетативної дисфункції діагностовано у 59 (90,8%) хворих; при тестуванні за Тейлором у 44 (67,7%) пацієнтів встановлено високий рівень тривожності, у 10 (15,4%) — дуже високий, у 11 (16,9%) — середній із тенденцією до високого. При цьому у 38 (58,5%) хворих спостерігалось домінування соціальної напруженості, у 50 (76,9%) в анамнезі мали місце систематичні психотравмуючі ситуації, які у ряді випадків мали тяж-

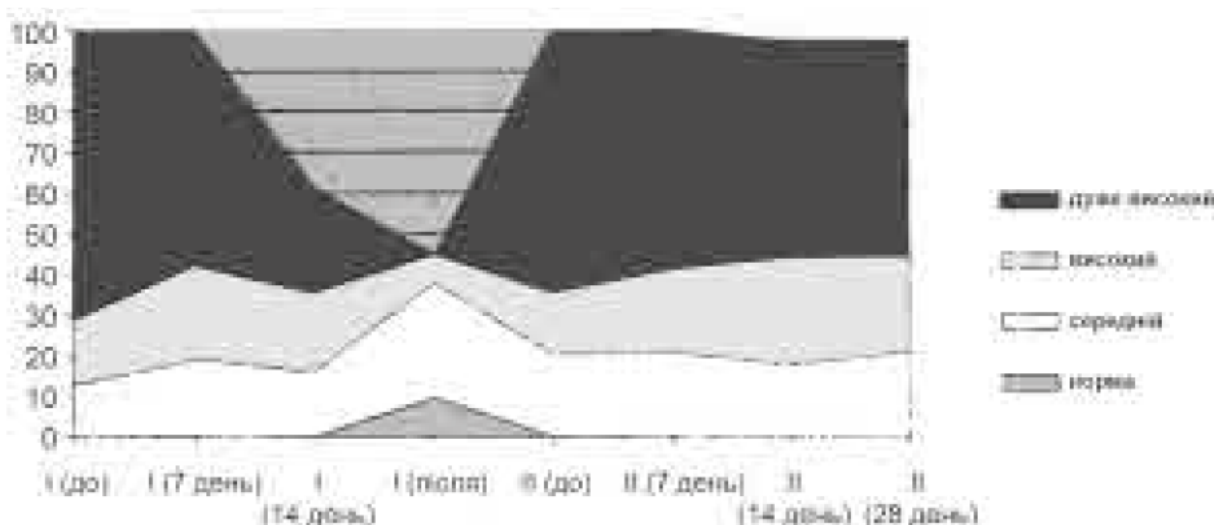


Рис. 2. Редукція рівня тривожності за шкалою Тейлора у динаміці

ковірішальний характер або формувались по типу каскаду стресів. Домінували конфлікти, пов'язані із соціальними питаннями, а також побутові проблеми. Зазначене відіграло суттєву роль у формуванні особистих розладів тривожного кластера психічної сфери, та могло слугувати як причинним фактором виникнення депресії, так і погіршувати перебіг ІХС у даних пацієнтів.

В динаміці лікування хворих основної групи, що отримували у складі терапії адаптол, була зареєстрована вірогідна редукція тривожного компоненту, що корелювало з ослабленням виразності вегетативної симптоматики і клінічними проявами ІХС. Найбільш виразна протитривожна дія відмічалась близько 14-го дня лікування, що, можливо, пояснюється особливостями реалізації механізмів фармакологічної дії препарату: необхідний час для впливу на субстрат — на структурно-функційні елементи нейронів.

У хворих контрольної групи, що отримували плацебо, вірогідної динаміки з боку психоемоційного статусу не встановлено. Частково деяке зменшення тривожності у хворих і І групи може пояснюватись як покращенням загального стану внаслідок ефективності основної базисної терапії, так і «ефектом плацебо».

Рис. 2 відображає зміни загального рівня тривожності по групам та динаміку змін вкладу її ступеню виразності в динаміці лікування.

Висновки

1. Препарат адаптол («Олайнфарм», Латвія) при лікуванні хворих на ІХС з депресивними розладами виявляє виражену протитривожну дію, вегетостабілізуючий ефект. 2. Включення адаптолу в комплексну терапію хворих на ІХС з депресивними розладами підвищує ефективність лікування, покращуючи клінічний стан хворих.

Беручи до уваги позитивний ефект доповнення базисної терапії ІХС адаптолом, а також враховуючи високий профіль його безпечності (відсутність можливості фармакологічних інтеракцій з іншими соматотропними засобами), у тому числі у осіб похилого віку [5], даний препарат може бути рекомендовано для більш широкого застосування в кардіології для тривалої корекції емоційного статусу пацієнта. Результати дослідження можна оцінювати як такі, що мають значну практичну цінність, оскільки питання підвищення ефективності лікування ІХС і депресивних розладів актуальні для значної частини населення України.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше більш глибоке вивчення профілю особистості хворих на ІХС на сучасному етапі, оцінка кореляційних зв'язків між психотропною дією адаптолу та його впливом на інші фактори ризику ІХС, а саме на потребу до куріння (у хворих-курців), порушення харчової поведінки.

1. Агеенкова Е.К. Психологические факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний // Актуальные проблемы теоретической и практической психологии в свете идей Л.С.Выготского. — Минск: БГПУ, 2006. — 160 с.
2. Коваленко В.М. Атеросклероз і асоційовані з ним хвороби внутрішніх органів: загальна стратегія профілактики та етапність спеціалізованого лікування // Український кардіологічний журнал. — 2007. — №5. — С 8-11.
3. Коваленко І.В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. — Вінниця: ТОВ «Консоль», 2005. — 32 с.
4. Концепція Державної цільової комплексної Програми розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на 2006-2010 роки // на веб-сайті МОЗ України: www.moz.gov.ua/ua/main/docID=5561
5. Скрыпник И.Н., Невойт А.В., Берук О.В. Оценка эффективности применения адаптола в комплексном лечении больных с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, соматоформной вегетативной дисфункцией // Вісник проблем біології і медицини. — 2007. — №4. — С. 151-156.
6. Depression with irritability in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the cardiologist's role / Fraguas J.R., Ramadan Z.B., Pereira A.M., Wajngarten M. // Gen. Hosp. Psychiatry. — 2000. -Vol. 22(5). — P. 365-374

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ.

Потяжженко М.М., Невойт А.В., Люлька Н.А., Берук О.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессия, адаптол.

В статье обоснована необходимость диагностики и лечения депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца, представлены результаты собственных исследований эффективности и переносимости препарата адаптол у больных ишемической болезнью сердца с депрессивными расстройствами.

OPTIMIZATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE COMPLEX THERAPY: STRATEGY, DIAGNOSIS AND CORRECTION OF DEPRESSIONS.

Potiazhenko M.M., Nevoyt A.V., Liulka N.A., Beruk O.V.

Key words: ischemic heart disease, depression, adaptol.

The paper has grounded the importance of diagnostics and correction of depressions in patients with ischemic heart disease, based on the studies the effectiveness of Adaptol for the ischemic patients with depressions and their tolerance to the drug.

Чабан О. С., Хаустова О.О.

ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З ТРИВОЖНИМИ СИНДРОМАМИ В МЕЖАХ НЕВРОТИЧНИХ ТА ПСИХОСОМАТИЧНИХ РОЗЛАДІВ (СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ X)

АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед емоційних розладів тривога, з огляду на її біологічну значимість і поширеність, займає особливе місце. Вона, до певної міри, є індикатором душевного благополуччя і рівноваги особистості, а також багато в чому визначає поведінку людини. Тривога як факультативний симптом описується в структурі не менш 40 психопатологічних синдромів і станів [1, 4, 6, 9, 16, 17]. Багато сучасних дослідників вказують на те, що будь-який невротичний або неврозоподібний стан, нерідко містить у собі тривожність, як одну із супутніх ознак. Основними тривожними рисами є: стримування почуттів; нагромадження і гальмування афекту; боязкість; необґрунтовані муки сумління; почуття зобов'язання; сумніви; страх перед можливими помилками; метушливість; недовіра до життєвого процесу; очікування небезпеки; втрата перспективи.

У кожної людини існує оптимальний або бажаний рівень тривожності - так звана, «корисна тривожність», що забезпечує достатню підготовку до дій у новій або кризовій ситуації [20, 22]. Це своєрідне почуття зібраності, що може перерости в настороженість, а іноді й у почуття хронічної боязкості, страху і напруженості зростання тривоги відбувається в зв'язку зі зменшенням рівня адаптації до умов навколишнього середовища. Виникнення тривоги може бути пов'язано як із зовнішніми, так і з внутрішніми факторами. Під впливом зовнішніх умов тривожність виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію, і може бути різною за інтенсивністю, так і за тривалістю.

Під внутрішніми факторами мається на увазі індивідуальна характеристика особистості, яка відображає схильність суб'єкта до тривоги і, що припускає в нього наявність тенденції сприймати досить широкий спектр ситуацій, як загрозові, відповідаючи на кожну з них визначеною реакцією. Високо тривожні особистості схильні сприймати загрозу своїй самооцінці і життєдіяльності у великому діапазоні ситуацій і реагувати на них досить напружено, вираженим станом тривоги.

Поширеність субсиндромальної тривоги, як мінімум, удвічі вище її клінічно окреслених форм [16], а за деякими даними досягає 28–76% [7, 8], причому в більшості випадків лікарі не розглядають

ці стани як патологічні і не лікують їх [5, 8, 10, 16, 22]. Крім високої поширеності, актуальність проблеми тривожних розладів визначається їхньою клінічною гетерогенністю, формуванням коморбідних співвідношень з депресивною і соматоформною симптоматикою, схильністю до затяжного перебігу [3, 6, 11]. Тривога, що виникає як відповідь на невизначену або загрозову ситуацію, а також на дефіцит інформації, є нормальною пристосувальною реакцією, що мобілізує організм у випадку виникнення реальної загрози або важкої ситуації. Якщо інтенсивність тривоги надмірна щодо ситуації, що її викликала, або вона взагалі не обумовлена зовнішніми факторами, її розглядають як патологічну [5, 6, 16, 20, 23, 28]. Нормальна тривога допомагає адаптуватися до різних ситуацій, зростає в умовах високої суб'єктивної значимості вибору, зовнішній загрози, у випадку недостатності інформації і часу. Патологічна тривога, хоча і може провокуватися зовнішніми обставинами, обумовлена внутрішніми психологічними і фізіологічними причинами, непропорційна реальній загрози або не зв'язана з нею, а головне – неадекватна значимості ситуації і різко знижує продуктивність і адаптаційні можливості [13, 21, 30, 31]. На даний час виділяють окремі компоненти тривоги: когнітивний, психічний, соматичний (в т.ч. вегетативний). Когнітивна тривога характеризується думками або уявленнями про можливу, або загрозову тілесну катастрофу з мінімальною виразністю вегетативних розладів. На противагу цьому соматична тривога характеризується перевагою вегетативних кризів, болючих відчуттів, функціональних розладів різних органів [16].

Характер психосоматичної реактивності значною мірою є індивідуально обумовленим. Певні особи під час емоційного навантаження реагують частіше серцево-судинними явищами (тахікардія, відчуття стиснення в ділянці серця і т.п.), інші – реакціями травного тракту, пітливістю, або м'язовими реакціями. Ця індивідуальна реактивність не є обов'язково незмінною і постійною в усіх ситуаціях і в усі періоди життя. Особи, які реагували в дитячому періоді у вигляді проносу можуть у дорослому віці під час тих самих психічних стресів давати серцево-судинні реакції. Питання індивідуального характеру реакцій до цих пір повністю не вивчені.

За даними опитувальника Sixteen Personality Factors Scale, підвищена тривожність, відчуття незахищеності, порушення емоційної чутливості та психологічної адаптації були пов'язані зі збільшенням серцево-судинної смертності [20]. У підсвідомості хворого під впливом реальних або уявних фактів формується застійна тривога. Реакція страху у відповідь на стрес запускає активацію симпатoadреналової системи, тим самим стимулює розвиток серцево-судинної патології.

Сучасна медична статистика наводить вражаючі дані щодо впливу серцево-судинної патології на стан фізичного та психічного здоров'я, якість життя пацієнтів, насамкінець – смертність від цих захворювань. Поширеність серцево-судинних захворювань серед населення України складає 26–32 %, кожна п'ята особа працездатного віку має ССЗ. Серех усіх випадків смерті ССЗ складають 64 %, а 30 % пацієнтів отримують інвалідність. В структурі захворювань системи кровообігу перше місце займає ГХ – 43,9 %, потім ІХС – 33,7 % і 13,7 % – цереброваскулярні захворювання. Щорічний ріст поширеності цих показників пов'язаний із зміною демографічних показників – кількість населення України зменшується на 1 % в рік. З 1990 року зниження народжуваності та збільшення смертності привели до постаріння населення; на очікувану тривалість життя впливає смертність дорослого населення від неінфекційних захворювань, в першу чергу ІХС та ГХ. Україна за цим показником займає перше місце серед країн Європейської співдружності. Причому, основною причиною смерті стає атеросклеротичний кардіосклероз, який виявляється у 78 % всього населення і у 50 % населення працездатного віку [20,22]. Необхідність ефективного лікування ССЗ також зазначена у національній програмі «Запобігання смертності та інвалідності населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань».

Серед багатьох психосоматичних розладів, у виникненні та розвитку яких вагомими є психологічні травми з дитинства і протягом життя, агресія, тривога, страх. Останніми роками увагу дослідників привертає симптомокомплекс метаболічний синдром Х (МСХ) [20, 25-27, 29]. Еволюція цього стану пройшла від суто соматичних визначень, а саме: «синдром інсулінорезистентності» за S. Haffner та E. Eschwege, «смертельний квадрат» за N.M Kaplan, «смертельний секстет» за G. Enzi, до комплексних психосоматичних, таких як хвороба «західного способу життя» за G. Reaven, або «занадто розвинутої цивілізації» за E. Giannini, «синдром порушеного способу життя» за T.O. Cheng, «ефект снігової кулі» за L. Keltikangas-Jarvinen, «вулиця з двобічним рухом» за K. Raikonen.

За період з 1948 по 2002 р., уявлення про метаболічний синдром Х змінилися від стану, що підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, до розуміння безперервного і нерозривного зв'язку між порушеннями вуглеводного, ліпідного і пуринового обміну, регуляцією артеріального тиску і рівнем

серцево-судинного ризику. За аналогією з добре відомим терміном «серцево-судинний континуум» сьогодні ми маємо всі підстави говорити про кардіометаболічний континуум, або безперервність [20].

Величезна медико-соціальна значимість МСХ визначається значно більшою, ніж в окремих популяціях, частотою розвитку життєво небезпечних ССЗ у пацієнтів з МСХ [20, 22, 24, 29]. Дані аналізу 30 популяційних досліджень, що включили більш 700 000 осіб із усіх регіонів світу свідчать про те, що ріст гіпертонії - це передвісник всесвітньої епідемії серцево-судинних захворювань [6, 17, 20, 22]. У 2000 р. 26,4 % дорослого населення планети страждали на гіпертонію, до 2025 р. поширеність гіпертонії серед дорослого населення Землі може досягти 29,2 %. У розвинутих країнах поширеність гіпертонії зростає на 24 %, у країнах, що розвиваються – на 80 %.

Метаболічний синдром, як визнаний чинник серцево-судинного ризику, впливає не тільки на рівень здоров'я, але й на смертність населення. За даними проспективного популяційного когортного дослідження зв'язку МСХ із загальною і серцево-судинною смертністю виявлено, що незалежно від обраних критеріїв, чоловіки з МСХ мали як мінімум у 2,9 разів вищий ризик смерті від ішемічної хвороби серця, чим здорові особи. Причому, зв'язок МСХ і смертності існував навіть у випадку відсутності серцево-судинної патології або діабету. Особливо виділяється такий фактор, як «психологічний суїцид», коли обраний стиль життя в остаточному підсумку неминуче приводить до втрати здоров'я і передчасної смерті [20].

В останні роки відзначається патоморфоз психічних розладів при різних соматичних і ендокринних захворюваннях [5, 20, 22]. Поряд з відомими фахівцям явищами астенії, депресії, нервової анорексії, дисфорії в структурі психічних порушень при МСХ останнім часом усе частіше стали відзначатися тривожні розлади різного ступеня вираженості.

Пацієнти з НМСХ та МСХ відзначають також майже постійне відчуття напруження або занепокоєння, періодично напади гніву або страху, що інколи переходять у слізливість. Їм притаманні спалахи сильного голоду та бажання з'їсти що-небудь солодке, що супроводжується тривогою або зниженням настрою, ангедонією. Пацієнтів з НМСХ та МСХ також непокоять зниження пам'яті або концентрації уваги, головний біль, ангіодистонічні та вегетативні розлади, еректильна дисфункція.

Стан психічного здоров'я пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та МСХ вагомо впливає на якість життя цих хворих. Нагальність потреби в розробках адекватних психосоматичних методів лікування зумовлена не тільки значним розповсюдженням серцево-судинних захворювань в державі, а й особливостями їх етіопатогенезу, соматопсихосоціальним погіршенням якості життя цих хворих.

Важливо виважено оцінювати можливості різних засобів лікування на різних етапах становлення НМСХ та МСХ. У функціональній, початковій ста-

дії захворювання НМСХ психотерапія і психофармакотерапія виконують функцію основних — патогенетичних, а нерідко — і єдиних методів лікування. Формування органічного соматичного дефекту (ожиріння, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу в межах МСХ) створює умови для аутокінезу патологічного процесу й обмежує ефективність психотропної терапії, надаючи їй функції стримування подальшого розвитку захворювання.

На особливу увагу заслуговують труднощі адекватного вибору та проведення терапії при тривожних та панічних розладах. З практичної точки зору вчасна діагностика протрагованої тривожної реакції на тлі серцево-судинного захворювання або верифікація продрому панічного розладу з подальшою їхньою курацією забезпечує значні можливості превенції більш складних клінічно окреслених розладів. Ці можливості на сучасному етапі розвитку психофармакотерапії визначаються наявністю достатнього вибору протитривожних засобів, але його складність обумовлена необхідністю розгалуження нормальних фізіологічних реакцій тривоги в межах адаптації до мінливих умов життєдіяльності і тривоги як психопатологічного феномену. В першому випадку доцільне застосування тільки методів психологічної корекції, нейропротекторів і анксиолітиків-адаптогенів. У випадках наявності клінічних проявів патологічної тривоги частіше використовуються класичні транквілізатори [2, 3, 5, 8, 14, 18, 19]. Спектр їх застосування у клінічній практиці досить широкий. Вони використовуються для усунення почуття страху, тривоги, емоційної напруженості, підвищеної дратівливості, для лікування складних синдромів (тривожно-депресивного, афективно-маревного й ін.), посттравматичних стресових розладів і синдрому відміни, специфічних станів (панічний, obsесивно-компульсивний, соціальна й ізольована фобія, післяпологова депресія, розлади адаптації й ін.). Транквілізатори в залежності від хімічної структури мають клінічні ефекти різного ступеня виразності: гіпнотичний, міорелаксаційний, вегетостабілізуючий, амнестичний і протисудомний. Їх часто застосовують у загальносоматичній практиці (при головних болях, психосоматичних захворюваннях, гіпертензії, синдромі передменструальної напруги, для премедикації й ін.).

Анксиолітики (від лат. *anxius* — «тривожний» і грец. *lysis* — «розчинення»), атарактики або транквілізатори (від лат. *tranquillum* — «спокій») з'явилися на фармацевтичному ринку у 60-х рр. XX століття, коли в клінічну практику були введені перші препарати цієї групи — мепробамат, хлордіазепоксид, діазепам. Після цього було синтезовано більше 100 активних сполук і дотепер відбувається їхнє удосконалення і пошук нових більш ефективних засобів. Серед інших засобів психофармакотерапії транквілізатори — це практично найбільш широко застосовувані препарати і в стаціонарі, і особливо в амбулаторній практиці [2, 8, 19].

Існують різні класифікації анксиолітиків:

- 1) за вираженістю седативного ефекту:
 - з вираженою седативною (гіпноседативною) дією — гіндарин, аміксид, хлордіазепоксид, феназепам, бенактизін, деякі похідні бензодіазепіну й ін.;
 - з незначною седативною дією (алпразолам, бензоклідін, оксазепам і ін.);
 - «денні» транквілізатори з переважним власне анксиолітичним ефектом і мінімальною вираженістю седативної або навіть з легкою стимулюючою дією (гідазепам, адаптол, празапам);
- 2) за хімічною структурою:
 - похідні бензодіазепіну (тривалої дії — діазепам, феназепам, циназепам; середньої тривалості — хлордіазепоксид, лоразепам, нозепам; короткої дії — мідазолам, тріазолам);
 - похідні дифенілметану (бенактизін, гідроксизин, депрол) і 3-метоксибензойної кислоти (триоксазін);
 - ефіри заміщеного пропандіолу (мепробамат);
 - похідні хінуклідину (оксилідин) і азаспіродекандіону (буспірон);
 - барбітурати, а також похідні піридинового і піролонового рядів і фітопрепарати.

Але, на наш погляд, найбільш важливою є класифікація з погляду розуміння фармакодинаміки і сутності побічних дій:

- з традиційних анксиолітиків — прямі агоністи ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу (похідні бензодіазепіну) і препарати різного механізму дії (адаптол, бенактизін, оксилідін і ін.);
- з нових анксиолітиків — часткові агоністи бензодіазепінових рецепторів, речовини з різною тропністю до ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу; ендogenous модулятори ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу; глутаматергічні і серотонінергічні анксиолітики; антагоністи NMDA-рецепторів і ін.;
- 4) за переважаючим ефектом: власне транквілізатори (діазепам і ін.), снодійні препарати (нітразепам, мідазолам, золпідем), седативні засоби (комбіновані препарати з барбітуратами, фіто-препарати й ін.), нейропротектори (ноофен, натрію оксидутират).

Існуючі систематичні помилки практикуючих лікарів у підборі транквілізаторів або заспокійливих засобів, що призводять до нетривалого нестійкого ефекту психофармакотерапії, обумовлені недооцінкою „мішеней” терапії, невідповідністю хімізму та доз препаратів меті лікування, а також інколи відсутністю суппортивної терапії навіть за умови наявності резидуальної тривожної симптоматики. Недостатність у дозуванні препаратів та тривалості лікування частіше аргументується лікарями побоюваннями розвитку толерантності до терапії та синдрому залежності, а також побічних ефектів препаратів (в тому числі надмірної седатії).

Природно, що в корекції тривожних розладів незалежно від їх нозології, пріоритет належить транквілізаторам, що мають комплексний ансіолітичний, гіпногічний, вегетостабілізуючий та центральний міорелаксаційний ефект, і тим самим впливають практично на всі патогенетичні ланки тривожних розладів. В клінічній практиці лікарі надають перевагу «денним» транквілізаторам без значного снодійного ефекту, які зручно використовувати амбулаторно. До таких препаратів можна віднести – альпразолам (ксанакс), медазепам (рудотель), оксазепам (нозепам, тазепам), тофізолам (грандаксин), лоразепам (лорафен), афобазол, а також адаптол (мебікар).

Найбільш уживаним в сучасній психосоматичній практиці є Адаптол, який належить до транквілізаторів із групи біциклічних біосечовин. Хімічна формула: 2,4,6,8 – тетраметил – 2,4,6,8 – тетраазобіцикло (3,3,0) октандіон-3,7.

Широка уживаність Адаптолу в загальній клінічній практиці обумовлена збалансованим спектром його фармакологічних властивостей [7, 11-13, 19]. Адаптол одночасно діє як антиоксидант, мембраностабілізатор, адаптоген і церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Він є агоністом-антагоністом адренергічної системи з дофамінпозитивним компонентом. Адаптол впливає на активність структур лімбікоретикулярного комплексу, зокрема, на емоційгенні зони гіпоталамусу, а також на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК, холін-, серотонін- і адренергічну, сприяючи їхній збалансованості й інтеграції, але не має периферичної адренонегативної дії. За даними клінічних досліджень, Адаптол підвищує логічність і швидкість мислення, поліпшує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів. Адаптол має одночасно помірну ансіолітичну та ноотропну активність, усуває або послаблює занепокоєння, тривогу, страх, внутрішню емоційну напругу і дратівливість, сприяє покращенню когнітивних функцій. Адаптол в основному впливає на серотонінергічну систему організму, посилюючи ефект триптофану (попередник серотоніну). Власного снодійного ефекту він не має, але посилює дію снодійних засобів і поліпшує перебіг сну у випадку його порушень. Транквілізуючий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією і порушенням координації рухів. Додатковими соматичними ефектами на початку терапії є плінні зниження артеріального тиску і температури.

У комбінаціях із транквілізаторами, похідними бензодіазепіну Адаптол сприяє посиленню їх протитривожної дії, але зменшує вираженість побічних ефектів – м'язового розслаблення, уповільнення рухових реакцій, суб'єктивного відчуття оглушення і сонливості. У комбінаціях з нейролептиками Адаптол сприяє розширенню їхнього терапевтичного ефекту, а також коригує їхні побічні дії – сприяє зменшенню основних компонентів нейролептичного синдрому – амплітуди тремору і гіпертонусу мускулатури, гіпер-

салівації, пітливості, дизурічних явищ, соматовегетативних і неврологічних порушень. На відміну від еталонного коректора циклодолу, Адаптол не збільшує, а навпаки редукує холінолітичні ефекти нейролептиків – тахікардію, сухість рота, порушення сечовипускання. У сполученні з антидепресантами їхній терапевтичний ефект розширюється, а переносимість покращується. Дію снодійних Адаптол підсилює. У поєднанні з пропранололом Адаптол зменшує його атерогенну дію.

При пероральному введенні препарат потрапляє в кров на 77-80 % від дози, до 40 % яких зв'язується еритроцитами. Інша частина не зв'язана з білками крові і знаходиться в плазмі у вільному вигляді, у зв'язку з цим медикамент без перешкод поширюється по організму і вільно долає мембрани. Максимальна концентрація досягається через 0,5 години і високий рівень зберігається 3-4 години, потім поступово знижується. Адаптол повністю виводиться з організму із сечею протягом доби. Адаптол не накопичується і не зазнає біохімічних перетворень. Токсикологічні дослідження показали відсутність потенційно небезпечних токсичних ефектів Адаптолу у випадку тривалого введення доз, що перевищують терапевтичні. Звикання і залежності до Адаптолу не встановлено. Адаптол зазвичай приймають усередину незалежно від прийому їжі по 300-500 мг 2-3 рази в день. Максимальна разова доза 3 г, добова – 10 г. Тривалість курсу лікування – від декількох днів до 2-3 місяців.

Таким чином, Адаптол є дієвим в терапії пацієнтів з невротичними і психосоматичними розладами, коморбідними з тривогою, тому що ефективно усуває як психічний так і соматичний її компонент. Разом з тим, на наш погляд, дуже корисним для терапії тривожних розладів з прицільною дією на когнітивний компонент тривоги за наявності позитивного впливу на її інші компоненти, є препарат Ноофен, що належить до ноотропних препаратів типу нейропротекторів.

Ноотропи (від «noos» — мислення, розум і «tropos» — прагнення) впливають на вищі інтегративні функції мозку, поліпшують розумову діяльність. Для них характерна метаболічна і нейротрофічна дія, зменшення агресивної дії продуктів перекисного окислювання ліпідів, позитивний вплив на нейротрансмісію. Ноотропи стимулюють ГАМК-ергічні, глутамат-, холін-, дофамін-, серотонін- і адренергічні впливи, що приводить до покращення когнітивних функцій мозку, процесів навчання і пам'яті. На відміну від психостимуляторів мобілізуючого типу, ноотропи не викликають психомоторного збудження, виснаження функціональних можливостей організму, звикання і залежності. На сьогоднішній день ноотропні препарати є групою лікарських засобів, що динамічно розвивається і затребувана в різних областях медицини.

Ноофен (хімічна назва: β-феніл γ-аміноолійної кислоти гідрохлорид) за хімічною структурою може розглядатися як похідне ГАМК, з фенільним радикалом у β-положенні, так і як похідне фенілетиламіну,

що містить у β -положенні карбоксиметильну групу. Це пояснює двополюсність дії препарату як транквілізатора з елементами ноотропної активності, і ноотропу з елементами анксиолітичної дії [6, 8, 15, 19]. Варто враховувати, що Ноофену (як похідному фенілетиламіну) властиві дофамін-позитивні якості, які підсилюють його антиастенічну дію. ГАМК є ендogenousним гальмівним медіатором, що також бере участь в обмінних процесах головного мозку.

Фармакологічна дія препарату — ноотропна (антигіпоксична та амнестична), анксиолітична. Ноофен позитивно впливає на ГАМК-рецептори в ЦНС, полегшує ГАМК-ергічну передачу імпульсів, поліпшує біоенергетичні процеси в головному мозку. Усуває напруженість, занепокоєння, тривогу, страх і покращує сон; подовжує і підсилює дію снодійних і нейролептичних засобів, наркотичних анальгетиків. Зменшує прояви астенії і вазовегетативні симптоми (у т.ч. головний біль, відчуття важкості в голові, інсомнію, дратівливість, емоційну лабільність), підвищує розумову працездатність; покращує увагу, пам'ять, швидкість і точність сенсомоторних реакцій. При астенії поліпшує самопочуття, підвищує інтерес і мотивацію діяльності. Подовжує латентний період і зменшує тривалість і вираженість ністагму. Протисудомна активність Ноофену виявляється при високих дозах для симптоматичних судом.

Транквілізуюча дія Ноофену має виражений дозозалежний характер, і багатьом лікарям і пацієнтам це невідомо, вони часто скаржаться на стимулюючу дію препарату. Справа в тім, що виразні транквілізуючі властивості Ноофену виявляє в дозі 1500–2000 і вище мг у добу, але до цієї дії швидко розвивається толерантність. Отже, якщо анксиолітична терапія давала позитивні результати в невеликих дозах, а потім змінилась на активуючий ефект, то дозування при показаннях варто нарощувати — тоді Ноофен знову стане транквілізатором. Причому, у ряді випадків він може замінити собою бензодіазепінові транквілізатори.

Абсорбція з шлунково-кишкового тракту у Ноофену висока, він добре проникає в усі тканини і через гематоенцефалічний бар'єр (у тканині головного мозку виявляється близько 0,1% уведеної дози, у людей молодого і літнього віку — значно більше). Метаболізується переважно в печінці (80–95%) до фармакологічно неактивних метаболітів. Близько 5% екскретується із сечею в незміненому вигляді. Не кумулює. В експериментальних дослідженнях не виявлено мутагенної, тератогенної і ембріотоксичної дії.

Таким чином, на нашу думку, Адаптол і Ноофен є препаратами з комплексною, в тому числі анксиолітичною дією, що були варті застосування в психосоматичній практиці у пацієнтів з ССЗ та МСХ.

МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ

Нами було здійснено 4-тижневе відкрите, у паралельних групах, активно-контрольоване, постмаркетингове дослідження ефективності і безпеки препаратів Адаптол і Ноофен в терапії пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та

психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром Х) в порівнянні зі стандартною терапією (у рамках НДР УНДІ ССПН «Комплексна корекція метаболічного синдрому Х як складного фактора ризику серцево-судинних захворювань у рамках психосоматичного підходу» (90 пацієнтів — основна група; 30 пацієнтів — контрольна група).

Пріоритетними контингентами для залучення в дослідження були пацієнти із соматичною складовою МСХ (із ішемічною хворобою серця, атеросклерозом, цукровим діабетом 2 типу, ожирінням або високим ризиком цих захворювань у вигляді 1–3 діагностичних критеріїв МСХ за АТР ІІІ), а також їх близькі родичі. Ці критерії залучення були обумовлені тим, що всі ці особи за рахунок сумісного проживання, спільного харчування, об'єднаного комунікаційного простору та міжособистісних стосунків з хворими на МСХ, мали спільний з ними спосіб життя та будували схожі актуальні життєві стратегії. Соматична верифікація метаболічного синдрому Х здійснювалася на основі даних загальносоматичної медичної документації (висновки лікарів-інтерністів та дані аналізів в амбулаторних картках та історіях хвороби) та замірів життєвих показників (зріст, вага, об'єм талії, артеріальний тиск) за рекомендаціями ВООЗ згідно з АТР ІІІ (Adult Treatment Panel) 2001 (США) та доповнень консенсусу експертів Міжнародної Діабетичної Федерації (2005). Наявність до 3-х будь-яких наведених факторів свідчила про неповний метаболічний синдром Х, більше 3-х факторів — про повний МСХ (табл. 1).

Таблиця 1

Діагностичні критерії метаболічного синдрому Х

Фактор ризику	Діагностичний рівень
Абдомінальне ожиріння	Розмір талії: чол. > 94 см, жін. > 80 см (для європейської раси)
Тригліцериди	> 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
ХС-ЛПВЩ	Чоловіки < 1,04 ммоль/л (< 40 мг/дл) Жінки < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл)
Артеріальний тиск	> 130/85 мм рт. ст.
Глікемія	$\geq 5,6$ ммоль/л (> 100 мг/дл), або наявність в анамнезі діабету чи порушення толерантності до глюкози

За критеріями залучення до основної та контрольної груп входили чоловіки і жінки у віці від 18 до 65 років з МСХ та НМСХ, у яких було діагностовано відповідно до критеріїв МКБ-10 такі непсихотичні психічні розлади: розлади адаптації із соматичними симптомами (рубрика F43.2); неврастенія (F 48.0), дистимія (F 34.1); органічний тривожний розлад (рубрика F 06.4); генералізований тривожний розлад (рубрика F 41.1), змішаний тривожно-депресивний розлад (рубрика F 41.2); гостра реакція на стрес (F 43.0).

Критеріями залучення у дослідження були наявність іншого, ніж МСХ (ССЗ), соматичного захворювання; декомпенсовані соматичні захворювання

в межах МСХ; наявність психічного захворювання, виникнення якого за часом та причиною появи не було пов'язано з МСХ. З вибірки вилучалися пацієнти зі схильністю до зниженого артеріального тиску; високим ризиком суїциду; гіперчутливістю до Адаптолу і Ноофену в анамнезі; особи з психотичними розладами, грубим органічним ураженням ЦНС (епілептичні випадки, деменція, амнестичні розлади), соматичними захворювання в стадії декомпенсації, злоякісними пухлинами та клінічно значимими відхиленнями в лабораторних тестах.

Дослідження здійснено відповідно до вимог протоколу із застосуванням можливих оптимальних доз препарату. Тривалість лікування склала 1 місяць активної терапії (надалі хворі переводилися на підтримуючу терапію вже поза межами даного дослідження). Для лікування використовували препарат Адаптол, що містить у таблетці 500 мг діючої речовини, і препарат Ноофен, що містить у таблетці 250 мг діючої речовини. Препарати призначали залежно від групи терапії в дослідженні (табл. 2). Кожна група налічувала 30 пацієнтів.

Таблиця 2

Окремі групи терапії в дослідженні

Групи терапії	1-а основна (n=30)	2-а основна (n=30)	3-я основна (n=30)	4-а контрольна (n=30)
Адаптол	500 мг x 3 (1500 мг)	—	500 мг x 2 (1000 мг)	—
Ноофен	—	250 мг x 3 (750 мг)	250 мг x 2 (500 мг)	—
Стандарт	—	—	—	+

Пацієнти 1-ї основної групи приймали Адаптол 500 мг 3 рази на добу (добова доза 1500 мг); пацієнти 2-ї основної групи приймали Ноофен 250 мг 3 рази на добу (добова доза 750 мг); пацієнти 3-ї основної групи приймали Адаптол 500 мг 2 рази на добу (добова доза 1000 мг) і Ноофен 250 мг 2 рази на добу (добова доза 500 мг); пацієнти 4-ї контрольної групи приймали стандартну психофармакотерапію.

Як стандартна психофармакотерапія були використані групи психотропних препаратів – малі нейрорептики (сульпірид 50-100 мг/добу), гіпнотики (зопіклон 3,75-7,5 мг мг/добу), транквілізатори (гідазепам 20-50 мг/добу), ноотропи (пірацетам 400-800 мг/добу), антидепресанти (амітриптилін 50-200 мг/добу). З огляду на прикладні задачі постмаркетингового дослідження, протокол передбачав призначення психофармакопрепаратів інших груп за наявності відповідних показань, а також соматичної терапії залежно від необхідності симптоматичної корекції стану пацієнтів. В усіх групах пацієнти отримували медикаментозне лікування: загальзмцнювальні препарати, вітаміни, а також використовували комплекси лікувальної фізкультури, психотерапевтичні методи як індивідуальну та групову психотерапію.

Згідно з дизайном дослідження (табл. 3), для нозологічного визначення непсихотичних психічних розладів у пацієнтів з МСХ було використано

„Міжнародне нейропсихіатричне міні-опитування” (MINI); для відстеження динаміки лікування – шкала Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A), шкала Спілбергера-Ханіна; шкала загального клінічного враження (CGI); візуальні аналогові шкали сну та болю (VAS-S, VAS-P), фізикальні дані; для оцінки безпеки - карта реєстрації небажаних явищ і побічних ефектів [6, 8, 10, 11, 12, 14]. Динаміка розладів за допомогою шкали загального клінічного враження і показники оцінних шкал реєстрували в день початку лікування, на 7, 14, 21 і 28 дні терапії.

Таблиця 3

Дизайн дослідження

Методи дослідження	Скрінінг	7 день	14 день	21 день	28 день
MINI	+				
Шкала Спілбергера-Ханіна	+				+
HAM-A	+	+	+	+	+
CGI-S	+	+	+	+	+
VAS-S	+	+	+	+	+
VAS-P	+	+	+	+	+
Фізикальні дані	+				+
Побічні явища	+	+	+	+	+

Підсумкові результати лікування оцінювались за стандартними критеріями ефективності: показники “виражене покращення” або «покращення» по CGI; 50% зниження показників шкал HAM-A, динаміка VAS-S, VAS-P, а також за динамікою фізикальних даних. Під час аналізу результатів дослідження враховували також такі показники: виразність загального терапевтичного ефекту (% респондерів по CGI); терміни появи терапевтичного ефекту; дози препарату, на фоні яких наступило поліпшення; загальна частота побічних явищ; побічні явища, що найбільш часто реєструються; якість життя пацієнтів та тлі лікування.

Математичне і статистичне опрацювання даних здійснювалося за методом варіаційної статистики з оцінкою закону розподілу з використанням критерію Колмогорова-Смирнова; для оцінки достовірності відмінностей використовувалися критерій Фішера (F*) та ксі-квадрат Пірсона (χ²); також було використано кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів парної кореляції Пірсона (r) та рангової кореляції Спірмена (rs) [11].

Результати дослідження та їх обговорення. В дослідження залучено 120 пацієнтів зрілого віку (18-65 років) (55 чоловіків, 65 жінок), у клінічній картині яких на фоні існування соматичної патології в межах МСХ (СС3) виявлялися легкі та помірні форми невротичних розладів, що спостерігаються в умовах психоневрологічного стаціонару й амбулаторної служби. Вибірку формували з хворих, госпіталізованих у психоневрологічне відділення ДКЛ №1 ст. Київ (як первинно госпіталізованих в стаціонар, так і госпіталізованих у плановому порядку за катамнезом). Три основні (90 осіб) та контрольна (30

осіб) групи сформовані з урахуванням репрезентативності за статтю та віком ($\chi^2_{\text{емп}} < \chi^2_{\text{крит}}$, $p \leq 0,01$). Вибірку склали пацієнти, що дали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Середній вік обстежених контрольної групи (4) склав $47,81 \pm 2,17$, зведеної (1-3) основної групи – $48,13 \pm 2,34$ ($p < 0,01$); середній вік початку психічних розладів відповідно в основній групі – $33,2 \pm 3,1$ років, в контрольній – $34,1 \pm 3,4$ років ($p < 0,05$); середня тривалість психопатологічної симптоматики в основній групі склала $5,6 \pm 0,6$ місяця, в контрольній – $5,8 \pm 0,3$ місяця ($p < 0,05$).

Психічний стан пацієнтів верифіковано згідно з відповідними критеріями МКХ-10 з використанням MINI, а соматичний стан – за МКХ-10 та АТР III для МСХ. Як в основній, так і в контрольній групі переважали пацієнти з розладами адаптації з соматичними симптомами та органічними непсихотичними розладами (рис. 1).

Синдромальний розподіл засвідчив існування тривоги як базового феномену для пацієнтів з МСХ як в основній, так і в контрольній групі (рис. 2), а також наявність приєднання до нього астеничної, фобічної, депресивної та іпохондричної симптоматики адекватно фазам розвитку синдрому. Цікаво, що серед окремих симптомокомплексів при НМСХ достовірно переважають тривожно-астеничний ($\phi^* = 2,52$, $p = 0,004$) і тривожно-фобічний ($\phi^* = 1,96$, $p = 0,025$)

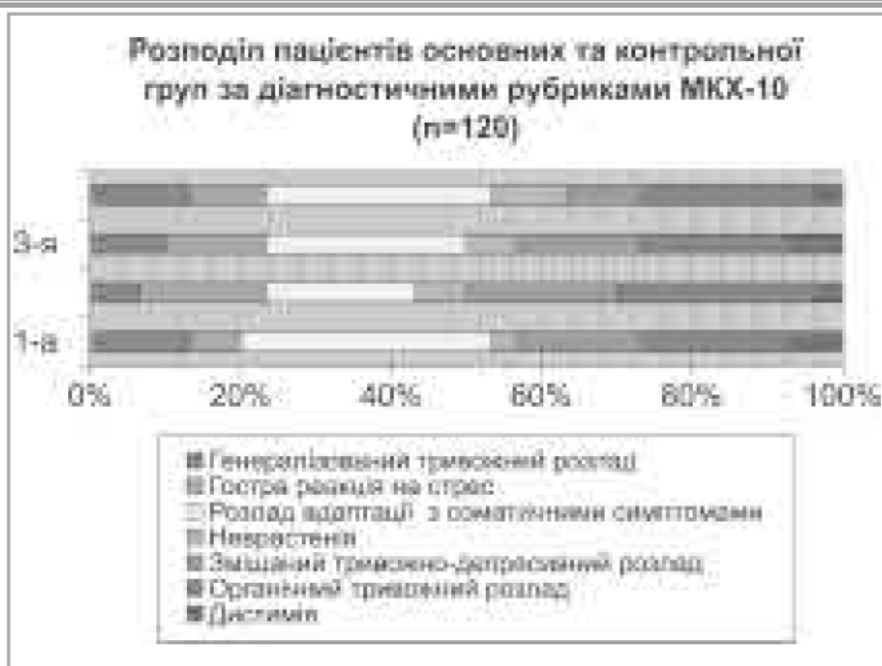


Рис. 1 Спектр психічних розладів

синдроми ($\phi^* = 2,22$, $p = 0,013$), а також є тенденція до переважання тривожно-депресивного ($\phi^* = 1,4$, $p = 0,071$) синдрому. Натомість, у випадку МСХ переважають тривожно-депресивний ($\phi^* = 2,39$, $p = 0,007$) та тривожно-іпохондричний ($\phi^* = 2,32$, $p = 0,01$) синдроми. Такий синдромальний розподіл в групах НМСХ і МСХ обумовлений тим, що на фоні тривалого хронічного перебігу метаболічного синдрому X у пацієнтів спостерігається стабілізація невротичної симптоматики, подальший розвиток та ускладнення структури патологічного синдрому, а також формування нозологічно окреслених психічних розладів.

Дані психометричного дослідження підтверджують низку цільових психопатологічних феноменів для пацієнтів з НМСХ та МСХ. Кількість осіб з високим рівнем реактивної тривоги за шкалою Спілбергера-Ханіна вдвічі

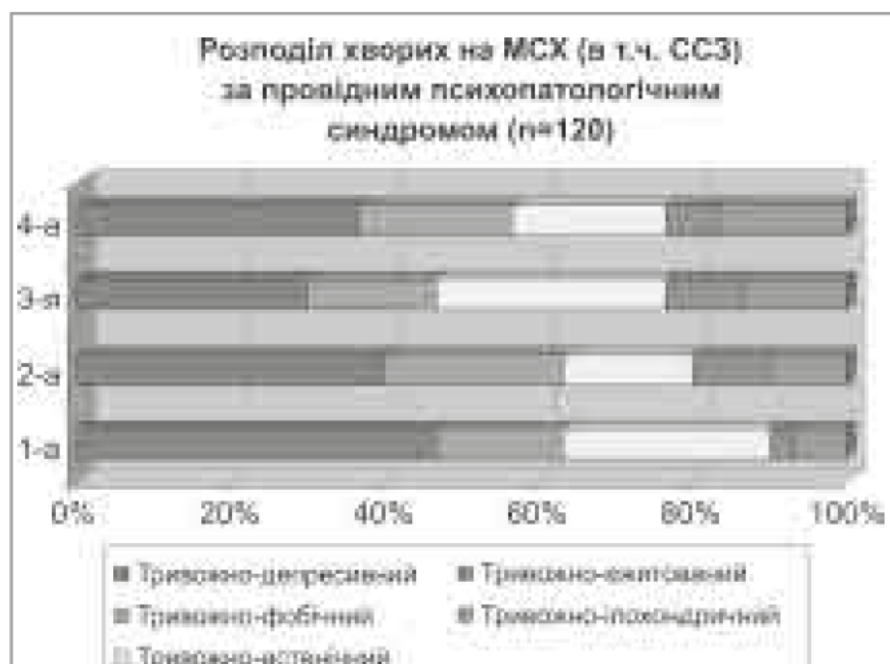


Рис. 2. Спектр психопатологічних синдромів

більша у пацієнтів з НМСХ (з ізольованими ГХ або ІХС) (57,35%), ніж у пацієнтів з МСХ (26,36%) ($\phi^* = 2,2$, $p = 0,014$), та вчетверо більша, ніж у здорових осіб (13,36%) ($\phi^* = 1,8$, $p = 0,035$). Висока особистісна тривога більш притаманна пацієнтам з МСХ. Розподіл високих балів реактивної та особистісної тривожності засвідчує, що в процесі формування МСХ за відсутності чітко окресленої соматичної патології (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця і т.і.) існує високий рівень психологічного дискомфорту саме на реактивному, а не особистісному рівні. Реактивна тривожність як результат суб'єктивного реагування емоціями напруження,

занепокоєння, заклопотаності з відповідною активацією симпатoadреналової системи, сприяє подальшому розвитку МСХ. Наявність у пацієнта з МСХ соматичної хвороби збільшує особистісну тривогу (побоювання щодо стану здоров'я, майбутнього) і частково дезактуалізує плінні події в його уяві.

У пацієнтів спостерігається поєднання психопатологічних феноменів тривоги та страху, причому у випадку НМСХ страхи в основному стосуються сфери

інтерперсональних відносин, а у випадку МСХ вони стосуються безпосередньо стану здоров'я. Пацієнти з НМСХ найчастіше вказують на страх самотності, некомпетентності, зради близьких людей, тяжкої хвороби, для пацієнтів з МСХ притаманні страх самотності, безпорадності, тяжкої хвороби, смерті.

Тривожний афект у досліджених нами пацієнтів, як у всіх хворих психосоматичної групи, був значно спрощений, що виявлялося клінічно низькою інтенсивністю почуття тривоги, підконтрольністю почуття занепокоєння і тривоги очікування. Прояви тривоги маскувалися астеничною дратівливістю, гнівними спалахами або виникненням почуття тривоги одночасно із загостренням соматичних проявів. Відзначалося придушення пацієнтами тривожних спонукань до дії і висловлення, а розрядка афективної напруги відбувалася переважно через гнів. Мала місце „соматизація тривоги”. Вегетативний компонент тривоги, навпаки, був значно ускладнений, що виявлялося клінічно високою інтенсивністю, значною тривалістю і спонтанністю появи соматовегетативних проявів, причому алекситимні пацієнти були нездатні описати і пояснити свої тілесні відчуття. Когнітивний компонент тривоги був слабо виражений в сенсі свідомого подолання фабули тривожних переживань, був виражений у сенсі послаблення когнітивних функцій (пам'ять, увага). Моторні прояви тривоги, які були представлені напруженістю, непосидючістю, метушливістю, різкістю рухів, - почасти незалежно від їхньої інтенсивності ігнорувалися пацієнтами. Сенестопатичний компонент тривоги виявлявся у вигляді незрозумілих для пацієнтів дискомфортних і болісних відчуттів без визначеної локалізації. Вторинні поведінкові ефекти тривожних розладів виявлялися як формалізація та регламентація соціальних контактів, самообмеження.

Під час оцінки тривожного радикалу у хворих виявилася психічна тривога – заклопотаність, передчуття найгіршого, очікування посилення болю, дратівливість. Разом з цим у хворих реєструвалися

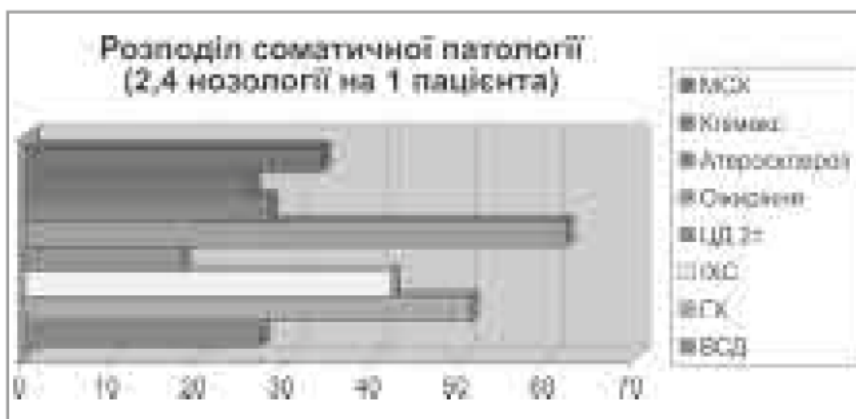


Рис. 3. Супутня соматична патологія

і явища соматичної тривоги, що виявлялися почуттям слабості, припливами жару й ознобом, болями в м'язах, шумом і дзенькотом у вухах, серцебиттям, болями в грудях, відчуттями перебоїв у серці. Крім того, пацієнти мали гастроінтестинальні (кишкові кольки, закреп, відчуття переповнення шлунка) і нейровегетативні (запаморочення, головні болі, напруги) симптоми. У них спостерігалася інсомнія (труднощі засипання, відсутність відчуття відпочинку при пробудженні). У хворих також виявлялися ознаки інтелектуально-мнестичної загальмованості у вигляді складнощів з концентрацією уваги та послаблення пам'яті.

Чільне місце займали скарги на надлишкову вагу та підвищення АТ, що надалі були об'єктивізовані: ІМТ складав для зведеної (1-3) основної групи $30,2 \pm 2,7$; контрольної групи – $28,7 \pm 4,4$; ОТ відповідно – $98,4 \pm 3,3$ та $97,6 \pm 3,6$ см; систолічний АТ – $138,6 \pm 5,7$; $144,3 \pm 6,8$ мм рт.ст.; діастолічний АТ – $81,4 \pm 5,1$; $87,7 \pm 5,4$ мм рт.ст.

За умовами протоколу психічні порушення у пацієнтів поєднувалися з іншими хронічними соматичними захворюваннями в межах МСХ без загострення, причому в одного хворого у деяких випадках було декілька захворювань, а в середньому на одного пацієнта припадало 2,4 соматичного захворювання (рис. 3).

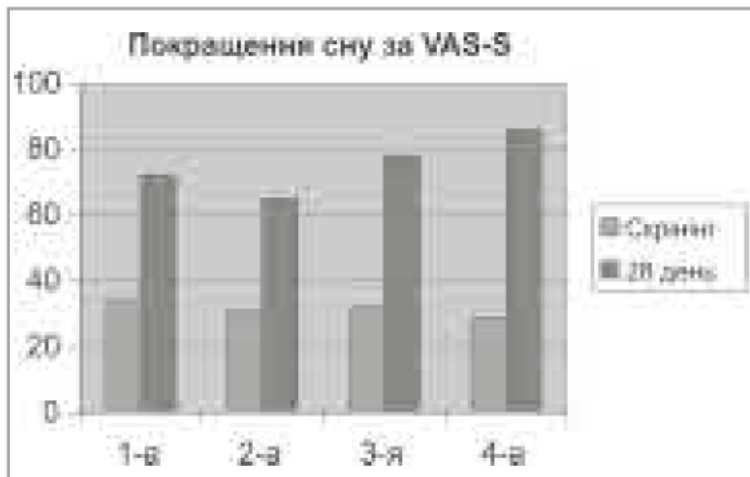


Рис. 4. Динаміка візуальної аналогової шкали сну за 28 днів терапії

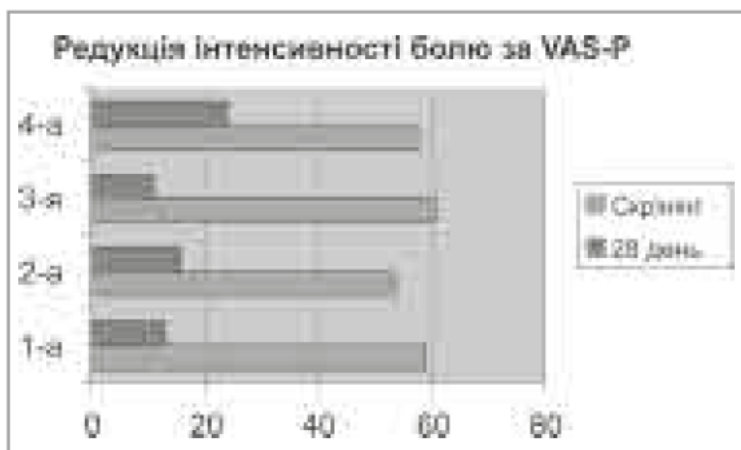


Рис. 5. Динаміка візуальної аналогової шкали болю за 28 днів терапії

Лікування цілком завершило 109 пацієнтів, в тому числі 86 пацієнтів основної групи та 23 пацієнта контрольної групи. Монотерапія Ноофеном у 76,7% пацієнтів дала позитивні результати, монотерапія Адаптолом - у 73,3%, поєднання Ноофену і Адаптолу у 93,3% дозволило редукувати психопатологічну симптоматику, а при стандартній терапії - у 60%. Терапевтична дія Адаптолу у здійсненому нами дослідженні виявлялася досить швидко. У пацієнтів 1-ї групи вже на 3-4 ніч відмічалася подовження сну та поглиблення сну з подальшим відновленням його архітекτονіки (рис. 4).

Адаптол також на 73,3% зменшував кардіалгії та цефалгії метаболічного характеру (переважно клімакс, МСХ), на 66,7% - функціональні та рефлекторні алгії (рис. 5).

На 21 день терапії у 73,3% пацієнтів відзначалася редукація тривоги, страху з появою відчуття спокою на фоні достатньої фізичної активності. Причому, вплив Адаптолу переважно відбувався щодо тривоги, втомленості і подразливості на тлі більшої резистентності до терапії інсомнічних проявів та сенесто-іпохондричних скарг (рис. 6). Наприкінці курсу терапії у більшості пацієнтів 1 групи повністю або більшою мірою редукувалися тривога, страхи, емоційне напруження, підвищена втомлюваність та подразливість, інсомнія та виразність емоційно спровокованих алгій. Понад третина пацієнтів відзначила підвищення психічної та фізичної стійкості, стресостійкості, працездатності. Крім того, ми відзначили ефект зниження АТ до 20%, причому у нормотоніків цей ефект був транзиторним на 1-2 тижні, а у пацієнтів з артеріальною гіпертензією здебільшого зберігався до кінця терапії. Гіпотермічних реакцій не було відмічено. У пацієнтів з 1 групи відзначили гіркий присмак препарату. Інших побічних реакцій в 1 групі не було зафіксовано.

Лікування цілком завершило 109 пацієнтів, в тому числі 86 пацієнтів основної групи та 23 пацієнта контрольної групи. Монотерапія Ноофеном у 76,7% пацієнтів дала позитивні результати, монотерапія Адаптолом - у 73,3%, поєднання Ноофену і Адаптолу у 93,3% дозволило редукувати психопатологічну симптоматику, а при стандартній терапії - у 60%. Терапевтична дія Адаптолу у здійсненому нами дослідженні виявлялася досить швидко. У пацієнтів 1-ї групи вже на 3-4 ніч відмічалася подовження сну та поглиблення сну з подальшим відновленням його архітекτονіки (рис. 4).



Рис. 6. Редукція тривоги під час монотерапії Адаптолом

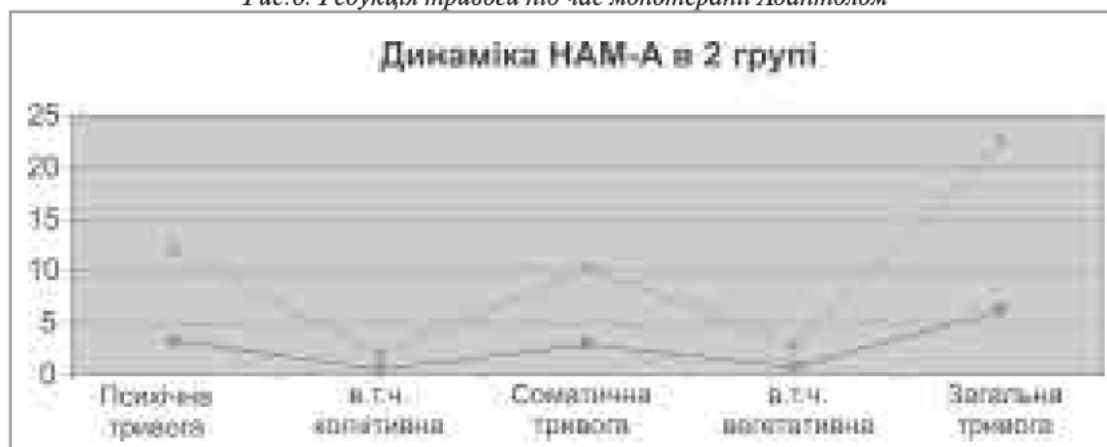


Рис. 7. Редукція тривоги під час монотерапії Ноофеном

Особливості монотерапії Ноофеном у пацієнтів 2 групи виглядали таким чином: в перші два-три дні у більшості пацієнтів була відзначена розслабленість, сонливість увечері (не в усіх), поряд зі швидкою редукцією головного болю, що був викликаний стресорними факторами, зникненням втоми, апатії на фоні покращення загального настрою. Вже на четвертий-п'ятий день було відмічено енергезуючу дію препарату у вигляді покращення працездатності і когнітивних функцій, але частина пацієнтів скаржилась на пресомнічні порушення (утруднення засинання). На 14 день терапії в більшості випадків було значне покращення або видужання з відсутністю інсомнічних проблем, адекватною активністю, стресостійкістю, без депресивних проявів (рис. 7). У 2 пацієнтів ми фіксували прояви ейфорії, 3 пацієнти відзначили на фоні релаксації підвищення лібідо.

Таким чином, спочатку ми зафіксували транквілізуючу дію препарату (від седативного до снодійного ефекту), яка змінилась на активуючий і, власне, ноотропний ефект. У 2 пацієнтів активуюча дія була надмірною до появи відчуття роздратованості.

Третя група терапії продемонструвала більш повільну динаміку стану пацієнтів з відчутним покращенням на 21 день терапії та редукцією всього спектру компонентів тривоги. Через місяць після прийому Ноофену і Адаптолу при тестуванні відзначалась повна редукція психопатологічних симптомів (рис. 8).

Пацієнти наголошували на поживленні життєвих інтересів, покращенні фізичної та розумової працездатності, відсутності напруженості та втоми, стійкості до дії стресорних факторів, деякій „нечутливості” до тривоги та страху. Крім того, на фоні підвищення рівня самооцінки пацієнти збільшували кількість та поліпшували якість соціальних контактів, в тому числі у власній родині. Побічних ефектів Ноофену і Адаптолу не було виявлено ні в одного пацієнта.

Негативної дії препаратів Ноофен і Адаптол на серцево-судинну, бронхолегеневу та ендокринну систему відзначено не було. Показники лабораторних досліджень не відхилялися від норми. За нашими спостереженнями, як монотерапія Ноофеном і Адаптолом, так і їх сполучення забезпечували високу комплаєнтність та не демонстрували негативного впливу на перебіг соматичної патології в межах ССЗ і МСХ. За нашими спостереженнями, препарати не вступали в клінічно значиму взаємодію з медикаментами, що застосовуються для лікування ССЗ або соматичної складової МСХ.

Терапія пацієнтів 4 групи продемонструвала очікувані нами результати, які підтвердили, що ефективність лікування в основних групах за шкалою НАМ-А була подібною до такої в контрольній 4 групі (рис. 9). Разом з тим, 8 пацієнтів відмічали сухість у роті, 5 – надмірну сонливість, 4 – нудоту, 2 – закрепи, 1 – за-

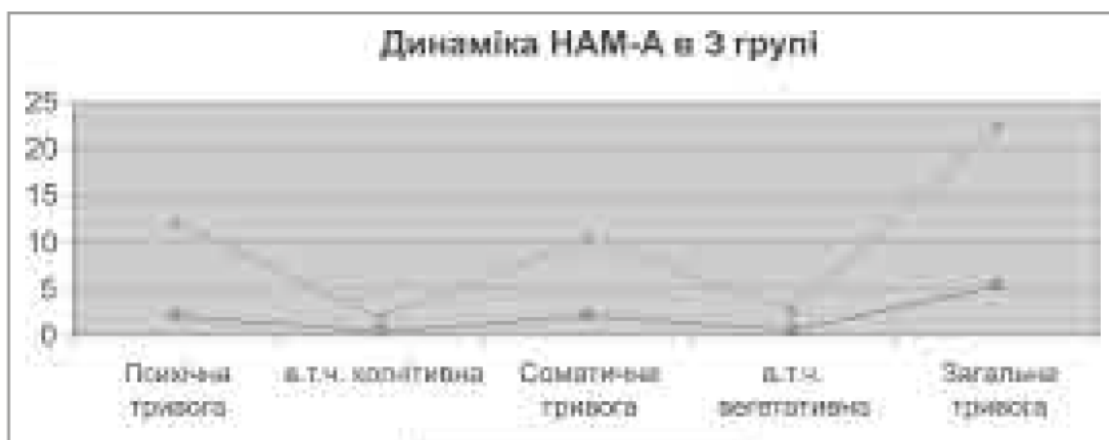


Рис. 8. Редукція тривоги під час терапії Ноофеном та Адаптолом



Рис. 9. Редукція тривоги під час стандартної терапії

паморочення. Крім того, на фоні подібної динаміки за субшкалами психічної та соматичної тривоги НАМ-А, ми зауважили, що стандартна терапія найменше впливає на когнітивний компонент тривоги (рис. 10). Його динаміка була найбільшою при участі у терапії Ноофену (групи 2 і 3). Поєднання Ноофену і Адаптолу забезпечило також значну редукцію вегетативного компоненту тривоги (група 3).

Під час загального оцінювання тяжкості клінічного стану достовірна різниця була відзначена між 3 і 4 групами терапії на користь пацієнтів, що лікувалися поєднанням Ноофену і Адаптолу (рис. 11).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження ефективності і безпеки препаратів Адаптол і Ноофен в терапії пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром X) в порівнянні зі стандартною терапією, ми дійшли до таких висновків.

ВИСНОВКИ

Відкрите, в паралельних групах, активно контрольоване, постмаркетингове дослідження підтвердило ефективність і безпеку препаратів Ноофен і Адаптол при терапії дорослих пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром X).

1. Адаптол і Ноофен мають широкий діапазон терапевтичної дії. Психотропна (анксиолітична, ноотропна) активність у них сполучається з адаптогенною і стресопротекторною діями. Обидва препарати, як у режимі монотерапії, так і при їх сполученні забезпечували високу комплаєнтність та якість життя пацієнтів; не демонстрували негативного впливу на перебіг соматичної патології в межах ССЗ і МСХ.
2. Особливістю терапевтичної дії Адаптолу є редукція тривоги, втомленості, подразливості, алгічних проявів тривожних розладів, нормалізація показників артеріального тиску у симпатотоніків, зменшення напруження та болю у м'язах на фоні більш повільного зменшення сенесто-іпохондричних проявів.
3. Особливістю терапевтичної дії Ноофену є динаміка проявів його психотропних ефектів: транквілізуюча дія препарату (від седативного до снодійного ефекту) наприкінці першого тижня терапії зменшувалась і навіть, змінювалася на активуючий і, власне,

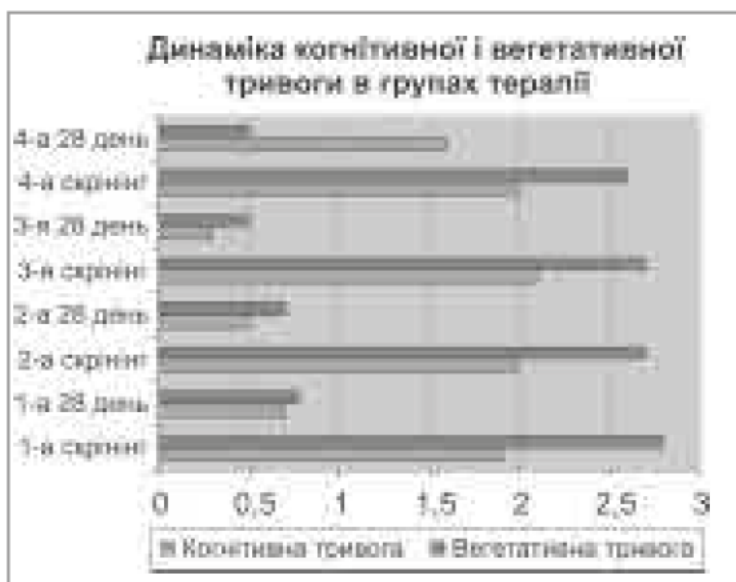


Рис. 10. Показники п.5 і п.13 НАМ-А

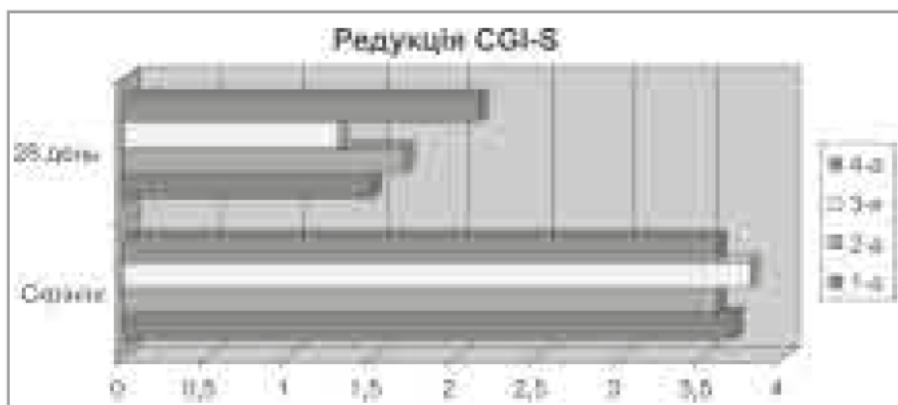


Рис. 11. Динаміка шкали загального клінічного враження про тяжкість стану за 28 днів терапії

ноотропний ефект. Ми визначили також, що фармакологічна дія Ноофену має дозозалежний характер: зі збільшенням дози препарату збільшується його транквілізуюча активність. До Ноофену виявилися найбільш чутливими когнітивні і вісцеро-вегетативні прояви тривожних розладів.

4. Поєднання Ноофену і Адаптолу забезпечило більш високий та збалансований терапевтичний ефект щодо всього спектру психопатологічних тривожних симптомів на фоні застосування меншого дозування ліків. Поєднання в терапії цих препаратів дає синергічний ефект покращення загальної терапевтичної дії.
5. Побічні дії препаратів Ноофен і Адаптол в режимах монотерапії реєструвалися переважно на початку терапії, були транзиторними та не приводили до припинення лікування. При поєднаній терапії побічних ефектів не було.
6. Препарати Адаптол і Ноофен доцільно використовувати в стаціонарній та амбулаторній практиці для психосоматичних пацієнтів, що ведуть активний спосіб життя в агресивному стресогенному навколишньому середовищі, як у режимі монотерапії, так і в їх поєднанні.

1. Аведисова А. С. Особенности психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами / А. С. Аведисова // Психиатрия и психофармакология. — 2004. — Т. 5. — С. 92-93.
2. Аведисова А.С. Появится ли альтернатива бензодиазепинам?// Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина Экстрывыпуск.—2006.—с.10—12;
3. Александровский Ю. А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств / Ю. А. Александровский // Психиатрия и психофармакология. — 2004. — № 3. — С. 94-96.
4. Боднар П.М., Кононенко Л.О., Михальчишин Г.П., Кононенко В.О. Метаболічний синдром (огляд літератури) // Журн. АМН України. — 2000. — №6 (4).— С. 677—685.
5. Бройтиган В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина, пер. с нем. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 373 с.
6. Булдакова Н. Г. Психофармакотерапия в кардиологии // Русск. мед. ж-л. — 2006. — Т. 14. — № 10. — С. 1122-1124.
7. Громов Л. О., Белемчев І. Ф., Дудко О. Т. Порівняльна антиоксидантна активність адаптолу // Ліки. — 2004. — № 1-2. — С. 99-102.
8. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вісник фармакології та фармації. — 2003. — № 10. — С. 11-17.
9. Диагностика и лечение тревожных расстройств (руководство для врачей) /под ред. МаксГлинна Т.Дж., Меткалфа Г.Л. пер.с англ. — М., 1989. — 119с.
10. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе. 2002 г. — Европейская серия № 97. — 156 с.
11. Зимакова И. Е., Хазиахметова В. Н. Дневной транквилизатор Мебикар для профилактики ишемической болезни сердца // Тетта medica nova/ — 2001. — № 3. — С. 31-32.
12. Зимакова И.Е., Заиконникова И.В., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Адаптол — дневной транквилизатор широкого применения / В помощь практическому врачу. — М.:1990. — Серия 2, вып 1. — 45с.
13. Лапшина Л. А., Кравчун П. Г., Шевченко О. С. Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда // Врачебная практика. — 2008. — № 1 (61). — С. 23-30
14. Несукай Е. Г., Несукай В. Г. Применение транквилизаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Укр. кард, ж-л — 2000. — № 1-2. — С. 98-103.
15. Поворознюк В.В., Слюсаренко О.М., Орлик Т.В. Вплив ноофену на клімактеричний синдром та психофізіологічні функції головного мозку у жінок у постменопаузальному періоді // Сучасні принципи діагностики, профілактики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку. — К., 2008. — С. 153-156.
16. Погосова Г. В. Психоэмоциональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях: терапевтические аспекты // Consilium medicum — 2006. — Т. 8. — № 5 — С. 54-57.
17. Смулевич А. Б., Сыркин А. Л., Дробижев М. Ю., Иванов С. В. Психокardiология. — М. 2005. — 778 с.
18. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине, Медиа Сфера, Москва, 2005.
19. Соловьева И. К. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра // Русск. мед. ж-л — 2006. — Т. 14. — № 5 — С. 385-388.
20. Хаустова О.О. Метаболічний синдром Х (психосоматичний аспект). — К.:Мед книга, 2009. — 125 с.
21. Холмогорова А.Б. Биопсихосоциальная модель как методологическая основа для изучения психических расстройств // Соц. и клин. психиатрия. — 2002. — № 3. — С. 97—104.
22. Чабан О.С, Хаустова О.О. Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування): Посібник . — Київ: ТОВ «ДСГ Лтд», 2004. — 96 с.
23. Baldwin D.S., Polkingham C., Evidence-based pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // Int J Neuropsychopharmacol. — 2005. — Vol. 8. — P. 293-302.
24. Eschwege E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular (CV) morbidity and mortality in type 2 diabetes: aetiological factors in the development of CV complications // Diabetes Metab. — 2003 . — Vol. 29. — P. 19—27.
25. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis // Circulation. — 2002. — Vol.105. — P. 2696-2698.
26. Koponen H. Metabolic Syndrome a Possible Risk Factor for Depression // J. Clin. Psychiatry. — 2008. — Vol. 69. — P. 178-182.
27. Martin L.J., North K.E., Dyer T. et al. Phenotypic, genetic, and genome-wide structure in the metabolic syndrome // BMC Genet. — 2003. — Vol.4, (Suppl. 1). — P. S95
28. Mayou R. A., Gill D., Thompson D. R. et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction // Psychosom. Med. 2000. — Vol. 62. — P. 212-219.
29. Pladevall M., Singal B., Williams L. et al. A Single Factor Underlies the Metabolic Syndrome: A Confirmatory Factor Analysis // Diabetes Care. — 2006. — Vol.29 (1). — P. 113-122.
30. Pollack M.H. Comorbid anxiety and depression // J Clin Psychiat. — 2005. — Vol. 66 (Suppl. 8). — P. 22-29.
31. Strine T.W., Chapman D.P., Kobau R. et al. Associations of self-reported anxiety symptoms with health-related quality of life and health behaviors.//Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. — 2005. — Jun. — 40(6). — p.432—843.

О.А. Притуло, Д.В. Прохоров, М.В. Нгема

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ГИСТАФЕН» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

*Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского,
Симферополь*

Ключевые слова: аллергодерматозы, терапия, антигистаминные препараты.

По данным ВОЗ, аллергическими заболеваниями страдает до 35% населения земного шара. На рубеже XX и XXI веков аллергические заболевания стали не только медицинской, но и социальной проблемой, поскольку они осложняют течение многих соматических, инфекционных и дерматологических заболеваний, нередко приводят к инвалидности и летальному исходу [5, 7, 9]. В структуре аллергозов частота аллергодерматозов составляет около 80%. Одной из главных причин широкой распространенности аллергических заболеваний, особенно аллергодерматозов, является критическое экологическое состояние окружающей среды как в мире в целом, так и в нашей стране в частности [1, 10, 15].

Несмотря на определенные успехи в изучении аллергодерматозов, многие вопросы остаются еще не решенными и спорными. Прежде всего, это касается не до конца изученных механизмов их развития. Вследствие этого отсутствуют эффективные методы лечения. Вопросы терапии аллергических заболеваний кожи приобрели в настоящее время особую актуальность в связи с тем, что участились случаи толерантности к лекарственным средствам, а также развития аллергических и псевдоаллергических реакций. Определенные трудности вызывает подбор индивидуально для каждого больного антигистаминного средства из обширного арсенала блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов, представленных на современном фармацевтическом рынке [2, 3, 10, 14].

В мультифакторной концепции патогенеза аллергодерматозов главная роль отводится иммунологическим механизмам, обусловленным реакцией клеток иммунной системы на антиген (аллерген). Известно, что в реализации иммунного ответа на аллергены участвуют разнообразные клеточные элементы и гуморальные факторы, вклад которых в развитие аллергической реакции может меняться в зависимости от ее типа — реактивного, цитотоксического, иммунокомплексного, гиперчувствительности замедленного типа. Однако среди множества биологически активных веществ, принимающих участие в патогенезе аллергодерматозов, независимо от их типа, ведущая роль отводится гистамину [4, 6].

Гистамин синтезирован в 1907 г. известными немецкими химиками А. Виндаусом и В. Фоггом. В

организме гистамин синтезируется из аминокислоты (гистидин) и депонируется в тканевых базофилах (тучных клетках) и базофильных гранулоцитах крови, а также в тромбоцитах, эозинофильных гранулоцитах, лимфоцитах и различных биологических жидкостях. В этих клетках гистамин содержится в неактивной форме в комплексе с белками, сульфатными полисахаридами, сульфатом гепарина, хондроитином. В организме гистамин распределяется неравномерно: более высокая концентрация выявлена в коже, слизистых оболочках пищеварительного канала, носа и ротовой полости, кровеносных сосудах, сердце, стопах, легких, в зоне IV желудочка головного мозга, а также в базофильных гранулоцитах гипофиза, гипоталамуса [1, 5, 7]. Существует несколько путей высвобождения гистамина:

1. Механическое повреждение клеток способствует разрушению гранулоцитов и тучных клеток с выделением гистамина.
2. Многие химические вещества и лекарственные препараты (апресин, «Декстран», тубокурарин, морфин, «Полиглюкин» и др.) способствуют выделению гистамина.
3. При помощи иммунных реакций. Этот путь выделения гистамина характерен для аллергических реакций. На базофильные гранулоциты и тучные клетки влияют сенсibilизированные антитела типа IgE, фиксированные на поверхности клетки. Базофильные гранулоциты и тучные клетки разрушаются с выделением гистамина, кининов, лейкотриенов, простагландинов, серотонина, АТФ. Выделенный таким способом гистамин является медиатором аллергических реакций. Иммунологические реакции, обусловленные иммуноглобулинами IgG, IgM также способствуют выделению гистамина из тучных клеток и базофильных гранулоцитов. Выделенный из депо гистамин взаимодействует со специальными рецепторами. Выделяют три типа гистаминовых рецепторов: H₁, H₂, H₃ [6, 7, 14]. Более 60 лет назад первые антигистаминные препараты стали доступны для клинического использования. С тех пор они представляют собой наиболее востребованную группу противоаллергических фармацевтических средств, широкое применение которых научно обосновано.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке клинической эффективности и безопасности препарата «Гистафен» (сехифенадин производства «Олайнфарм», Латвия) у больных аллергодерматозами. «Гистафен» относится к хинуклидиновым производным, является блокатором гистаминовых H1-рецепторов. Особенность препарата заключается в том, что он оказывает антигистаминное действие не только блокируя H1-рецепторы, но и снижая содержание гистамина в тканях путем ускорения его разрушения диаминоксидазой (гистаминазой). Этим объясняется эффективность «Гистафена» у больных, устойчивых к другим антигистаминным препаратам. Он также умеренно блокирует серотониновые 5HT1-рецепторы, таким образом ослабляя действие медиаторов аллергии — гистамина и серотонина. «Гистафен» предотвращает или ослабляет спазмогенное влияние гистамина и серотонина на гладкую мускулатуру бронхов, сосудов; нарушение проницаемости капилляров и развитие отека. Препарат оказывает выраженное противозудное действие продолжительного характера, а также обладает антиэкссудативным и противовоспалительным действием, уменьшает явления лихенизации, везикуляции, эритемы, мокнутия [2, 11].

Лишь незначительное количество данного препарата может проникнуть через гематоэнцефалический барьер, чем объясняется отсутствие угнетающего влияния на ЦНС, но при повышенной индивидуальной чувствительности возможен слабый седативный эффект. Многочисленные клинические испытания сехифенадина («Гистафена») доказали его эффективность в комплексной терапии таких заболеваний как аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, крапивница, атопический дерматит [3, 11].

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 30 пациентов (мужчин — 14, женщин — 16), из них 15 с острыми аллергодерматозами (ОА) и 15 — с хроническими (ХА). Необходимо отметить, что в группе с ХА преобладали пациенты с длительностью заболевания от 2 до 15 лет, со средней и тяжелой степенью тяжести течения дерматоза, с частыми и длительными рецидивами, серьезной сопутствующей патологией внутренних органов и систем.

Таблица 1
Распределение пациентов с аллергодерматозами по нозологическим формам

Аллергодерматоз	Количество пациентов
Острые аллергодерматозы	15
Аллергический дерматит	7
Острая крапивница	5
Токсикодермия	3
Хронические аллергодерматозы	15
Хроническая экзема	5
Атопический дерматит	2
Хроническая крапивница	6
Ограниченный нейродермит	2

Распределение больных в зависимости от диагноза приведено в табл. 1.

Общими критериями для включения пациентов в исследование были:

1. Установление диагноза с учетом клинико-лабораторных симптомов, характерных для каждой нозологии из группы аллергодерматозов.
2. Возраст пациентов от 18 до 65 лет.
3. Отсутствие противопоказаний к приему препарата в соответствии с инструкцией по применению препарата.
4. Исключение применения других антигистаминных и антихолинергических препаратов в течение периода исследования. Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, которое включало: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, а также по показаниям: анализ кала на дисбактериоз, УЗИ внутренних органов, консультации смежных специалистов. При проведении общеклинического обследования у пациентов выявлен ряд сопутствующих соматических заболеваний (табл. 2).

Наряду с традиционной терапией (дезинтоксикационные препараты, витамины, иммунокорректоры, наружная терапия) все пациенты получали препарат «Гистафен»: в группе с ОА по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в сутки в первые три дня, затем по 1 таблетке 2 раза в сутки с продолжительностью курса терапии 7—10 дней; в группе с ХА — по 1 таблетке

Таблица 2
Сопутствующая патология у больных с аллергодерматозами

Сопутствующие заболевания	Острые аллергодерматозы (n = 15)	Хронические аллергодерматозы (n = 15)
Дисбактериоз кишечника	2	4
Хронический гастродуоденит	—	1
Очаги хронической инфекции лор-органов	4	6
Бронхиальная астма	—	3
Аллергический ринит	2	3

Эффективность лечения больных препаратом «Гистафен»

Результаты лечения	Всего	Острые аллергодерматозы (n = 15)	Хронические аллергодерматозы (n = 15)
Клиническое излечение (ремиссия)	12	7 (46,7%)	5 (33,3%)
Значительное улучшение	13	6 (40%)	7 (46,7%)
Улучшение	4	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Без эффекта	1	—	1 (6,7%)
Ухудшение	0	—	—

(50 мг) 3 раза в сутки в первые три дня, затем по 1 таблетке 2 раза в сутки с продолжительностью курса терапии 15—22 дня.

Все пациенты были инструктированы относительно алгоритма применения препарата и необходимости самоконтроля за своим самочувствием.

В процессе исследования проводилось контрольное лабораторное обследование. Субъективная оценка состояния больного сопоставлялась с объективной оценкой врача-исследователя. Оценивалась также безопасность препарата и частота возникновения побочных явлений. Оценку эффективности терапии осуществляли с использованием общепринятых критериев эффективности:

1. Клиническое излечение (ремиссия) — полное отсутствие жалоб со стороны пациента, его хорошее самочувствие, исчезновение морфологических элементов сыпи и воспалительных явлений в очагах поражения, восстановление нормального цвета и рисунка кожи, нормализация изучаемых лабораторных показателей.
2. Значительное улучшение — полное прекращение зуда, удовлетворительное самочувствие, разрешение большинства высыпных элементов, значительное уменьшение признаков воспаления, улучшение лабораторных показателей.
3. Улучшение — ослабление зуда, удовлетворительное самочувствие, частичный регресс элементов сыпи, уменьшение явлений воспаления, положительная динамика лабораторных параметров.
4. Без эффекта — проводимая терапия не обеспечивает позитивных изменений клинико-лабораторных данных, имевших место до начала лечения.
5. Ухудшение — в процессе лечения наблюдается утяжеление кожного процесса, развитие осложнений и побочных эффектов. Результаты и их обсуждение

Все 30 пациентов, включенных в исследование, получили полный курс терапии, который в группе с ОА составил 7—10 дней, в группе с ХА — 15—22 дня. Результаты эффективности терапии представлены в табл. 3.

У подавляющего большинства пациентов из группы ОА уже на 4—5-й день терапии отсутствовали

ли жалобы, отмечалось хорошее самочувствие, регресс островоспалительных высыпаний на кожных покровах и видимых слизистых. Включение «Гистафена» в комплексную терапию больных с ОА позволило добиться клинического излечения у 7 (46,7%) пациентов, значительного улучшения — у 6 (40,0%) и улучшения — у 2 (13,3%).

В группе пациентов с ХА терапевтический эффект на фоне проведенной комплексной терапии с использованием «Гистафена» начинался уже в первые 5—7 дней после начала курса лечения. Происходила постепенная нормализация общего самочувствия, угасал зуд, регрессировали явления воспаления, уменьшалась инфильтрация, улучшался сон и психоэмоциональный статус. При оценке эффективности терапии было установлено, что у 5 (33,3%) пациентов с ХА имело место клиническое излечение (ремиссия), значительное улучшение — у 7 (46,7%), улучшение — у 2 (13,3%), без существенного эффекта был пролечен 1 (6,7%) пациент.

Оценивая безопасность «Гистафена» следует отметить его хорошую переносимость пациентами, патологических изменений со стороны анализов крови и мочи в процессе приема препарата не наблюдалось. Во время курса лечения у 2 пациентов появились жалобы на сухость во рту, боль и дискомфорт в области живота после приема препарата. Как выяснилось, эти пациенты принимали препарат перед едой (нарушение инструкции), лечение не было прекращено и при приеме препарата после еды жалоб не возникало.

Выводы

1. Препарат «Гистафен» (производства «Олайфарм», Латвия) имеет высокую клинико-лабораторную степень эффективности.
2. Препарат «Гистафен» характеризуется хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.
3. Апробированные схемы терапии можно рекомендовать для лечения пациентов с острыми и хроническими аллергодерматозами. Полученные результаты дают основание рассматривать препарат «Гистафен» как эффективный и в комплексном лечении больных с аллергодерматозами.

1. Антоньев А.А., Прохоренко В.И. Об общепатологических закономерностях патогенеза аллергических дерматозов // Вест. дерматол. и венерол.— 1995.— № 2.— С. 20—22.
2. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия // Аллергология.— 2000.— № 2.— С. 40—50.
3. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // Рос. мед. журн.— 2001.— Т. 9, № 21.— С. 945—949.
4. Гущин И.С. Перспективы лечения аллергических заболеваний: от антигистаминных препаратов до полуфункциональных противоаллергических средств // IX Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство».— М., 2002.— С. 224—232.
5. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль.— М.: Фармарус, 1998.— 256 с.
6. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Федоскова Т.Г., Латы: шева Т.В. Опыт применения сехифенадина (гистафена) в комплексной терапии атопического дерматита и хронической рецидивирующей крапивницы // Рос. аллергол. журн.— 2005.— № 3.— С. 3—6.
7. Коган Б.Г., Терлецкий В.Б., Терлецкий Р.В. Современная терапия аллергических дерматозов. // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3.— С. 22—24.
8. Кормейн Р.Х., Асгар С.С. Иммунология и болезни кожи.— М.: Медицина, 1983.— С. 255.
9. Лусс Л.В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи // Аллергология.— 2000.— № 3.— С. 29—33.
10. Солошенко Э.Н., Гончаров И.В. Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов в комплексной терапии аллергодерматозов. Критерии выбора // Междунар. мед. журн.— 2002.— № 4.— С. 130—133.
11. Справка по итогам клинического изучения антиаллергического препарата бикарфен // Материалы фирмы «Олайн-фарм».— 1983.— С. 255—266.
12. Чекман І.С. Клінічна фармакологія протигістамінних препаратів // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 2.— С. 28—30.
13. Хацкель С.Б. Аллергология в схемах и таблицах: Справ. руковод.— СПб: Специальна литература, 2000.— С. 715.
14. Brody T., Lamer J., Minneman K. Human pharmacology, molecular to clinic.— New York.: Mosby, 1998.— 1001 p.
15. Salerno E. Pharmacology for health professionals. New York.: Mosby, 1999.— 827 p.

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ГІСТАФЕН» У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ

О.О. Пritуло, Д.В. Прохоров, М.В. Нгема

«Гістафен» має низку переваг порівняно з антигістамінними препаратами другого покоління в лікуванні алергійних станів, у патогенезі яких важливу роль відіграє гістамін, який є медіатором алергійних реакцій. Виявлено добрий терапевтичний ефект у лікуванні хворих з різними алергодерматозами, хорошу комплаєнтність і переносність препарату «Гістофен».

CLINICAL EXPERIENS OF USED «GISTAFEN» IN COMPLEX TREATMENT PATIENTS WITH ALLERGODERMATOSIS

O.A. Pritulo, D.V. Prochorov, M.V. Ngema

«Gistafen» has some priority in compare whith other antihistamine preparations of second generation in treatment of allergy conditions which in their pathogenesis have dominant role. Well therapeutic effect is revealed in treatment of patients whith different allergodermatosis. Good endurance and compliancy of Gistafen is shown.

Л.Д. Каложная, Э.А. Мурзина, Н.В. Турик, Н.И. Савкина

«ГИСТАФЕН» В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев***Ключевые слова:** аллергодерматозы, атопический дерматит, «Гистафен».

Одной из наиболее актуальных проблем дерматовенерологии является проблема аллергодерматозов. В последние десятилетия существенно участились аллергические заболевания кожи. Распространенность аллергодерматозов, недостаточная эффективность предлагаемой терапии обуславливают создание новых препаратов, которые прямо или опосредованно влияют на разные стадии патологического процесса путем воздействия на медиаторные системы. Как отличительную клиническую особенность аллергодерматозов можно отметить ощущение постоянного или приступообразного зуда, что, в первую очередь, оправдывает использование в стандартах лечения антигистаминных препаратов [3, 4].

При аллергодерматозах происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов, когда две связанные с мембраной клеток молекулы IgE соединяются с антигеном. Это вызывает развитие сложной цепи биохимических событий, конечным результатом которых является высвобождение внутриклеточных медиаторов воспаления. Выделение гистамина, гепарина и других биологически активных веществ приводит к острым иммунным реакциям немедленного типа. Эти медиаторы затем воздействуют на органы-мишени.

Аллергический дерматит возникает у больных с повышенной чувствительностью к определенному аллергену. В патогенезе контактной чувствительности участвуют механизмы гиперчувствительности как замедленного, так и немедленного типов. В развитии контактной чувствительности большое значение имеет также состояние нервной и эндокринной систем. На поверхности тучных клеток и базофилов фиксируются иммунные комплексы. Считают, что экзематозный процесс развивается в результате комплексного воздействия нейроаллергенных, эндокринных, обменных и экзогенных факторов. Экзогенными триггерными факторами могут быть химические, биологические агенты, бактериальные аллергены, физические факторы, медикаменты и пищевые продукты. Моновалентная аллергия, которая характерна на первом этапе развития экземы, со временем переходит в поливалентную. При экземе отмечается подавление функциональной активности Т-супрессоров и уменьшение количества Т-хелперов. Формирование экземы вследствие генетической предрасположенности, зависящей от

присутствия в лимфоцитах гена иммунного ответа, создает предпосылки для наследования ее в последующих поколениях.

При микробной экземе антигенные свойства пиококковой флоры патогенных грибов обуславливают возникновение сенсibilизации кожи. Она формируется и к стрептококку и стафилококку. Развитию сенсibilизации к микробному антигену способствуют нейроэндокринные и обменные нарушения, изменения иммунитета.

По трактовке последних лет, атопический дерматит (АД) — наследственное заболевание с хроническим течением, определенной возрастной динамикой, характеризуется экзематозными и лихенифицированными высыпаниями, аномалиями клеточного иммунитета в коже с дисрегуляцией Т-клеточного звена и гиперчувствительностью к иммунным и неиммунным стимулам. Изменения в гепатобилиарной системе могут вызывать нарушение ферментативного расщепления пищевых компонентов в процессе кишечного переваривания, что служит дополнительным фактором сенсibilизации. Среди ингаляционных факторов обострения АД отмечают домашнюю пыль, акарофауну, пыльцу цветущих растений, гниль, перхоть человека и животных. Особое место в течении АД занимают бактериальные, грибковые и медикаментозные аллергены.

Этиология заболевания четко не выяснена, но бесспорными остаются влияние генетической основы и триггерных факторов окружающей среды [7].

В последние годы выявлены специальные фрагменты генного материала и хромосомы — так называемые эпитопы, ответственные за генетическую склонность к атопической патологии. Ведущая роль в развитии АД принадлежит IgE-опосредованным реакциям. У больных АД отмечается активация синтеза и секреции противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов: интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-5 (ИЛ-5) и интерлейкина-13 (ИЛ-13). ИЛ-4 угнетает продукцию гамма-интерферона и способствует повышенному синтезу IgE. ИЛ-5 стимулирует дифференцировку и эндотелиальную адгезию эозинофилов. Соотношением уровня этих цитокинов определяется характер кожного воспаления. ИЛ-13 повышает синтез IgE. У больных АД выявлена чрезмерная экспрессия интерлейкина-10

(ИЛ-10) не только в атопических очагах поражения кожи, но также и в периферической иммунной системе после специфической митогенной стимуляции. Важную роль в патогенезе АД имеют нейрпептиды, лейкотриены, эозинофилы, базофилы, кератиноциты, тучные клетки, нарушение кожного барьера. В хронических очагах поражения кожи у больных с атопией количество тучных клеток существенно увеличено и еще больше повышается при экспозиции к атопенам. Тучные клетки выделяют при дегрануляции важные для аллергического воспаления вещества — серотонин, простагландин E₂, гистамин [2, 5, 6].

В стандарты лечения аллергодерматозов традиционно входят антигистаминные препараты. Большинство из них являются конкурентными ингибиторами гистамина. Они противостоят с гистамином за рецепторы на органах-мишенях. Фармакологические эффекты антигистаминных препаратов можно подразделить на антигистаминные, седативные, местноанестезирующие и антихолинергические. Антигистаминная активность препаратов блокирует действие гистамина на сосудистую систему (повышение проницаемости капилляров, расширение сосудов, сужение посткапиллярных венул). Антигистаминные препараты также снимают кожный зуд [1, 5]. В настоящем исследовании изучена клиническая и патогенетическая эффективность препарата «Гистафен» (сехифенадин) производства латвийской компании «Олайнфарм». По фармакологическим свойствам «Гистафен» относится к блокаторам H₁-рецепторов гистамина, являясь при этом и антагонистом серотонина. Эта сторона фармакодинамики «Гистафена» достаточно принципиальна, так как при обострении аллергодерматозов из тучных клеток высвобождается значительное количество серотонина. А при атопическом дерматите и экземе повышение содержания серотонина в крови происходит, кроме того, и за счет снижения способности ферментных систем организма инактивировать серотонин. Серотонин же усиливает повреждающее действие гистамина, брадикинина, простагландинов, что способствует ощущению зуда.

Сотрудники кафедры дерматовенерологии НМАПО имени П.Л. Шупика на базе Киевской клинической городской дерматовенерологической больницы провели исследование применения препарата «Гистафен» в комплексной терапии зудящих дерматозов.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 31 больной зудящими дерматологическими заболеваниями в возрасте от 18 лет до 71 года. С атопическим дерматитом — 8, с микробной экземой — 8, с экземой — 3, с аллергическим дерматитом — 7, с дисгидротической экземой — 3. Средний возраст пациентов — (39,06 ± 4,41) года. Женщин среди больных исследуемой группы было 13, мужчин — 18.

Наряду с традиционной терапией (дезинтоксикационные препараты, витамины, биогенные стимуляторы, наружная терапия) пациенты получали препарат «Гистафен» по 1 таблетке (50 мг) 3 раза/сут 7—10 дней.

Помимо осмотра кожи и видимых слизистых оболочек, всем пациентам проведено общеклиническое обследование: общий анализ крови, мочи, анализ кала на яйца и членики гельминтов, определено содержание сахара в крови. По показаниям пациенты были проконсультированы гастроэнтерологом, оториноларингологом, стоматологом, эндокринологом, окулистом. У ряда больных проводили фиброгастроуденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиографию. Эффективность применения препарата «Гистафен» оценивали по изменению показателей Т-клеточного иммунитета, для чего проведено иммунологическое исследование крови до и после лечения. Показатели Т-системы оценивали методом фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами (CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры)) (Украина).

Для оценки тяжести течения дерматоза при первом осмотре и в динамике наблюдения за больными определяли признаки, характеризующие интенсивность кожного процесса (объективные симптомы): эритема (гиперемия); отек/образование папул; мокнутие/корки; эксфолиации; лихенификация; сухость кожи. С целью характеристики субъективных симптомов оценивали состояние зуда и нарушение сна по 10-балльной системе (0—10) до применения препарата «Гистафен» и после лечения.

Результаты и их обсуждение

Терапевтический эффект на фоне применения «Гистафена» у подавляющего большинства пациентов начал проявляться в первые 4—5 дней лечения. Отмечался регресс островоспалительных высыпаний, исчезала эритема, уменьшались инфильтрация и явления лихенификации, нормализовался сон, угасал зуд, в результате чего снижалось количество эксфолиаций.

В процессе лечения субъективные показатели изменились следующим образом (табл. 1). Состояние интенсивного зуда (6—8 и 9—10 баллов) и значительного нарушения сна до лечения отмечали 7 и 9 пациентов соответственно, после применения препарата «Гистафен» 25 пациентов отметили практически здоровый сон (0—2 балла) и только 5 — незначительное нарушение сна (3—5 баллов). После применения «Гистафена» незначительный зуд сохранился у 14 пациентов, у 16 отмечался только периодически. Всего лишь у одного пациента сохранялся зуд в результате комплексного лечения, однако при этом нормализовался сон.

Средние показатели нарушения сна до лечения у больных зудящими дерматозами составили 3,84 ± 0,80, а после лечения — 1,21 ± 0,65 (P < 0,05). По-

Таблица 1

Оценка субъективных показателей до и после применения препарата «Гистафен»

Субъективный показатель		Балл			
		0—2	3—5	6—8	9—10
До лечения	Нарушение сна	11	11	7	2
	Зуд	6	18	6	1
После лечения	Нарушение сна	25	5	1	—
	Зуд	16	14	—	1

казатели оценки наличия зуда до лечения в среднем составили $5,38 \pm 0,62$, а после лечения — $2,86 \pm 0,73$ ($P < 0,05$).

При оценке иммунологического статуса выявили следующие изменения (табл. 2). До лечения абсолютное количество CD3 у пациентов с аллергодерматозами составляло $(1024 \pm 61,30) \cdot 10^9/\text{л}$, относительное — $(48,11 \pm 3,29) \%$. После комплексного лечения с применением препарата «Гистафен» относительное количество CD3 снизилось до $(900,20 \pm 77,34) \cdot 10^9/\text{л}$, или $(39,1 \pm 2,66) \%$.

В результате комплексного лечения с применением препарата «Гистафен» абсолютное и относительное количество CD4 уменьшилось примерно на 30%, а количество CD8 незначительно увеличилось, что привело к нормализации иммунорегуляторного индекса, т. е. показателей Т-клеточного иммунитета. До лечения его значение почти приравнивалось к двум ($1,84 \pm 0,02$), а после применения «Гистафена» этот показатель в среднем был составил $1,12 \pm 0,07$.

Также в результате лечения количество ЦИК снизилось почти в 2 раза и составило после лечения $0,155 \pm 0,02$.

Выводы

Суммируя результаты клинического наблюдения за больными (объективные симптомы) и субъективные данные пациентов, можно сделать вывод, что включение препарата «Гистафен» в комплексную

Таблица 2

Изменение иммунологических показателей в результате лечения с применением препарата «Гистафен» ($n = 31$)

Показатель	До лечения	После лечения
CD3, %	$48,11 \pm 3,29$	$39,10 \pm 2,66^*$
CD3, $\cdot 10^9/\text{л}$	$1024,00 \pm 61,30$	$900,20 \pm 77,34$
CD4, %	$31,33 \pm 2,27$	$21,10 \pm 1,29^*$
CD4, $\cdot 10^9/\text{л}$	$692,07 \pm 45,41$	$489,09 \pm 20,56^*$
CD8, %	$17,78 \pm 1,80$	$19,10 \pm 1,70$
CD8, $\cdot 10^9/\text{л}$	$392,76 \pm 36,01$	$442,74 \pm 27,09$
CD4/CD8	$1,84 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,07^*$
ЦИК	$0,258 \pm 0,04$	$0,155 \pm 0,02^*$

Примечание. * Достоверно ($P < 0,05$) отличаются от аналогичных показателей до лечения.

терапию больных зудящими дерматозами позволило добиться клинической ремиссии у 14 (45,16%) пациентов, значительного улучшения — у 10 (32,26%), улучшения — у 6 (19,35%). И только один больной с микробной экземой оценил свое состояние как без изменений.

Таким образом, клинические наблюдения и оценка иммунологического статуса у больных с аллергодерматозами подтвердили эффективность препарата «Гистафен» и позволили рекомендовать его в комплексной терапии этой группы дерматозов.

1. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Федоскова Т.Г., Латы: шева Т.В. Опыт применения сехифенадина (гистафена) в комплексной терапии атопического дерматита и хронической рецидивирующей крапивницы // Рос. аллергол. журн.— 2003.— № 3.— С. 3—7.
2. Cousin E., Vincent L., Sauret V. et al. Immunology of atopic dermatitis // From atopic dermatitis to asthma.— Expansion Scientifique Francaise, 2002.— P. 37—46.
3. Holm E., Esmann S., Jemec G. Parent gender and assessment of infant life quality // JEADV. — 2006. — 20 (3). — P. 274—276.
4. Johansson S.G.O., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Rewie Comitte of the Word Allergy Organization. October 2003 // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — 113. — P. 832—836.
5. Leung D. Pathogenesis of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— 104 (1).— P. 99—108.
6. Mohrenslagen M., Darsow U., Schnopp C., Ring J. Atopic eczema: what's new? // JEADV.— 2006.— 20 (5).— P. 503—513.
7. Olsen A.B., Ellingsen A.R., Fischer H. et al. Atopic dermatitis and associations to birth factors // BMJ.— 1997.— 314. — P. 1003—1008.
8. Rudkliff D. Atopic dermatitis // Treatment of Skin Disease.— Mosby, 2002.— P. 58—64.
9. Sebok B., Schneider I., Harangi F. Familiar and enviromental factors influencing atopic dermatitis in childhood // JEADV. — 2006.— 20 (4).— P. 418—422.

Е.М. Дитятковская, Е.В. Корецкая, М.А. Евтушенко, С.А. Бевз

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СНЯТИЮ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИИ

7 городская клиническая больница, аллергологический центр, г. Днепропетровск

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост аллергических заболеваний во всем мире. Увеличивается как распространенность, так и тяжесть этой патологии. Большой рост отмечается среди тех заболеваний, в основе которых лежит атопия, т.е. IgE-зависимая дегрануляция тучной клетки, в результате которой выделяются биологически активные вещества (БАВ). БАВ воздействуют на клетки-мишени II порядка, обеспечивая те или иные симптомы заболевания.

Среди атопических болезней большой удельный вес принадлежит аллергическому риниту, атопическому дерматиту, крапивнице и бронхиальной астме. При этих заболеваниях значительно снижается качество жизни пациентов.

Аллергический ринит (АР) — это заболевание слизистой оболочки носа, основой которого является аллергическое воспаление, вызываемое причинно-значимым аллергеном, клинически проявляющееся обильной ринореей, назальной блокадой (непроходимостью) носовых ходов, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко anosмией.

Следует отметить, что симптомы АР, беспокоящие пациента на протяжении многих дней, снижают физическую, эмоциональную, профессиональную и социальную активность, вызывают нарушение сна, тем самым резко ухудшая качество жизни. Больные нуждаются в ежедневном применении дорогостоящих и имеющих ряд нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Поэтому проблема АР является одной из самых актуальных проблем современной медицины.

Современная классификация АР представлена двумя вариантами. В одном из них, приведенном в согласительном документе по аллергическим ринитам Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (2000г.), АР предложено подразделить на сезонный и круглогодичный. Специально предусмотрено выделение также профессионального аллергического ринита.

Группой экспертов ВОЗ (2001 г.) предложен альтернативный вариант классификации АР: аллергические риниты интермиттирующие и аллергические риниты персистирующие, при которых симптомы ринита отмечаются не менее чем 4 дня в неделю при продолжительности обострения не менее чем в течение 4-х недель. По степени тяжести АР подразделяют на легкие, среднетяжелые и тяжелые.

Таким образом, АР предложено характеризовать одновременно по продолжительности клинических проявлений (интермиттирующий или персистирующий) и по тяжести клинической симптоматики:

- 1) легкий интермиттирующий,
- 2) среднетяжелый или тяжелый интермиттирующий/легкий персистирующий,
- 3) среднетяжелый или тяжелый персистирующий АР.

Оправдано, по нашему мнению, указывать при этом аллерген-специфическую характеристику выявленной повышенной чувствительности пациента.

В основе развития АР, так же как и атопической формы бронхиальной астмы, атопического дерматита и аллергической крапивницы, лежит аллергическая реакция, которая опосредуется антителами, принадлежащими к иммуноглобулину класса E (IgE антитела) [2].

«Ранняя» фаза аллергической реакции происходит в течение нескольких минут после воздействия аллергена. Приблизительно у 50 % больных АР развивается и «поздняя» фаза аллергии, обусловленная IgE, в течение которой пролонгируется воспаление ткани. Эта фаза разворачивается через 4-6 часов после экспозиции аллергена. В этот период отмечается увеличение содержания базофилов и эозинофилов в материале, полученном из слизистой носа. Эта фаза характеризуется вторичным повышением содержания гистамина, но без повышения уровня простагландина D2 и триптазы. Поскольку простагландин D2 продуцируется тучными клетками, но не базофилами предполагают, что в «позднюю» фазу вовлекаются в основном базофилы.

Иммунологические эффекторы аллергического ринита — это IgE антитела, а за патофизиологические нарушения ответственны медиаторы. Медиаторы аллергического воспаления, включая гистамин, простагландин D2 (ПГ D2), лейкотриены C4, D4, E4 и кинины, обнаруженные в назальном секрете после интраназального введения аллергена при воспроизведении провокационной пробы, вызывают экссудацию плазменного белка, что и приводит к ринорее [3-5].

В настоящее время отмечается неуклонный рост частоты и распространенности аллергических заболеваний кожи: атопического дерматита, крапивницы, контактного дерматита и др. от которых в ряде стран страдает до 25% населения. Многие авторы считают, что у 15%-25% населения хотя бы один раз в жизни отмечалась крапивница. Среди аллергических заболеваний кожи значительный удельный вес принадлежит атопическому дерматиту (АД).

Атопический дерматит — генетически детерминированное хроническое аллергическое воспаление кожи, характеризующееся типичной клинической картиной и кожным зудом в основе которой лежит IgE-зависимый иммунный ответ. Степень тяжести АД определяется распространенностью и локализацией кожного процесса, а также наличием процесса очагов хронических инфекций.

АД характеризуется высоким содержанием сывороточного IgE и сенсibilизацией к экзоаллергенам (бытовым, пылевым, эпидермальным и т.д.) [3, 5].

По разным данным, у 40-80% детей, заболевших в раннем детстве АД, в последствии развивается респираторный аллергоз.

- При АД формируется характерный психологический профиль, тенденция к высокому проявлению депрессивного, невротического и ипохондорического состояния. Развитию таких расстройств, способствует сильный постоянный зуд, который нарушает сон и является характерным признаком АД;
- аллергодерматозы приводят к снижению или утрате трудоспособности, социальной дезадаптации, что в значительной мере влияет на качество жизни;
- существует мнение, что жизнь с АД сопоставима по тяжести с таким состоянием, как инсулинозависимый сахарный диабет, а иногда может быть и тяжелее.

Не меньшая проблема у больных возникает при крапивнице, которая может быть острой и хронической. Крапивница является также широко распространенным заболеванием. Чаще она наблюдается у женщин. Заболевание может встречаться в любом возрасте. Установлено, что у 49 % больных отмечается сочетание крапивницы и отека Квинке, у 40 % — наблюдается только крапивница и у 11 % — изолированный отек Квинке [6].

Наиболее частыми причинами крапивницы являются пищевые продукты, пищевые добавки, лекарственные препараты, инсектные аллергены, паразиты (простейшие, гельминты), инфекционные агенты (вирусы, *Helicobacter Pylori*), физические факторы.

По механизму развития различают: аллергическую, неаллергическую и идиопатическую крапивницу.

Во всех случаях пациентов беспокоит уртикарная сыпь, сопровождающаяся зудом кожных покровов. Независимо от патогенетического механизма, причиной зуда и сыпи являются высвобождение медиаторов, таких как гистамин, брадикинин, эозинофильный хемотаксический фактор, фактор активации тромбоцитов вызывающий агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них серотонина.

Еще в 1963 г. Miller J. применил антагонист серотонина — ципрогептадин — у больных с зудя-

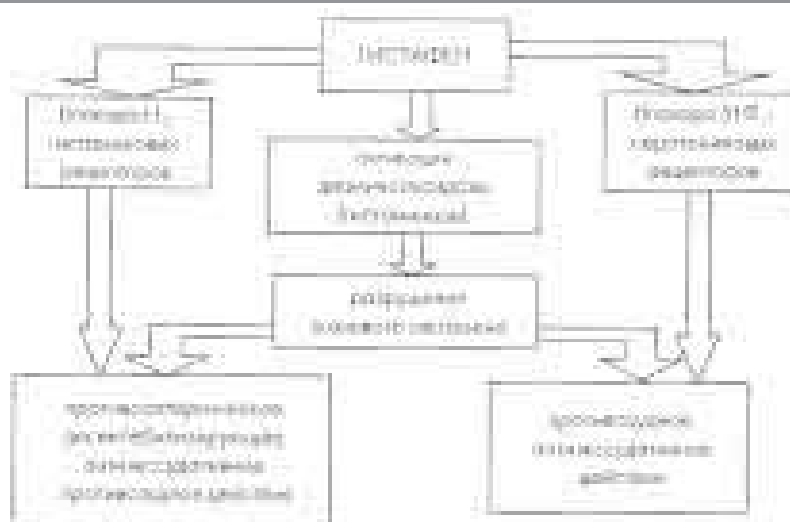


Рис. 1. Механизм действия гистафена.

щими дерматозами (эффективность — 80%) [10]. В 1979 г. Гребенников В.А. использовал амизил, обладающий антисеротониновой активностью, для лечения больных нейродермитом [1]. Почти все психотропные препараты активно влияют на реакции, вызываемые серотонином на периферии — подавление зуда при приеме аминазина, элениума и др. [7]. Многими авторами обсуждалось участие серотонина в возникновении ощущения зуда [8, 9, 11].

Поэтому при выборе терапии, направленной на снятие сыпи и зуда, важно подобрать препараты обладающие, как антигистаминной, так и серотониновой активностью. В этом плане большие преимущества у препарата гистафен:

- Единственный антигистаминный препарат, обладающий антигистаминной и антисеротониновой активностью (рис. 1).
- Высокая эффективность при лечении аллергодерматозов
- Более выражены противозудный и антиэкссудативный эффекты.
- Быстрое наступление и стойкость эффектов.
- Эффективен в тех случаях, когда другие АГ препараты не оказывают действие.
- Не оказывает угнетающего действия на ЦНС (не вызывает сонливости). Даже при длительном применении не развивается толерантность.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования было изучение эффективности гистафена у больных аллергическим ринитом, атопическим дерматитом и крапивницей.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 80 больных в возрасте 18 — 55 лет, из них: женщин — 56, мужчин — 24.

Все больные были разделены на 3 группы:

- I группа (30) — больные крапивницей,
- II группа (20) — больные АД,
- III группа (30) — больные АР.

Таблица 1. Динамика симптомов у больных с крапивницей при приеме гистафена (n=30)

Симптомы	До лечения (Баллы)	Через 10 дней (Баллы)	Через 20 дней (Баллы)
Зуд	2,8 ± 0,07	1,53 ± 0,11 p < 0,001	0,17 ± 0,07 p < 0,001
Слез	2,8 ± 0,06	1,77 ± 0,1 p < 0,001	0,43 ± 0,09 p < 0,001

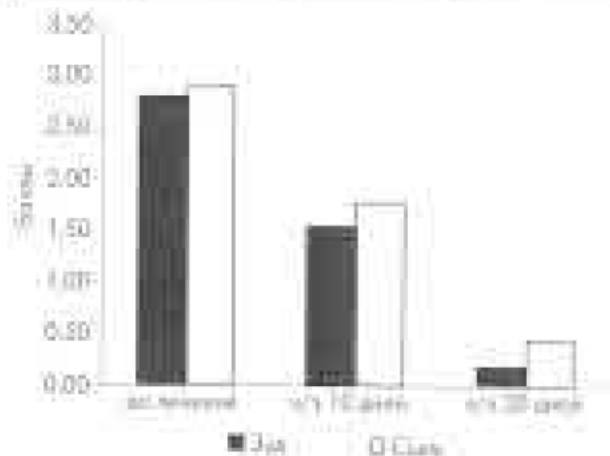


Рис. 2. Динамика симптомов у больных крапивницей при приеме гистафена

Всем больным назначался гистафен (производства «OlainFarm», Латвия) по 100 мг (по 2 таблетки) 2 раза в сутки в течение 20 дней. Больным АР добавлялась терапия топическими кромонами, больным АД — местная увлажняющая и смягчающаяся терапия, больным крапивницей — терапия сопутствующей патологии ЖКТ.

Интенсивность симптомов оценивалась по 3-х бальной шкале (0 — отсутствие, 1 — слабо выраженная симптоматика, 2 — резко выраженная симптоматика, 3 — очень интенсивная симптоматика) в начале лечения, через 10 и 20 дней от начала приема препарата. У больных АД и крапивницей изучался уровень гистамина в сыворотке крови (метод флуориметрический с ортофталовым альдегидом) и серотонина в сыворотке крови (метод флуориметрический) до начала лечения и после окончания лечения.

Результаты и их обсуждение

Анализируя таблицу 1 можно отметить, что у больных крапивницей, принимающих гистафен, отмечается достоверное снижение интенсивности зуда уже через 10 дней и практически его отсутствие через 20 дней. Такая же картина отмечается в динамике уртикарных высыпаний (рис. 2).

Как видно из таблицы 2 и рисунка 3 под воздействием гистафена достоверно снижается интенсивность зуда и кожных проявлений у больных АД.

При анализе данных представленных в таблице 3, следует отметить достоверное снижение всех симптомов АР уже через 10 дней от начала приема гистафена. Более выраженным является снижение интенсивности зуда в носу и чиханья, которые через 20 дней от начала приема препарата практиче-

Таблица 2. Динамика симптомов у больных АД при приеме гистафена (n = 20)

Симптомы	До лечения (Баллы)	Через 10 дней (Баллы)	Через 20 дней (Баллы)
Зуд	2,7 ± 0,11	1,17 ± 0,19 p < 0,001	0,18 ± 0,08 p < 0,001
Кожные проявления	2,89 ± 0,08	1,9 ± 0,14 p < 0,001	0,2 ± 0,09 p < 0,001

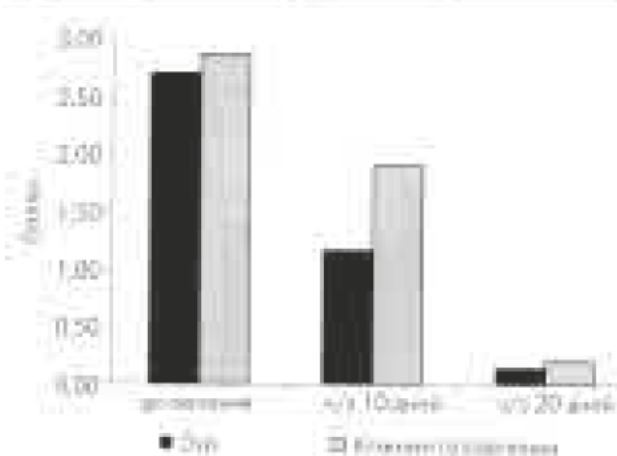


Рис. 3. Динамика симптомов у больных АД при приеме гистафена

ски исчезают, хотя заложенность носа продолжает незначительно беспокоить больных (рис. 4).

Анализируя динамику уровня гистамина в сыворотке крови у больных АД и крапивницей (таблица

Таблица 3. Динамика симптомов у больных АР при приеме гистафена (n = 30)

Симптомы	До лечения (Баллы)	Через 10 дней (Баллы)	Через 20 дней (Баллы)
Зуд	2,75 ± 0,1	1,6 ± 0,13 p < 0,001	0,05 ± 0,05 p < 0,001
Чихание	2,7 ± 0,1	1,65 ± 0,13 p < 0,001	0,08 ± 0,0 3p < 0,001
Заложенность	2,95 ± 0,03	1,85 ± 0,25 p < 0,001	0,1 ± 0,07 p < 0,001

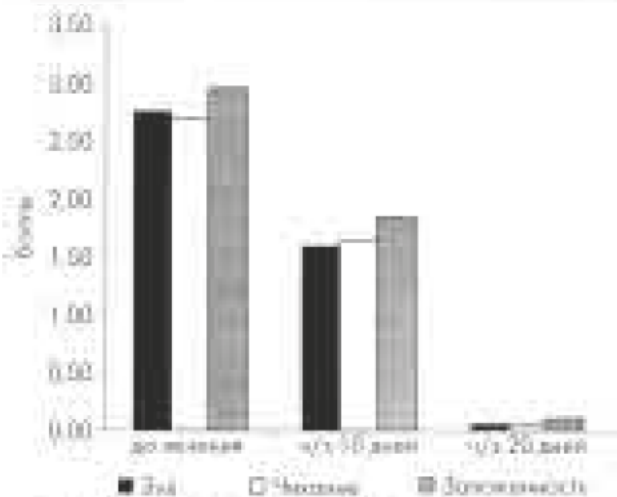


Рис. 4. Динамика симптомов у больных АР при приеме гистафена

Таблица 4. Динамика уровня гистамина под влиянием гистафена у больных АД и крапивницей

Нозология	До лечения (мкМ/л)	После лечения (мкМ/л)
АД (n = 18)	1,79 ± 0,11	0,97 ± 0,08 p < 0,001
Крапивница (n = 21)	1,63 ± 0,99	1,03 ± 0,04 p < 0,001

Примечание: уровень гистамина в норме 0,48-1,18 мкМ/л

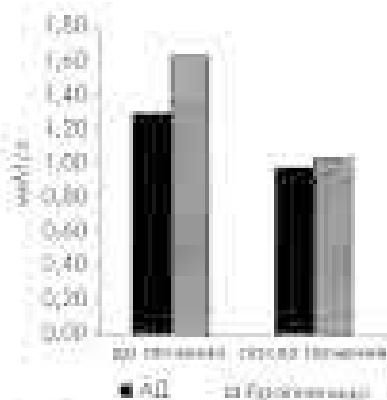


Рис. 5. Динамика уровня гистамина у больных АД и крапивницей

4) можно отметить, что более высокое содержание гистамина в сыворотке крови у больных с крапивницей, но более интенсивное снижение этого показателя под влиянием гистафена отмечается у больных АД. Хотя в обоих случаях отмечается достоверное снижение уровня гистамина в сыворотке крови до нормальных величин через 20 дней от начала приема гистафена (рис. 5).

Как видно из таблицы 5 у больных с крапивницей и АД в период обострения уровень серотонина увеличивается практически в 2 раза. В обоих случаях отмечается достоверное снижение этого показателя под влиянием гистафена до нормальных показателей (рис. 6). Данная динамика коррелирует с динамикой снижения интенсивности зуда у обследуемых больных.

Таблица 5. Динамика уровня серотонина под влиянием гистафена у больных АД и крапивницей

Нозология	До лечения (нМ/л)	После лечения (нМ/л)
АД (n = 18)	2,38 ± 0,20	1,13 ± 0,09 p < 0,001
Крапивница (n = 21)	2,09 ± 0,07	1,03 ± 0,06 p < 0,001

Примечание: уровень серотонина в норме - 1,07 нМ/л

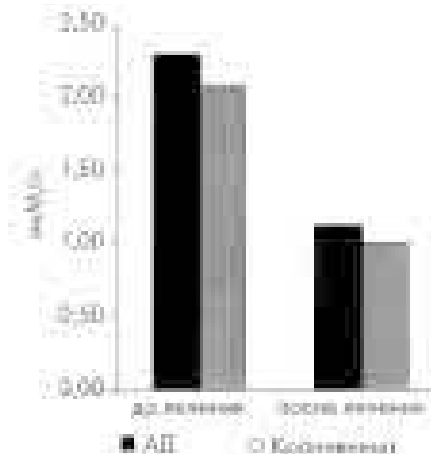


Рис. 6. Динамика уровня серотонина у больных АД и крапивницей

Выводы

1. Симптоматика атопического дерматита и хронической крапивницы значительно ухудшают качество жизни пациентов.
2. Уровень гистамина в сыворотке крови повышается и при АД, и при крапивнице, но более интенсивно при крапивнице.
3. Уровень серотонина также повышается в 2 раза и при АД, и крапивнице, но более выражено при АД.
4. Гистафен, блокирующий гистаминовые и серотониновые рецепторы, является препаратом выбора при лечении больных аллергическими заболеваниями, в том числе атопическим дерматитом, крапивницей, аллергическим ринитом.

1. Гребенников В.А. Активация кининовой системы, усиление обмена серотонина, гуморальная декомпенсация в системе ацетилхолинэстеразы при нейродермите и новые методы его лечения: Дис. ...д-ра мед. наук. — Чита, 1978. — 215 с.
2. Гушин И.С. Немедленная аллергия клетки. — М.: Медицина, 1976.— 176 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология // Одесса: «Астро-Принт». — 1999. — С. 416-423.
4. Паттерсон Р., Греммер Л.К., Гринбергер П. А. Аллергические болезни. Диагностика и лечение // М: Медицина, 2000. — С. 733.
5. Руководство по алергологии и клинической иммунологии // Под ред. Акад. РАМН Р.М. Хаитова и акад. АНТК Украины Т.В. Митиной. — Львов, 1997. — 303 с.
6. Феденко Е.С. Современные представления о крапивнице // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — Т. 2.-№5.-С. 188-193.
7. Щелкунов Е.Л. I В кн.: Серотонинергические процессы в действии психотропных средств // Ленинград, 1970. — С. 88-98.
8. Demis D.J., Davis H.J., Lawler J.C. // J.invest.Derm. — 1960. -Vol. 34. — p. 43
9. King J.S., Gallant P., Myerson V. et al. / In: Sensory Functions of the Skin in Primates with Special Reference to Man. Ed. Zotterman. — Oxford, 1976. — p. 441-462.
10. Miller J. II Ann. Allergy. — 1963. — Vol, 21. — p. 588
11. Stutgen G. И Munch. Med. Wschr. — 1981. — Bel. 123. — S. 987-991.

В.В. Поворознюк, Т.В. Орлик, О.Т. Дудко, Н.В. Григор'єва

ЛІКУВАННЯ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ШИЙНО-ГРУДНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА В ЖІНОК ІЗ КЛІМАКТЕРИЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

*Інститут геронтології АМН України,
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу,
м. Київ*

Резюме Вертебральний больовий синдром – один з основних клінічних проявів остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта, вираженість якого збільшується в жінок у період та постменопаузальному періоді. З метою вивчення ефективності Ноофену в лікуванні хронічного вертебрального больового синдрому в жінок у постменопаузальному періоді в умовах відкритого плацебо-контрольованого дослідження обстежено 15 пацієток віком 50 – 57 років та 15 пацієток групи плацебо, стандартизованих за віком та тривалістю постменопаузального періоду. Препарат призначався в дозі 250 мг два рази на добу протягом місяця. Визначали динаміку больового синдрому в шийному та грудному відділі хребта, головного болю, вираженість вегетативних порушень та клімактеричних розладів. Ноофен вірогідно знижував виразність та інтенсивність больового синдрому в шийному та грудному відділах хребта, головного болю, полегшував перебіг постменопаузального періоду, зменшував виразність вегетативних порушень, покращував самопочуття та фізичну працездатність.

Ключові слова: остеохондроз шийно-грудного відділу хребта, вертебральний больовий синдром, постменопаузальний період, ноофен

Summary Vertebral pain syndrome is one of the main clinical manifestations of osteochondrosis of cervicothoracic spine, its intensity increasing in women of peri- and postmenopausal age. To study Noofen's effect in treatment of chronic vertebral pain syndrome in women of postmenopausal age under placebo-controlled research, 15 patients aged 50-57 years and 15 patients of the placebo group were examined and standardized for age and duration of postmenopausal period. Noofen was prescribed in dosage of 250 mg twice a day during a month. Dynamics of pain syndrome in cervical and thoracic spine, headache as well as intensity of vegetative and climacteric disorders were evaluated. Noofen considerably reduced the intensity of pain syndrome in cervicothoracic spine, alleviated headache and duration of postmenopausal period, reduced intensity of vegetative disorders, and improved physical capacity and health.

Key words: osteochondrosis of cervicothoracic spine, vertebral pain syndrome, postmenopausal period, Noofen

У СТРУКТУРІ захворюваності периферичної нервової системи вертеброгенна патологія займає провідне місце. Частота шийного остеохондрозу зростає з віком, досягаючи найбільш виражених клінічних проявів у жінок у клімактеричному періоді [10, 12, 13]. Особливістю клінічних проявів остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта є поліморфність та полісистемність скарг, що обумовлено ураженням як сегментарного, так і надсегментарного відділів вегетативної нервової системи [13]. Відомо, що в пацієнтів з остеохондрозом шийного відділу хребта часто спостерігаються психоемоційні розлади, які можуть позначатися на його клінічних проявах [11]. У свою чергу, клімактеричний синдром суттєво впливає на вираженість больового синдрому в ділянці шийно-грудного відділу хребта, під впливом якого посилюються вегетосудинні та психоемоційні прояви клімактеричного синдрому [12, 15, 16, 18]. Вертебральний больовий синдром (ВБС) – один з основних клінічних проявів остеохондрозу хребта, вираженість якого збільшується в жінок у період та постменопаузальному періоді.

Згідно запропонованої гіпотези [4] вважається, що клімактеричний період одночасно є й нормою, й хворобою: нормою тому, що механізм, який призводить до закономірного вікового виключення репродуктивної функції, реалізується в певному віці в кожній жінки, а хворобою тому, що клімактерій – прояв стійкого порушення гомеостазу, який призводить, у кінцевому результаті, до зниження життєздатності організму. Виникнення мінімальних порушень у центральних регулюючих механізмах на тлі вікового зниження діяльності гіпоталамуса може бути основою дезадаптації організму в навколишньому середовищі, тобто проявом хвороби, як це спостерігається при виникненні клімактеричного синдрому. У цьому випадку будь-який подразник призводить до зриву адаптаційних механізмів і виникнення патологічних реакцій різної інтенсивності та тривалості [7, 11].

Незважаючи на те, що проблема хронічного больового синдрому не нова, до цього часу проводяться пошуки оптимальних засобів щодо його лікування в різні періоди життя людини. В умовах експерименту

доведена анальгетична дія гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофен), яка, на думку авторів, реалізується не через опіатні рецептори, а через ГАМК-ергічну систему [8, 14]. Доведена ефективність даного препарату в лікуванні хворих з неврологічними проявами остеохондрозу поперекового відділу хребта [9]. Проте, до цього часу відсутні дані щодо ефективності гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофену) в комплексному лікуванні ВБС при остеохондрозі шийно-грудного відділу хребта в жінок у ранньому постменопаузальному періоді із клімактеричними проявами, що й визначило мету даного дослідження.

Мета дослідження – вивчення ефективності Ноофену в лікуванні хронічною вертебрального болювого синдрому в ділянці шийно-грудного відділу хребта в жінок у постменопаузальному періоді.

Об'єкт та методи дослідження

Ефективність Ноофену вивчалась у відкритому плацебо-контрольованому дослідженні. Лікування проводилось 15 жінкам у постменопаузальному періоді віком 50-57 років (основна група). Групу порівняння склали 15 жінок, стандартизованих за віком, часом настання менопаузи, тривалістю постменопаузального періоду, які приймали плацебо за такою ж схемою, як Ноофен, протягом одного місяця. Критеріями були природна або хірургічна менопауза із тривалістю постменопаузального періоду до 5 років, вираженість клімактеричного синдрому за модифікованим менопаузальним індексом Купермана 10 та більше балів, клінічні прояви остеохондрозу шийного та грудного відділів хребта (цервікалія, дорсалгія, цервікокраніалгія, синдром хребцевої артерії, вегетативно-іритативний та вегетативно-вісцеральний синдроми).

Після обстеження й підтвердження діагнозу, відповідно до критеріїв рандомізації призначали гідрохлорид γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофен) у дозі 250 мг 2 рази на добу протягом одного місяця.

Контроль ефективності лікування здійснювався за аналізом динаміки вираженості головного болю та болювого синдрому в шийному та грудному відділі хребта з використанням візуально-аналогової шкали (ВАШ) та Мак-Гіллівського опитувальника, в якому розраховували індекс дескрипторів, тобто загальну кількість вибраних пацієнтом слів-дескрипторів, та індекс рангів – суму рангів, при-

Таблиця 1

Клінічна та анамнестична характеристика пацієнток (M±m)

Показник	Основна група	Плацебо
Вік, роки	51,23±1,3	53,1±1,2
Вік настання менопаузи, роки	47,7±2,8	48,0±3,1
ТПЗ, роки	4,2±1,3	4,3±1,2
Зріст, см	160,3±2,7	158,7±3,0
Маса тіла, кг	78,1±5,8	77,8±6,7
Індекс маси тіла, ум. од.	28,8±1,9	29,3±3,4

своєних кожному з вибраних дескрипторів [12, 13]. На 10-сантиметровій аналоговій шкалі пацієнтка відмічала рівень інтенсивності болю. Виразність клімактеричного синдрому визначали за допомогою модифікованого менопаузального індексу Купермана [11], вегетативних проявів – за допомогою опитувальника, запропонованого А. М Вейном, який являє собою бальну шкалу вегетативних симптомів [13]. Оцінку вірогідності відмінностей у показниках до та після лікування проводили з використанням спорідненого критерію Ст'юдента.

Результати дослідження

Клінічна характеристика обстежених груп наведена в табл. 1.

Під впливом лікування Ноофеном в основній групі, на відміну від групи плацебо, вірогідно знизилась інтенсивність болювого синдрому в шийному відділі хребта за загальною сумою рангів та візуально-аналоговою шкалою (табл. 2). Вже через 15 днів лікування спостерігалась позитивна динаміка в зазначених показниках, яка досягала вірогідних значень після місячного курсу лікування.

В грудному відділі хребта спостерігалось вірогідне зменшення вираженості болювого синдрому за даними Мак-Гіллівського опитувальника (зниження загального числа дескрипторів та загальної суми рангів) та інтенсивності болю за ВАШ в основній групі, на відміну від показників у групі плацебо, де спостерігали лише тенденцію до зміни зазначених показників (табл. 3).

Клінічну картину клімактеричного синдрому в обстежених жінок складали три групи симптомів. До першої групи були віднесені вегето-судинні роз-

Таблиця 2

Динаміка вираженості болювого синдрому в шийному відділі хребта залежно від лікування Ноофеном або плацебо (M±m)

Показник	Група	До лікування	Чез 15 днів	Після лікування
Загальне число дескрипторів	Основна	6,7 ± 1,2	5,8 ± 0,9	4,5 ± 0,9
	Плацебо	7,1 ± 2,8	6,3 ± 2,3	4,1 ± 2,2
Загальна сума рангів	Основна	13,2 ± 2,7	9,4 ± 1,7	7,1 ± 1,7*
	Плацебо	11,6 ± 4,9	13,3 ± 5,5	7,9 ± 3,9
Рівень інтенсивності болю, см	Основна	3,8 ± 0,5	3,2 ± 0,4	2,7 ± 0,5*
	Плацебо	3,0 ± 0,9	3,3 ± 0,9	2,7 ± 1,2

Динаміка вираженості больового синдрому в грудному відділі хребта залежно від лікування Ноофеном або плацебо ($M \pm m$)

Показник	Група	До лікування	Через 15 днів	Після лікування
Загальне число дескрипторів	Основна	5,4 ± 1,3	3,0 ± 0,7*	2,3 ± 0,7*
	Плацебо	4,0 ± 1,7	3,3 ± 1,6	3,0 ± 1,6
Загальна сума рангів	Основна	9,8 ± 2,7	5,6 ± 1,6	3,6 ± 1,1*
	Плацебо	7,6 ± 3,7	6,0 ± 3,6	5,4 ± 2,9
Рівень інтенсивності болю, см	Основна	3,2 ± 0,7	2,3 ± 0,6	1,2 ± 0,4*
	Плацебо	2,6 ± 1,1	2,0 ± 0,9	1,9 ± 0,8

Примітка: * – вірогідні відмінності в порівнянні з показниками до лікування за спорідненим критерієм Ст'юдента

лади: припливи жару до голови та верхньої частини тулуба, озноби, головний біль, запаморочення. Другу групу склали психопатологічні симптоми невротичного характеру – дратівливість, підвищена втомлюваність, порушення сну, плаксивість, три-

вожність, емоційна лабільність. До третьої групи відносили соціально-дезадаптивні проблеми – зниження працездатності, звуження кола інтересів.

Під впливом лікування Ноофеном відзначили вірогідне зменшення вираженості вегетативних клінічних проявів за даними анкети Вейна (табл. 4).

У пацієнок, які приймали Ноофен, знижувалась тяжкість перебігу клімактеричного синдрому за індексом Купермана (табл. 5), тоді як у жінок із групи плацебо спостерігалась лише тенденція до його зниження.

Через місяць від початку прийому Ноофену при повторному дослідженні спостерігали суттєве зниження вираженості психоемоційних проявів клімактеричного синдрому. Жінки відмічали «пожвавлення» життєвих інтересів, підвищення соціальних контактів, зникнення «постійної настороженості та відчуженості». Вищезазначені позитивні зміни дали змогу відновити звичайний ритм трудової та соціальної активності. Відмічено зниження напруженості, тривожності, страху, покращання сну.

Зменшилися прояви астено-невротичного синдрому та вазовегетативні прояви, в тому числі відчуття «важкості в голові», дратівливість, емоційна лабільність. Вірогідне зменшення вираженості головного болю в основній групі спостерігалось за даними Мак-Гіллівського опитувальника (зниження загального числа дескрипторів та загальної суми рангів) та візуально-аналоговою шкалою вже через

Таблиця 4

Динаміка вегетативних порушень лікування Ноофеном або плацебо (за анкетною Вейна, в балах) ($M \pm m$)

Група	До лікування	Через 15 днів	Після лікування
Основна	59,6 ± 10,3	55,9 ± 11,4	48,2 ± 12,5*
Плацебо	60,4 ± 9,2	55,7 ± 7,7	52,7 ± 11,3

Примітка: * – вірогідні відмінності в порівнянні з показниками до лікування за спорідненим критерієм Ст'юдента.

Таблиця 5

Динаміка модифікованого індексу Купермана залежно від лікування Ноофеном або плацебо ($M \pm m$)

Група	До лікування	Через 15 днів	Після лікування
Основна	20,9 ± 4,5	17,7 ± 6,4	14,2 ± 4,9*
Плацебо	21,3 ± 4,5	19,7 ± 4,4	17 ± 5,0

Примітка: * – вірогідні відмінності в порівнянні з показниками до лікування за спорідненим критерієм Ст'юдента.

Таблиця 6

Динаміка вираженості та інтенсивності головного болю залежно від лікування Ноофеном або плацебо ($M \pm m$)

Показник	Група	До лікування	Через 15 днів	Після лікування
Загальне число дескрипторів	Основна	6,1 ± 1,3	2,9 ± 0,8*	1,4 ± 0,5*
	Плацебо	9,1 ± 2,1	9,6 ± 2,3	7,1 ± 2,2
Загальна сума рангів	Основна	12,1 ± 2,6	6,5 ± 1,8*	2,8 ± 1,3*
	Плацебо	16,4 ± 4,6	17,7 ± 4,9	11,9 ± 4,1
Рівень інтенсивності болю, см	Основна	3,8 ± 0,6	2,5 ± 0,7*	1,3 ± 0,5*
	Плацебо	4,0 ± 0,9	3,0 ± 0,9	2,6 ± 0,7

Примітка: * – вірогідні відмінності в порівнянні з показниками до лікування за спорідненим критерієм Ст'юдента

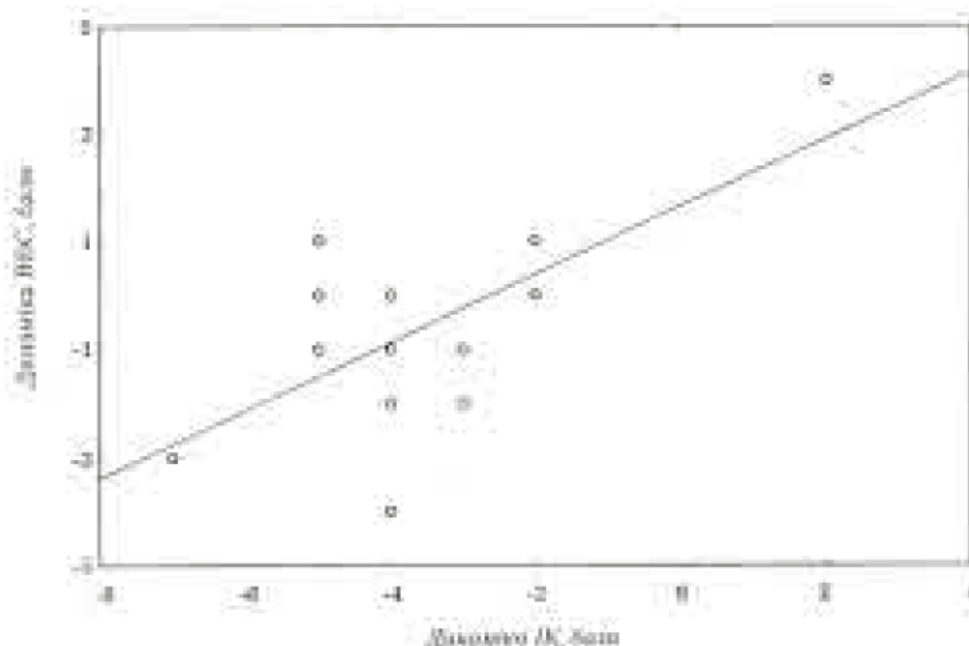


Рисунок 1. Взаємозв'язок між динамікою модифікованого індексу Купермана та вираженістю вертебрального болювого синдрому під впливом лікування Ноофеном.

два тижні від початку лікування Ноофеном. Виразність позитивного ефекту суттєво збільшилась протягом наступних 15 днів лікування (табл. 6). В групі плацебо не виявлено позитивної динаміки щодо інтенсивності головного болю.

Виявлено вірогідний позитивний зв'язок між зниженням вираженості та інтенсивності вертебрального болювого синдрому та динамікою модифікованого індексу Купермана (Рис. 1), який описується наступним рівнянням лінійної регресії:

$$\Delta ВВС = 1,6443 + 0,628 * \Delta ІК$$

$$(r=0,677; t=3,315; p=0,0056),$$

де: $\Delta ВВС$ — динаміка вертебрального болювого синдрому; $\Delta ІК$ — динаміка індексу Купермана при лікуванні Ноофеном.

У групі плацебо не спостерігали вірогідної динаміки між зазначеними показниками, більше того, зв'язок між ними та напрямком регресійної кривої був протилежним. Таким чином, зменшення вираженості та інтенсивності ВВС в ділянці шийно-грудного відділу хребта, в першу чергу, може бути обумовлене позитивним впливом препарату Ноофен на клімактеричні прояви, причиною яких є зміни в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники в постменопаузальному періоді.

З використанням непараметричного критерію Вілкоксона проаналізовано вплив Ноофену на деякі психоемоційні компоненти модифікованого менопаузального індексу Купермана (табл. 7). Препарат не впливав на вираженість та частоту припливів, вірогідно знижував вираженість таких клінічних проявів клімактеричного періоду, як безсоння та порушення ритму сну, нервозність, відчуття серцебиття та порушень діяльності серця, депресію, втомлюваність. Проте, вірогідна позитивна динаміка щодо останніх двох ознак також спостерігалася й

в групі плацебо, що пояснюється позитивною дією проведеного стаціонарного лікування. Плацебо, на відміну від Ноофену, не виливало на такі прояви клімактеричного синдрому, як сон, нервозність та відчуття порушень у діяльності серця. За даними літератури [2,6] в зв'язку з посиленням гальмівних ГАМК-ергічних процесів Ноофен може викликати сонливість при перших прийомах. Таке явище спостерігалось у двох жінок та тривало 2-3 дні. Сонливість проявлялася в середині дня та мала не виражений характер, що не призвело до відміни препарату та дало змогу пацієнткам завершити повний курс лікування.

Обговорення

В реакції організму на біль, як і будь-який інший стресовий вплив, беруть участь вісцеральні та соматичні аферентні системи [17]. Сигнали, що посилюються, активізують адаптаційну стресорну систему кортиколіберин-кортикотропін-глюкокортикоїди. Функціональний стан останньої в значній мірі пов'язаний зі зміною медіаторних взаємовідносин у структурах, що відповідають за центральну регуляцію вегетативних функцій, в першу чергу гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи, та утворюють антиоцицептивну систему, яка регулює проведення болювих імпульсів на різних рівнях ЦНС [3, 14]. Складні взаємовідносини гормонального й нейромедіаторного балансу з ендогенними опіатами, що є основою формування адаптаційно-приспосувальних процесів при хронічному болювому синдромі, можуть бути основним ланцюгом патогенезу ряду захворювань. Особливістю гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофен) є можливість його використання не тільки хво-

Динаміка вегетативних порушень у жінок під впливом лікування Ноофеном або плацебо за анкетною Купермана

Клінічні прояви	Ноофен			Плацебо			
		До лікування, %	Після лікування, %	Р	До лікування, %	Після лікування, %	Р
Припливи й нічна пітливість	A	40	27	>0,05	14	14	>0,05
	B	40	53		53	46	
	C	20	20		33	40	
Безсоння, порушення ритму сну	A	27	6	<0,05	67	40	>0,05
	B	53	47		13	40	
	C	20	17		20	20	
Нервозність	A	53	27	<0,05	67	27	>0,05
	B	40	53		6	53	
	C	7	20		27	20	
Депресія	A	60	33	<0,05	47	13	<0,05
	B	40	47		40	74	
	C	0	20		13	13	
Втомлюваність, слабкість	A	73	40	<0,05	53	13	<0,05
	B	20	47		33	80	
	C	7	13		14	7	
Серцебиття, порушення діяльності серця	A	53	33	<0,05	73	53	>0,05
	B	47	53		27	33	
	C	0	14		0	14	

Примітки: 1. Статистичний аналіз проведено з використанням одновибіркового критерію Вілкоксона.

2. p -вірогідність при порівнянні показників до та після лікування.

3. A – виражені клінічні симптоми; B – частково виражені клінічні симптоми; C – клінічні симптоми відсутні.

рими, але й здоровими людьми в екстремальних ситуаціях. Певний час засіб використовувався в космічній медицині. Після прийому гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти, на відміну від транквілізаторів, працездатність людини залишалась на високому рівні [6]. Засоби ноотропної дії, зокрема гідрохлорид γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти, деякий час використовувались у спортивній медицині в якості допінгу, який призводив до стимуляції діяльності центральної нервової системи. Це було обумовлено специфічною дією препарату на діяльність головного мозку: по-перше, відновлення балансу між процесами збудження та гальмування; по-друге, активізація обміну та енергетичних процесів у нервових клітинах; по-третє, підвищення витривалості нейронів до кисневого голодування та розширення судин мозку, й основне – відсутність снодійного ефекту [2, 6]. Завдяки комбінованій дії гідрохлорид γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти зайняв чільне місце в лікуванні порушень мозкового кровообігу, особливо в період реабілітації, в зв'язку з його здатністю проникати через гемато-енцефалічний бар'єр, покращувати обмінні процеси мозку [9]. У дослідженнях клінічних ефектів гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти в дітей із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю було визначено, що препарат сприяє покращанню направленої уваги та цілеспрямованості, одночасно не викликаючи побічних ефектів при дотриманні схеми прийому

препарату [5]. Доведена ефективність даного препарату в лікуванні хворих з неврологічними проявами остеохондрозу поперекового відділу хребта, використання якого дозволяє досягнути значного антистресорного ефекту та регресії больового синдрому, що, на думку авторів [9], обумовлено стимуляцією ендогенних антиноцицептивних структур ЦНС. При використанні препаратів γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти в комплексі з атропіном виявлено виражений регрес больового синдрому й неврологічної симптоматики у хворих з неврологічними проявами остеохондрозу поперекового відділу хребта. Отримані результати сприяють призначенню патогенетично обґрунтованого комплексного лікування, важливим моментом якого є можливість стимуляції ендогенних антиноцицептивних структур ЦНС [9]. Проводилось вивчення можливостей використання транквілізаторів-ноотропів у якості альтернативи замісній гормональній терапії при посткастраційному синдромі [1]. Лікування гідрохлоридом γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти отримували 52 жінки з тяжким психовегетативним симптомокомплексом, який розвивався після двобічної оваріоектомії. Під впливом лікування достовірно зменшувалась частота та інтенсивність припливів, виявлене суттєве зниження їх виразності. Зазначена терапія була ефективнішою по відношенню до психопатологічних симптомів та вегето-судинного компонента посткастраційного синдрому, що авто-

ри пов'язували з ГАМК-ергічним потенціалом препарату [1]. Отримані нами результати свідчать про ефективність ноофену в лікуванні вертебрального болювого синдрому в жінок із клімактеричними розладами в постменопаузальному періоді. При його використанні в дозі 500 мг на добу протягом місяця спостерігається регрес вегетативно— вазомоторних порушень за даними модифікованого менопаузального індексу Купермана. Позитивний зв'язок між динамікою вертебрального болювого синдрому та індексом Купермана є підтвердженням запропонованої гіпотези щодо анагетичної дії гідрохлориду γ -аміно- β -феніл-масляної кислоти, опосередкованої через ГАМК-ергічну систему [8]. Відсутність позитивного впливу на припливи на відміну від зазначеного вище дослідження [1] обумовлена, на наш погляд, меншою добовою дозою препарату (500 мг проти 750 мг) у наших пацієнток.

Висновки

Таким чином, застосування гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофен) в комплексному лікуванні остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта є ефективним у жінок у постменопаузальному періоді із клімактеричними розладами. Препарат Ноофен вірогідно знижує виразність та інтенсивність вертебрального болювого синдрому, полегшує перебіг постменопаузального періоду, сприяє поліпшенню біоенергетики головного мозку, зменшенню вазовегетативних та астеноневротичних симптомів, покращанню суб'єктивного самопочуття та фізичної працездатності. Мінімальна кількість побічних ефектів та відсутність медикаментозної залежності дозволяють рекомендувати даний препарат для застосування як в амбулаторних умовах, так і в якості доповнення до основної терапії остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта в жінок у постменопаузальному періоді.

1. Волков А.Е. Ноотропы как альтернатива гормональной терапии посткастрационного синдрома // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. — 2002. — 1(1). — С.20-24.
2. Воронина Т.А., Серединин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1998. — 61(4). — С.3-9.
3. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия (Под ред. член-кор. РАМН Е.М. Бурцева) — М, 2000. — 85 с.
4. Дильман В.Н. Эндокринная онкология. Руководство для врачей. — Л: Медицина. 1983. — 408 с.
5. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Григорьева Н.В. Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: современные подходы к фармакотерапии // Вопросы медицинской химии. — 2001. — № 2. — С. 35-38.
6. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. — Волгоград: Ниж. — Волжск, кн. изд-во, 1990. — 368 с.
7. Климактерический синдром / Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глейзер Г.А., Москаленко Н.П. — М.: Медицина, 1998. — 228 с.
8. Мехилане П.С., Ряго Л.К., Алликметс Л.Х. Фармакология и клиника фенибуты. — Тарту: Издание Тартусского университета, 1990. — 147 с.
9. Нечипуренко Н.Н., Дубина Т.В., Елкина А.М., Елкин Ю.Б. Патогенетическое обоснование применения ГАМК-эргических препаратов в сочетании с атропином при хроническом болевом синдроме у больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза // Вопросы медицинской химии. — 2000. — № 1. — С.43-47.
10. Поворознюк В.В. Особенности диагностики и лечения остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночника у людей старшего возраста // Проблемы старения и долголетия. — 1993. — № 1. — С 70-78.
11. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз. — К., 2002. — 56 с.
12. Поворознюк В.В., Бондаренко Е.В., Сиротинская Г.И. Особенности климактерического синдрома у женщин в пери— и постменопаузальный периоды с клиническими проявлениями остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночного столба // Вісник асоціації акушерів-гінекологів — 1999. — №1. — С.26-32.
13. Поворознюк В.В., Маньковский Н.Б., Сиротинская Г.И. Вертеброгенные вегетативные нарушения у больных различного возраста в зависимости от локализации остеохондроза // Проблемы старения и долголетия — 1999. — №3. — С. 257-264.
14. Талалаенко А.Н., Гордиенко Д.В., Маркова О.П. Нейрохимический профиль хвостатого ядра в анксиолитическом действии бензодиазепиновых и небензодиазепиновых транквилизаторов на моделях тревоги // Нейрофармакология — 2000. №-1. — С14.
15. Al-Azzawi F. Endocrinological aspects of the menopause // Br. Med. Bull — 1992. — 48. — P. 262-275.
16. Samsioe G. Menopause and Hormone replacement therapy. — 2002. — 127 p.
17. Steptoe A., Willemsen G. Owen N. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels // Clin. Sci. — 2001. — 101. — P.185-192.
18. Whelan E.A., Sandler D.P., McConnaughey D.R., Weinberg C.R. Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause // Am. J. Epidemiol. — 1990. — 131. — P.625-631.

С.Г.Бурчинський

ДО ПИТАННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ДІЇ НООТРОПІВ: ПРЕПАРАТ НООФЕН

Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Біль є одним з найбільш загальних у біологічному та медичному сенсі сигналів, що свідчать про неблагополуччя в організмі, про певні порушення в його функціонуванні. Разом з тим, біль є й одним з найбільш суб'єктивних проявів, що порізно сприймається як різними людьми, так і лікарем та пацієнтом, що, з одного боку, суттєво ускладнює об'єктивізацію больових відчуттів, а з іншого підкреслює важливість в оцінці болю стану вищих психічних функцій та діяльності ЦНС у цілому.

На значну поширеність болю в популяції вказують і епідеміологічні дані. Так, згідно з розрахунками американських авторів, за період протягом 6 місяців перед відповідним опитуванням больові відчуття (переважно довготривалі) спостерігаються в 66% населення [15], причому переважають такі локалізації, як біль у спині (41%), головний біль (26%) та біль у животі (17%) [20]. Однак загалом, епідеміологія болю є менш дослідженою, ніж аналогічні показники серцевосудинних або онкологічних захворювань [10]. Разом з тим, навіть існуючі дані свідчать про актуальність розробки різних аспектів боротьби з болем, серед яких провідне місце посідає фармакотерапія.

Незважаючи на майже необмежений перелік існуючих нині препаратів НПЗЗ, їх застосування, в цілому, не вирішує проблеми боротьби зі всім спектром больових синдромів у сучасній медицині. Це обумовлюється, щонайменше, трьома обставинами:

- 1) Значна кількість випадків психогенних хронічних больових синдромів, обумовлених виключно порушеннями діяльності вищих центрів регуляції больової чутливості, зокрема таламусу та кори великих півкуль.
- 2) Значна кількість випадків неадекватної (зазвичай посиленої) психічної відповіді на реальні больові відчуття, обумовлені наявністю певних нейропсихіатричних синдромів тривоги, фобій, депресій тощо.
- 3) Наявність певної популяції пацієнтів з недостатньою чутливістю до препаратів НПЗЗ в цілому.

У зв'язку із вищезазначеним, поряд із розробкою та створенням нових препаратів НПЗЗ, увагу дослідників останнім часом спрямовано на пошук засобів із наявністю знеболюючого компоненту дії серед інших груп лікарських препаратів. Однією з таких груп є ноотропи. Проблема доцільності застосування ноотропів при больових синдромах різного

генезу має два аспекти. З одного боку, ноотропні засоби є досить поширеним інструментом комплексної терапії різних захворювань, що супроводжуються хронічним болем. Це, перш за все, первинні психогенні больові синдроми, а також різні форми психосоматичної патології з больовими проявами (зокрема, ішемічна хвороба серця, синдром подразненого товстого кишечника, виразкова хвороба), циркуляторна дистонія, кардіалгії тощо. З іншого боку, анальгетичний ефект, як такий не притаманний ноотропам у цілому. Тому, при вищезазначених захворюваннях, ноотропні засоби застосовуються, переважно, у вигляді супутньої, "фонові" терапії, з метою покращення вищих психічних функцій, що, безумовно, порушуються, особливо при сильному довготривалому больовому синдромі. Таким чином, наразі сфера застосування ноотропів є відокремленою від проблеми анальгезії, як такої, і в клінічній практиці поняття "ноотропи" та "знеболювання" у свідомості лікаря практично не перетинаються.

У той самий час, існує ноотропний засіб з вираженим власне анальгетичним потенціалом, що сполучений з вельми нестандартним комплексним нейротропним механізмом дії і оригінальними клініко-фармакологічними ефектами. Мова йде про препарат Ноофен.

Ноофен являє собою досить специфічний ноотропний засіб, багато в чому унікальний з погляду як фармакології, так і клініки. Його механізм дії та практичному застосуванню присвячено низку узагальнюючих публікацій [1, 2, 7, 12]. У цьому відношенні не є виключенням і його анальгетичний ефект, механізми реалізації якого ще далекі від свого остаточного прояснення і потребують поглибленого аналізу. Але спочатку має сенс коротко зупинитися на шляхах проведення больових імпульсів і процесі формування відчуття болю.

Больові відчуття виникають у шкірі, більш глибоких тканинах та внутрішніх органах, і сприймаються ноцицепторами, що розташовані по всьому тілу, за виключенням головного мозку [6, 19]. Більшість первинних больових аферентів досягає спинного мозку через спинномозкові нерви, або входять у довгастий мозок у складі трійчастого нерву. Далі больові імпульси проходять через стовбур мозку, мигдалину, гіпоталамус, таламус до кори, зокрема до таких її ділянок, як інсула, передня поясна звивина та первинна і вторинна соматосенсорні області, де й

завершується багатокomпонентний шлях сприйняття больових імпульсів [5, 6, 16].

Переважає більшість структур мозку, що беруть участь у формуванні больової чутливості, взаємопов'язані та взаємодіють у складних мережах нейрональних зв'язків, що опосередковані певними нейромедіаторними системами. Так, відома роль у проведенні больових імпульсів збуджувальних амінокислот (глутамат, аспартат), субстанції P, нейропептиду Y, соматостатину тощо. В той самий час, природну антиноцицептивну систему, функція якої спрямована на гальмування цих імпульсів, формують такі медіатори і модулятори, як ендogenous опіати, ГАМК, катехоламіни, серотонін тощо [6, 18].

Таким чином, система проведення больових імпульсів є складною взаємозбалансованою системою, в якій зміни активності того або іншого нейромедіатора можуть істотно впливати на весь цілісний механізм її функціонування, посилюючи або послаблюючи відчуття болю.

Анальгетичний ефект Ноофену досліджується порівняно недавно, але вже отримано переконливі докази зменшення болю при вертеброгенному больовому синдромі, внаслідок остеохондрозу хребта, тобто при одній з найпоширеніших локалізацій болю, при застосуванні даного препарату [9, 11]. Крім того, в експерименті було виявлено анальгетичну дію Ноофену на різних моделях гострого та хронічного болю [7]. Таким чином, Ноофен наразі є єдиним ноотропним засобом з доведеним в експерименті та клініці анальгетичним ефектом. Але механізми його дії й досі ще не стали предметом обговорення. Спробуємо висловити певні припущення з цього приводу, спираючись на наявні дані щодо механізмів дії цього засобу.

На наш погляд, треба підкреслити ймовірність принципового трикомпонентного анальгетичного ефекту Ноофену, а саме:

- 1) суто анальгетичний, тобто вплив на нейромедіаторні процеси, задіяні в проведенні больових імпульсів;
- 2) транквілізуючий, спрямований на гальмування психічного компоненту відчуття болю;
- 3) вегетостабілізуючий, спрямований на гальмування больових відчуттів, внаслідок вегетативного дисбалансу і порушень функцій внутрішніх органів.

Суто анальгетичний ефект Ноофену може реалізуватися кількома шляхами:

а) активація ГАМК-ергічних гальмівних механізмів.

Як відомо, дія на ГАМК-ергічні процеси є основним у фармакологічному спектрі Ноофену. У той самий час відомо, що ГАМК-ергічні інтернейрони виконують модулюючу функцію щодо проведення больового імпульсу в спинному мозку і, таким чином, є ланкою природної антиноцицептивної системи [6, 18], яку, вочевидь, активує Ноофен. Крім того, ГАМК-ергічна система відіграє важливу роль у регуляції активності структур таламусу своєрідного

підкоркового "колектора" больових відчуттів (спино-таламічні провідникові шляхи).

б) вплив на ендogenous опіатні механізми.

Відомо, що опіатні рецептори, які забезпечують діяльність антиноцицептивної системи в підкоркових ядрах, значною мірою сполучені анатомічно і функціонально з ГАМК-ергічними нейронами [17] і, відповідно, активність ендogenous опіатів значною мірою залежить від рівня активності ГАМК-ергічних процесів. ГАМК безпосередньо стимулює вивільнення метенкефалінів та їх біосинтез, а агоністи ГАМК, загалом, стимулюють анальгетичні ефекти екзогенне введення опіатів [3]. Нарешті, відомо, що Ноофен є речовиною з хімічної точки зору похідним бета-фенілетиламіну одного з нейроактивних моноамінів, який через модуляторні механізми активує дофамінергічну нейромедіацію в різних структурах мозку [14]. У свою чергу, дофамін є добре відомим агоністом ендogenous опіатів, що сприяє накопиченню останніх у базальних гангліях [3,17].

Таким чином, Ноофен, ймовірно, впливає на активність природної антиноцицептивної системи двома шляхами: через активацію ГАМК і через активацію дофамінергічних процесів. Треба підкреслити, що подібна інтегральна дія на нейромедіаторні процеси не властива іншим ноотропним засобам, що, вочевидь, і обумовлює відсутність у них анальгетичного ефекту.

Транквілізуюча дія Ноофену може бути важливим чинником стимуляції гальмівних процесів у корі і, відповідно, зменшення відчуття напруги, тривоги, страху [4, 13], що самі по собі посилюють сприйняття відчуття болю і його негативну афектацію. Крім того, дуже актуальною нині нозологією є хронічні психогенні больові синдроми, при яких больові відчуття не є наслідком ураження або ушкодження органів чи тканин, а являють собою "психічний фантом", внаслідок порушення взаємозв'язку між корковими та підкорковими центрами. В усіх цих випадках комплексна стабілізуюча дія Ноофену на баланс нейромедіаторних систем (ГАМК, дофамін, серотонінергічна) чинить опосередкований, але вельми значущий, з клінічної точки зору, психогенний а також на відомих механізмах його анальгетичний ефект.

Нарешті, наявність у Ноофену через які опосередковано проведення своєрідного, не притаманного загалом больових імпульсів і формування відчуття ані для ноотропів, ані для транквілізаторів болю. Разом з тим, далеко не всі вегетостабілізуючого ефекту, може механізми дії Ноофену на ЦНС є сприятливі покращанню функціональної достатньо вивченими, так само як і активності внутрішніх органів, зокрема, серцевосудинної системи, і зменшенню проявів головного болю судинного генезу, або кардіалгій на ґрунті нейроциркуляторної дистонії тощо [1, 7, 8].

Таким чином, запропоновані шляхи реалізації анальгетичної дії препарату ґрунтуються на своєрідності спектру його клінікофармакологічної дії,

а також на відомих механізмах його впливу на нейромедіаторні системи, через які опосередковано проведення больових імпульсів і формування відчуття болю. Разом з тим, далеко не всі механізми дії Ноофену на ЦНС є достатньо вивченими, так само як і можливості його клінічного застосування. Во-

чевидь, подальшого дослідження потребують і особливості впливу Ноофену на різні ланки природних ноцицептивної та антиноцицептивної систем, і його анальгетичні ефекти при різних формах патології, що супроводжуються хронічними больовими синдромами.

1. Бурчинський С.Г.//Ліки. – 2002. – №12. – С. 5560.
2. Бурчинський С.Г.//Ліки. – 2004, – №34. – С. 712.
3. Громов Л.А. Нейропептиды. – К.: Здоров'я, – 1992. – 246 с.
4. Громов Л.О.// Вісник фармакол. та фармацевції, – 2001. – №11. – С. 25.
5. Лиманский Ю.П., Лиманская Л.И.//Журн. практ. лікаря. – 2001. – №2. – С. 3739.
6. Лиманский Ю.П., Лиманская Л.И.//Журн. практ. лікаря. – 2005. – №2. – С. 1823.
7. Мехилане Л.С., Ряго Л.К., Алликметс Л.Х. Фармакология и клиника фенибуты. – Тарту: ТГУ, – 1990. – 148 с.
8. Несукай Е.Г., Несукай В.Г.//Укр. кардіол. журн. – 2000. – №12. – С. 16.
9. Нечипуренко Н.И., Дудина Т.В., Елкина А.И., Елкин Ю.Б.//Вопр. мед. хим. – 2000. – №1. – С. 4347.
10. Павленко С.С.//Неврол. журн. – 1999. – №1. – С. 4146.
11. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Дудко О.Т., Григор'єва Н.Б.//Пробл. остеол. – 2003. – №4. – С. 410.
12. Свиницкий А.С., Воронков Е.Г. Новая группа психотропных средств транквилизаторы с ноотропным компонентом, их место в повседневной врачебной практике. – К., – 2001. – 8 с.
13. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Яновский С.С.//Укр. вісн. психоневрол. – 2004. – №1. – С. 156-159.
14. Хаунина Р.А., Лапин И.П.//Журн. невропатол. психиат. – 1989. – №4. – С. 142151
15. Brattberg G., Parker M.G., Thorslund M.//Pain. – 1996. – V.68. – P. 215-222.
16. Dubuisson D.//Principles and Practice of Pain Management. Washington, – 1993. – P. – 1325.
17. Everglydes P.A.//N. Am. J. Clin. Physiol. – 2000. – V.6. – P. 134-150.
18. Fields H.L., Basbaum A.I.//Textbook of Pain. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, – 1994. – P. 243-257.
19. Riedel W., Neeck G.//Z. Rheumatol. – 2001. – V.60. – P. 404-415.
20. Von Korff M., Dworkin S.F., Le Resche L., Kruger A.//Pain. – 1988. – V.32. – P. 173-183.

Ю.И. Монастырский, В.К. Серкова, Н.В. Кузьмина, Ю.В. Домбровская

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «НООФЕНА» В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ

Ключевые слова: нейроциркуляторная дистония, лечение, «Ноофен».

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения факт единства психических и соматических расстройств у кардиологических больных. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются патологией, при которой психосоматические сдвиги наиболее сложны и многообразны, что требует учета не только соматических, но и психических симптомов на этапе как диагностики, так и патогенетической терапии (8).

Наиболее ярко психоэмоциональные расстройства проявляются при нейроциркуляторной дистонии (НЦД), которая представляет собой не только психоневрологическую, но и кардиологическую проблему (3, 5). Это обосновывает целесообразность широкого применения в терапии НЦД препаратов, оказывающих вегетотропное действие.

Препараты, оказывающие седативный эффект, включают в себя соединения, имеющие различную химическую структуру и отличающиеся друг от друга особенностями фармакокинетики, а также некоторыми специфическими свойствами. Практически все они могут быть использованы в комплексном лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако при длительном применении возможны сонливость, мышечная слабость, нарушения координации и концентрации внимания [1, 4]. Все это сказывается на трудоспособности больных. Поэтому для амбулаторного лечения лиц, работа которых требует быстрой психической реакции, больше подходят препараты, не нарушающие трудоспособность, в связи с чем могут быть назначены в любое время суток (8). Одним из них является «Ноофен».

По химической структуре «Ноофен» следует рассматривать как фенильное производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), а также как производное фенилэтиламина. Он обладает уникальным и клинически ценным сочетанием ноотропных и транквилизирующих свойств, которые обусловлены его влиянием на ГАМК-Б рецепторы. Кроме этого, «Ноофен» имеет антигипоксическое действие, благодаря способности увеличивать усвояемость глюкозы клетками различных отделов мозга (6).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 58 больных НЦД по гипертоническому типу легкой и средней степени тяжести. В основную группу вошли 36 человек, в контроль-

ную — 22. Больные основной группы принимали «Ноофен» в дозе 250 мг 3 раза в сутки в сочетании с небольшими дозами β -адреноблокаторов (метопролол или атенолол по 12,5—25 мг 2 раза/сут) и физиотерапевтическими процедурами в виде низкоэнергетической лазеротерапии или магнитотерапии. Больные контрольной группы принимали фитопрепараты седативного действия («Ново-Пассит», «Санасон», «Персен» и др.) в сочетании с β -адреноблокаторами в дозах, аналогичных основной группе, и вышеуказанными физиотерапевтическими методами лечения. Курс лечения как в основной, так и в контрольной группах составил 3 нед.

Клиническая эффективность «Ноофена» оценена в соответствии с протоколом, в котором отражалась динамика клинических симптомов, данных спектральных характеристик variability ритма сердца, артериального давления, а также показатели центральной гемодинамики.

Спектральный анализ variability ритма сердца (BPC) проводили по следующим показателям: LF (Low Frequency) — мощность спектра в диапазоне низких частот (0,05—0,15 Гц); HF (High Frequency) — мощность спектра в диапазоне высоких частот (0,16—0,4 Гц); LF/HF — соотношение низко- и высокочастотных компонентов спектра [9]. Исследование проводили с помощью короткоинтервальной методики. Регистрировали показатели до и во время ортостатической пробы [7]. Полученная информация обработана с помощью специальной компьютерной программы (фирмы «Сольвейг», Киев).

Центральную гемодинамику оценивали эхокардиографическим методом на ультразвуковом аппарате Sim-7000 (Biomedica). В M-режиме определяли конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка. Рассчитывали объемы левого желудочка в конце систолы и диастолы (КСО и КДО, см³) по формуле Teisholtz. Определяли ударный (УО, мл) и минутный (МО, л/мин) объемы, а также фракцию выброса (ФВ, %).

Артериальное давление измеряли по методу Короткова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке представлена динамика основных нейровегетативных и психопатологических симптомов в основной и контрольной группах больных НЦД по гипертоническому типу до и после курса лечения.

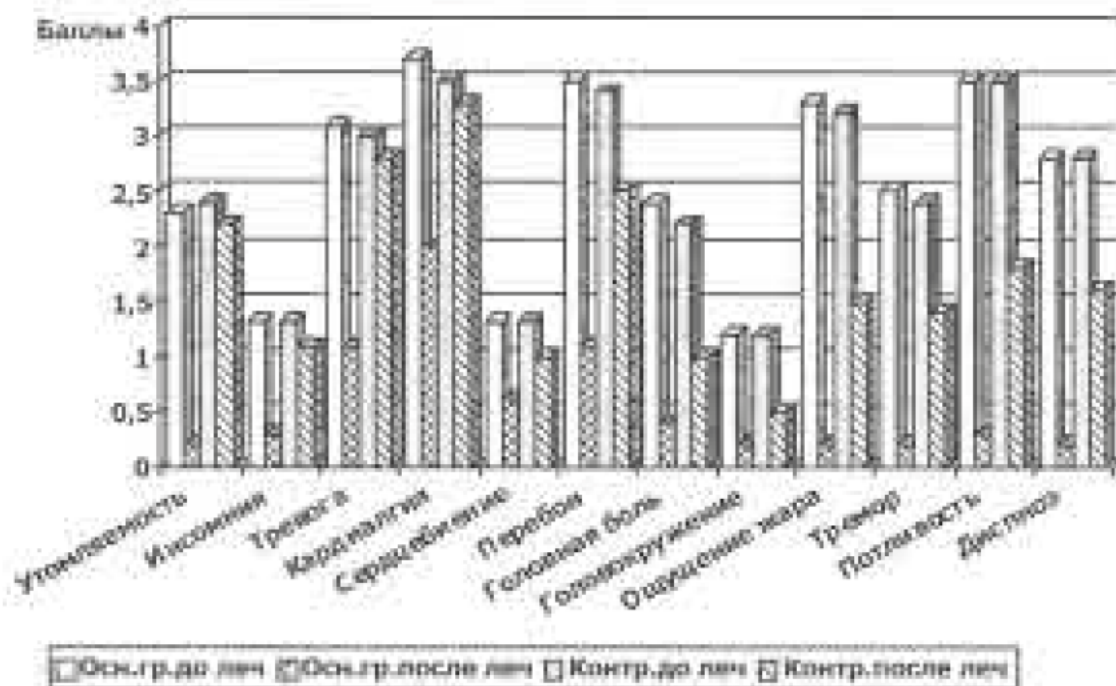


Рис. 1. Динамика основных вегетативных показателей у больных НЦД в процессе лечения

У пациентов, принимавших «Ноофен», по сравнению с лицами контрольной группы отмечалась более выраженная положительная динамика субъективных симптомов. В частности, почти полностью исчезли ощущения жара, тремор, повышенная потливость и утомляемость. Значительно уменьшились чувство тревоги, дыхательные расстройства.

До лечения в основной группе больных выявлены неоднородные изменения частотных показателей variability ритма сердца, которые наиболее ярко проявлялись при проведении ортостатической пробы. У 27 из 36 обследованных (75%) в горизонтальном положении отмечалось отчетливое увеличение мощности и снижение мощности НБ. Это сопровождалось значительным снижением соотношения LF/HF. У 9 пациентов (25%) указанные величины приближались к норме.

По результатам ортостатической пробы все больные были разделены на две подгруппы. В первой подгруппе, включающей 22 больных (61%), отмечалось резкое снижение мощности LF увеличение мощности HF, рост отношения LF/HF. Во второй подгруппе — 14 человек (39%), была выяв-

лена выраженная обратная динамика частотных показателей ВРС (табл. 1).

Выявленные изменения частотного спектра ВРС свидетельствовали о том, что для большинства больных НЦД наряду с симпатикотонией в состоянии покоя при проведении ортостатической пробы характерна избыточная реакция, как парасимпатического, так и симпатического звеньев вегетативной нервной системы.

Аналогичные данные частотных характеристик ВРС наблюдались в контрольной группе больных НЦД до лечения (табл. 2).

Исследование частотных показателей ВРС, проведенное после курса лечения, выявило увеличение их однородности, в большей степени проявляющееся в основной группе. Это выражалось снижением у большинства обследованных больных мощности LF увеличением мощности HF и снижением соотношения LF/HF. Более выраженная динамика этих показателей отмечалась при проведении ортостатической пробы. В первой подгруппе больных (22 человека) отмечалось увеличение мощности LF, снижение мощности HF и увеличение со-

Таблица 1

Частотные показатели ВРС у больных основной группы с НЦД до лечения

Показатель	Норма	Горизонтальное положение (n = 36)	Ортостатическая проба (n = 22)	Ортостатическая проба (n = 14)
LF, мс ²	1014 ± 31,6	1348 ± 49,5 P ₁ < 0,01	362 ± 54,4 P ₂ < 0,001	1968 ± 126,8 P ₂ < 0,001
HF, мс ²	849 ± 26,8	627 ± 56,5 P ₁ < 0,01	1396 ± 87,4 P ₂ < 0,001	254 ± 31,8 P ₂ < 0,001
LF/HF	1,5 ± 0,3	2,2 ± 0,4 P ₁ < 0,05	0,29 ± 0,08 P ₂ < 0,001	7,8 ± 1,2 P ₂ < 0,001

Примечание. P₁ — по сравнению с нормой, P₂ — по сравнению с горизонтальным положением.

Таблица 2

Частотные показатели ВРС у больных контрольной группы с НЦД до лечения

Показатель	Норма	Горизонтальное положение (n = 36)	Ортостатическая проба (n = 12)	Ортостатическая проба (n=10)
LF, мс ²	1014 ± 31,6	1359 ± 49,5 P ₁ < 0,01	332 ± 34,3 P ₂ < 0,001	2368 ± 106,0 P ₂ < 0,001
HF, мс ²	849 ± 26,8	657 ± 43,5 P ₁ < 0,01	1306 ± 75,4 P ₂ < 0,001	224 ± 21,8 P ₂ < 0,001
LF/HF	1,5 ± 0,3	2,3 ± 0,5 P ₁ < 0,05	0,39 ± 0,1 P ₂ < 0,001	8,8 ± 1,3 P ₂ < 0,001

Примечание. P₁ — по сравнению с нормой, P₂ — по сравнению с горизонтальным положением.

Таблица 3

Частотные показатели ВРС у больных основной группы с НЦД после лечения

Показатель	Норма	Горизонтальное положение (n = 36)	Ортостатическая проба (n = 22)	Ортостатическая проба (n = 14)
LF, мс ²	1014 ± 31,6	1150 ± 52,5 P ₁ > 0,05	986 ± 81,4 P ₂ > 0,05	1240 ± 112,8 P ₂ > 0,05
HF, мс ²	849 ± 26,8	793 ± 39,3 P ₁ > 0,05	830 ± 76,7 P ₂ > 0,05	798 ± 86,9 P ₂ > 0,05
LF/HF	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,4 P ₁ > 0,05	1,2 ± 0,3 P ₂ > 0,05	1,9 ± 0,4 P ₂ > 0,05

Примечание. P₁ — по сравнению с нормой, P₂ — по сравнению с горизонтальным положением.

Таблица 4

Частотные показатели ВРС у больных контрольной группы с НЦД после лечения

Показатель	Норма	Горизонтальное положение (n = 36)	Ортостатическая проба (n = 12)	Ортостатическая проба (n=10)
LF, мс ²	1014 ± 31,6	1210 ± 52,5 P ₁ < 0,05	786 ± 62,4 P ₂ < 0,01	1575 ± 82,8 P ₂ < 0,05
HF, мс ²	849 ± 26,8	760 ± 44,3 P ₁ < 0,05	1050 ± 84,7 P ₂ < 0,01	548 ± 46,9 P ₂ < 0,05
LF/HF	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,4 P ₁ > 0,05	0,8 ± 0,2 P ₂ > 0,05	2,9 ± 0,25 P ₂ < 0,05

Примечание. P₁ — по сравнению с нормой, P₂ — по сравнению с горизонтальным положением.

отношения LF/HF. Во второй подгруппе (14 человек) была противоположная динамика — снижение мощности LF, увеличение мощности HF и снижение соотношения LF/HF (табл. 3).

В контрольной группе также в процессе исследования выделяли две подгруппы, в которых наблюдалась аналогичная динамика, но выраженная в меньшей степени (табл. 4).

Таким образом, в результате лечения в основной группе больных НЦД в значительно большей степени, чем в контрольной группе, наблюдалась нормализация вегетативной регуляции, проявляющейся снижением симпатикотонии в горизонтальном положении и уменьшением реакции как симпатического, так и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы в ответ на ортостатическую пробу.

В основной группе больных после курса лечения отмечалось несколько большее, хотя и статистически недостоверное по сравнению с группой контроля снижение систолического и диастолического артериального давления. Такой дополнительный вклад «Ноофена» в антигипертензивный эффект

радреноблокаторов при НЦД, по-видимому, обусловлен его положительным влиянием на центральные механизмы регуляции артериального давления. Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики была практически одинакова. Это свидетельствует о том, что «Ноофен» не влияет на сократительную функцию левого желудочка.

ВЫВОДЫ

В результате комплексной терапии НЦД, включающей «Ноофен», отмечено выраженное улучшение субъективного состояния больных, проявляющееся значительным уменьшением нейровегетативных и психопатологических симптомов заболевания.

Под влиянием терапии «Ноофеном» у больных НЦД наблюдается нормализация частотных показателей ВРС, отражающих состояние вегетативной регуляции.

«Ноофен» умеренно потенцирует антигипертензивный эффект (β-адреноблокаторов при НЦД по гипертоническому типу и не оказывает влияния на внутрисердечную гемодинамику.

1. Адаменко Р.Я. Лечение неврозоподобных состояний // Журн. практ. лікаря. — 2000. — № 2. — С. 26—29.
 2. Березный Е.Л., Рубин А.Н. Практическая кардиоритмография. — СПб: Нео, 1997. — 189 с.
 3. Veim A.M., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Заболевания вегетативной нервной системы. — м.г 1991. — С. 662.
 4. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А. Неврозы (клинико-патогенетические аспекты, диагностика и профилактика).— М, 1995.— С. 231.
 5. Вейн А.М., Яковлев Н.А., Каримов Т.К., Слюсарь Т.А. Лечение вегетативной дистонии. Традиционные и нетрадиционные подходы.— М., 1993.— С. 237.
 6. Громов Л. Фармакологічний профіль дії ГАМК-ергічних препаратів в ряді психотропних засобів // Вісн. фармакол. та фармац.— 2000.— № 11.— С. 34—37.
 7. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода.— Иваново, 2000.— С. 200.
 8. Несукай Е.Г., Несукай В.Г. Применение транквилизаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Укр. кардіол. журн.— 2000.— № 1—2.— С. 24—28.
 9. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J.— 1996.— N4.— P. 354—381.
-

*Ю.І. Монастирський, В.К. Серкова,
Н.В. Кузьміна, Ю.В. Домбровська*
**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ «НООФЕНУ»
В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА
НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНУ ДИСТОНІЮ**

В наш час не викликає сумнівів факт спорідненості психічних і соматичних розладів у кардіологічних хворих. В результаті комплексної терапії хворих на нейроциркуляторну дистонію, що включає в себе «Ноофен», відзначено виражене суб'єктивне поліпшення стану пацієнтів зі значним зменшенням нейровегетативних і психопатологічних симптомів захворювання. При прийомі «Ноофену» відбувалася нормалізація показників варіабельності ритму серця.

*Yu.I. Monastyrskiy, V.K. Serkova,
N.V. Kuzminova, Yu.V. Dombrovs'ka*
**THE EXPERIENCE OF NOOFEN USE
IN THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH NEUROCIRCULATORY ASTHENIA**

Today the fact of cognation of psychical and somatic disorders in cardiologic patients does not cause doubts. Complex therapy of patients with neurocirculatory asthenia including Noofen resulted in the significant and marked improvement of the subjective state of patients as well as in the decrease of neuro-vegetative and psychopathologic symptoms of the disease. Noofen administration associated with the normalization of the heart rate variability.

Поворознюк В.В., Орлик Т.В.

ВПЛИВ НООФЕНУ НА ВЕРТЕБРАЛЬНИЙ БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

У реакцію організму на біль, як і на будь-які інші стресорні подразники, включаються вісцеральні та соматичні афферентні системи. Складні взаємовідносини гормонального та нейромедіаторного балансу з ендогенними опіатами, що є основою формування адаптаційно-приспосувальних процесів при хронічному больовому синдромі (ХБС), можуть слугувати ключовим ланцюгом патогенезу ряду захворювань [1]. Широкий спектр показів до клінічного застосування, низька токсичність та відсутність негативних побічних ефектів сприяють використанню ноотропних засобів у спеціальних областях медицини. В експериментах доведено, що в умовах «больового» стресу захисна антистресорна дія цих препаратів реалізується за рахунок анальгезуючого та транквілізуючого ефектів [4]. У проведених дослідженнях на мишах було встановлено, що ноотропні препарати підвищують поріг больової чутливості. Комбінація антигіпоксичної та ерготропної дії з нейро-та психотропними ефектами значно поширює область застосування ноотропних засобів [2, 3]. Виходячи з уявлень про провідну роль центральної нервової системи в регуляції адаптивної діяльності та враховуючи специфічні фармакологічні властивості ноотропних препаратів, можна припустити, що застосування гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти в клінічних ситуаціях, де поєднуються больовий синдром та психовегетативні розлади, виправдано.

У попередніх дослідженнях було показано, що застосування гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофену) в дозі 500 мг на добу в комплексному лікуванні остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта є ефективним у жінок у постменопаузальному періоді із клімактеричними розладами. Препарат Ноофен вірогідно знижував вираженість та інтенсивність вертебрального больового синдрому, полегшував перебіг постменопаузального періоду [5].

Мета дослідження: вивчити дозозалежний ефект гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (ноофену) в комплексному лікуванні вертебрального больового синдрому в жінок у постменопаузальному періоді з остеохондрозом шийного й грудного відділів хребта.

Об'єкт дослідження: у дослідженні брали участь 75 жінок у віці 45-65 років із клінічними проявами остеохондрозу шийного й грудного відділів хребта, що були відібрані згідно критеріїв включення/виключення.

Критеріями включення слугували наявність клінічних проявів остеохондрозу шийного й грудного відділів хребта (цервікалія, дорсалгія, цервікокраніалгія, синдром хребетної артерії, вегетативний і вегето-вісцеральний синдроми), природна або хірургічна менопауза із тривалістю постменопаузального періоду від 1 до 10 років, вираженість клімактеричного синдрому понад 15 балів за індексом Купермана. У дослідження не включалися пацієнтки з наявністю тяжких захворювань серцево-судинної, ендокринної систем, печінки, нирок, ЦНС, онкологічними захворюваннями, гіпертонічною хворобою III ступеня, а також пацієнтки, що з тих чи інших причин приймали вегетотропні, психотропні, ноотропні препарати або ЗГТ протягом останнього місяця до включення в дослідження та вазоактивні й нейрометаболічні препарати одночасно з досліджуванним.

Усі пацієнтки були розподілені на дві групи – основну та контрольну. Основна група включала дві підгрупи жінок, що приймали ноофен у дозі 750 та 500 мг на добу.

Основна група:

I підгрупа – 25 жінок, що приймали ноофен по 1 таблетці 3 рази на день (750 мг) протягом 30 днів;

II підгрупа – 25 жінок, що приймали ноофен по 1 таблетці 2 рази на день (500 мг) протягом 30 днів;

K – контрольна група – 25 жінок, що приймали плацебо по 1 таблетці 2 рази на день протягом 30 днів.

Методи дослідження. Загально-клінічне та ортопедичне дослідження проводилися з метою визначення основного діагнозу та виключення супутньої патології.

Показники вираженості больового синдрому вивчали методом анкетування з використанням Мак-Гілівської анкети болю (де розраховували індекс дескрипторів, тобто загальну кількість обраних пацієнтом слів-дескрипторів, та індекс рангів – суму рангів, наданих кожному з обраних дескрипторів [5]), комбінованої з вербально-аналоговою шкалою (де на 10-сантиметровій аналоговій шкалі пацієнтки відзначали рівень інтенсивності болю окремо для шийного, грудного відділів хребта й головного болю). Контроль ефективності лікування здійснювався за результатами аналізу динаміки вираженості головного болю, больового синдрому в шийному й грудному відділах хребта.

Оцінка якості життя проводилась за шкалою EuroQoL-5D, що має дві підшкали: I підгрупа – включала питання, що характеризують вплив хво-

роби на повсякденну активність пацієнта (загальний стан здоров'я); II підгрупа – фіксувала зміну стану здоров'я під впливом лікування [5].

Визначення біологічного віку (самооцінки здоров'я) проводили за амбулаторною методикою Войтенка [3].

Індекс Кердо – співвідношення діастолічного тиску та числа серцевих скорочень за хвилину – визначали за формулою:

$$IK=(1-d/p)100,$$

де d – діастолічний тиск, мм рт ст;

p – число серцевих скорочень за хвилину [6].

Обстеження проводилися до початку лікування, через два тижні та наприкінці лікування. Статистична обробка даних проводилася із використанням програм Exell та Statistika 6,0, ефекти лікування порівнювалися в основній та контрольній групі.

Результати та обговорення. Діагноз остеохондрозу хребта встановлювали на підставі скарг пацієнтів, даних клінічного обстеження й рентгенографії шийного та грудного відділів хребта. Початковий суб'єктивний стан обстежених характеризувався наявністю скарг на біль у різних відділах хребта, обмеження рухливості в них, головний біль. Типовими скаргами хворих були болі в шийному та грудному відділах хребта, що посилювалися при рухах і фізичних навантаженнях, часті головні болі. Посилення вертебрально-больового синдрому відзначалося наприкінці дня, а також після фізичного навантаження. В усіх хворих основної та контрольної груп при нейроортопедичному обстеженні були виявлені болючість у паравертебральних точках.

Групи були стандартизовані за віком, часом настання менопаузи, тривалістю постменопаузального періоду (табл.1). За основними антропометричними характеристиками (зріст, маса тіла, індекс маси тіла) пацієнтки різних підгруп не відрізнялися між собою.

За результатами первинного обстеження встановлено, що вираженість вертебрального больового синдрому в жінок між підгрупами дещо відрізнялася, так у підгрупі, що приймала Ноофен по 750 мг на добу, встановлено дещо вищі показники загального числа дескрипторів та рангів, а також індексу болю як у шийному, так і в грудному відділах хребта в порівнянні з жінками, що приймали Ноофен у дозі 500 мг на добу, та контрольною групою. Однак ці розходження між групами були не достовірними.

У процесі лікування спостерігалось зменшення вираженості вертебрального больового синдрому як у шийному, так і в грудному відділах хребта в усіх досліджуваних групах. При порівнянні результатів лікування між підгрупами виявлено, що основні складові больового синдрому в шийному відділі хребта (табл. 2) вірогідно зменшуються до завершення повного курсу лікування в усіх підгрупах. Однак, жінки приймали Ноофен на тлі комплексного стаціонарного лікування, тому ефект зменшення вираженості больового синдрому в контрольній групі можна розцінювати як загальнолікувальний ефект. В основній підгрупі спостерігалось достовірне зменшення індексу болю вже в процесі лікування (через 2 тижні). У I підгрупі через два тижні зафіксовано достовірне зменшення й складових больового синдрому (дескрипторів і рангів) на відміну від II підгрупи, де достовірний ефект відзначений після завершення повного курсу лікування.

У грудному відділі хребта під впливом комплексного лікування із застосуванням Ноофену вірогідно зменшилася вираженість вертебрального больового синдрому за дескрипторами й рангами в усіх досліджуваних групах. Однак у I підгрупі достовірні зміни основних складових больового синдрому спостерігалися вже через два тижні від початку лікування, в той час як у II підгрупі – тільки після завершення повного курсу лікування. У контрольній групі спостерігалось достовірне зменшення дескрипторів і рангів після завершення по-

Таблиця 1. Клінічна характеристика груп жінок, які приймали Ноофен

Показник	Основна група		Контрольна група
	I	II	
Вік, роки	54,0 ± 1,9	56,8 ± 1,6	56,1 ± 1,9
Вік менопаузи, роки	49,8 ± 1,2	45,2 ± 4,2	49,7 ± 1,0
Тривалість ГМП, роки	5,8 ± 1,5	9,7 ± 3,9	6,9 ± 1,3
Ріст, см	160,3 ± 1,8	161,8 ± 1,3	161,2 ± 1,7
Маса, кг	71,8 ± 3,4	71,2 ± 2,0	74,8 ± 2,8
ІМТ, у.о.	28,0 ± 1,4	27,3 ± 0,7	28,5 ± 1,1

Примітка: ГМП – постменопаузальний період; ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 2. Динаміка вираженості больового синдрому в шийному відділі хребта під впливом комплексного лікування із застосуванням Ноофену

Показник	Групи	До лікування	Через 2 тижні	Після лікування
Дескриптори	I	9,5 ± 1,5	6,9 ± 1,3*	3,5 ± 0,9**
	II	5,9 ± 0,9	5,8 ± 1,2	4,8 ± 0,9*
	K	7,8 ± 1,3	6,8 ± 1,1	5,7 ± 1,2*
Ранги	I	13,2 ± 2,7	9,4 ± 1,7*	7,1 ± 1,7**
	II	10,2 ± 1,3	9,1 ± 1,7	6,9 ± 1,3*
	K	10,1 ± 3,8	11,2 ± 2,5	7,0 ± 1,4*
Індекс болю	I	4,5 ± 0,4	2,9 ± 0,5*	1,5 ± 0,5**
	II	4,6 ± 0,6	3,9 ± 0,5*	3,0 ± 0,6*
	K	4,5 ± 0,6	3,9 ± 0,9	2,7 ± 1,2*

Примітка. Вірогідність зміни показників під впливом лікування: * – p<0,05, ** – p<0,001

Таблиця 3. Динаміка вираженості больового синдрому в грудному відділі хребта під впливом комплексного лікування із застосуванням Ноофену

Показник	Групи	До лікування	Через 2 тижні	Після лікування
Дескриптори	I	6,8 ± 1,4	5,1 ± 1,1 [*]	4,2 ± 1,2 ^{**}
	II	5,8 ± 0,8	4,5 ± 0,9	3,4 ± 0,8 [*]
	K	8,3 ± 1,6	7,5 ± 1,4	5,8 ± 0,9 [*]
Ранги	I	14,0 ± 3,4	9,1 ± 3,2 [*]	6,5 ± 2,1 ^{**}
	II	11,2 ± 1,6	7,4 ± 1,7	5,6 ± 1,3 [*]
	K	16,1 ± 2,9	14,0 ± 3,1	7,3 ± 2,2 [*]
Індекс болю	I	5,2 ± 0,4	3,3 ± 0,4 [*]	2,5 ± 0,4 ^{**}
	II	4,5 ± 0,7	3,2 ± 0,6	2,5 ± 0,6 [*]
	K	3,8 ± 0,6	3,1 ± 0,5	2,7 ± 0,4

Примітка. Вірогідність зміни показників під впливом лікування: * – p<0,05, ** – p<0,001

Таблиця 4. Динаміка вираженості головного болю під впливом комплексного лікування із застосуванням Ноофену

Показник	Групи	До лікування	Через 2 тижні	Після лікування
Дескриптори	I	11,0 ± 1,5	6,4 ± 0,8 [*]	4,8 ± 0,8 ^{**}
	II	6,5 ± 1,2	4,3 ± 1,0	3,9 ± 1,1 [*]
	K	8,7 ± 1,2	8,4 ± 1,1	7,5 ± 1,3
Ранги	I	23,0 ± 2,7	11,4 ± 2,2 [*]	6,2 ± 1,2 ^{**}
	II	12,2 ± 1,9	6,1 ± 1,5	6,5 ± 1,6 [*]
	K	15,1 ± 1,9	14,2 ± 1,5	12,0 ± 2,1
Індекс болю	I	5,3 ± 0,6	2,9 ± 0,5 [*]	2,7 ± 0,5 ^{**}
	II	4,4 ± 0,7	3,3 ± 0,4	2,2 ± 0,4 [*]
	K	5,2 ± 0,4	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,5

Примітка. Вірогідність зміни показників під впливом лікування: * – p<0,05, ** – p<0,001

вного курсу лікування, а індекс болю зменшився не вірогідно, що розцінено нами як вплив загального комплексного лікування (табл. 3).

Вираженість головного болю в жінок у I підгрупі була більш інтенсивна за дескрипторами та ранга-

Таблиця 5. Динаміка показників самоощінки здоров'я за амбулаторною методикою визначення біологічного віку

Групи	До лікування	Після лікування
I	19,9 ± 0,9	18,0 ± 0,8 [*]
II	16,8 ± 1,2	17,4 ± 1,4
K	20,3 ± 1,3	19,8 ± 1,5

Примітка. Вірогідність зміни показників під впливом лікування: * – p<0,05

Таблиця 6. Динаміка оцінки якості життя за шкалою EuroQol-5D (I – загальний стан здоров'я, II – зміна стану здоров'я під впливом лікування)

Групи	I		II	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I	4,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4 [*]	1,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1 ^{**}
II	4,1 ± 0,5	3,2 ± 0,6 [*]	1,6 ± 0,2	0,3 ± 0,1 [*]
K	4,7 ± 0,3	3,9 ± 0,4	1,4 ± 0,2	0,6 ± 0,2 [*]

Примітка. Вірогідність зміни показників під впливом лікування: * – p<0,05, ** – p<0,001

ми, хоча за показником індексу болю не відрізнялася від контрольної групи та II підгрупи, що свідчить про інтенсивніше емоційне забарвлення сприйняття болю в жінок I підгрупи. У процесі лікування в основній групі спостерігалось достовірне зменшення вираженості больового синдрому після завершенню повного курсу лікування.

У I підгрупі зменшення інтенсивності головної болю за всіма складовими больового синдрому спостерігалось вже із другого тижня лікування (табл. 4).

Наявність вертебрального больового синдрому та головних болів суттєво впливали на якість життя, повсякденну активність та життєдіяльність обстежених жінок. На початку лікування було встановлено зниження працездатності у 89,7% пацієток,

порушення сну – у 42,5%, зниження якості розумової діяльності – у 76,9%, драгівливість – у 37,8%, поганий настрої та неспокій – у 83,4%. Під впливом комплексного лікування із застосуванням Ноофену встановлено суттєве покращання загального стану пацієток та підвищення якості життя. Так, за результатами амбулаторної методики визначення біологічного віку встановлено вірогідне зниження балу самооцінки здоров'я в групах жінок, що приймали Ноофен наприкінці повного курсу лікування, що свідчить про покращання загального стану здоров'я (табл. 5).

Подібний результат був отриманий при аналізі загального стану здоров'я за шкалою EuroQol-5D (достовірне покращання в групах, що приймали Ноофен). Однак, аналіз зміни стану здоров'я під впливом комплексного лікування показав достовірне поліпшення в усіх досліджуваних групах, причому

більш виражений ефект зафіксований у I підгрупі (табл. 6). Вірогідне покращання стану здоров'я під впливом комплексного лікування в контрольній групі пояснюється ефектом стаціонарного лікування.

Вегетативний тонус забезпечує ту діяльність організму, за допомогою якої регулюється діяльність усіх органів з метою підтримки життя й врівноваження зовнішніх впливів. Симпатикотонія й парасимпатикотонія розрізняються в першу чергу через інтенсивність і напрямок обмінних процесів, основу яких складає окислювання й тісна взаємозалежна з ним кислотноружна рівновага. Зміна інтенсивності окисних процесів означає зміну потреби в кисні. Доставка кисню забезпечується системою кровообігу, що великою мірою – як взагалі, так і в окремих органах – відповідає потребам організму в кисні. Цей взаємозв'язок дозволяє за характером кровообігу зробити висновок про актуальний вегетативний тонус.

Результати аналізу вегетативного індексу Кердо показали, що до лікування в усіх досліджуваних групах переважав парасимпатичний тонус вегетативної нервової системи. Під впливом комплексного лікування з використанням Ноофену відзначено достовірне зменшення парасимпатичного тону в підгрупах I та II у порівнянні з жінками, що приймали Ноофен-плацебо. У той же час у I підгрупі спостерігалось достовірне зниження показника діастолічного АТ, що не констатовано в жінок II підгрупи та групи контролю (табл. 7).

За період комплексного лікування із застосуванням гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофену) в однієї пацієнтки було зареєстровано неадекватне підвищення артеріального тиску до високих показників (180/90 мм рт ст) протягом першого тижня лікування, що послужило причиною відміни препарату. У 3 пацієток з I підгрупи (23%) і однієї із II підгрупи (8%) відзначалася сонливість у першій половині дня на другому тижні лікування. Сонливість не була різко вираженою й самостійно проходила. Дві пацієнтки II підгрупи (8%)

Таблиця 7. Динаміка показників кровообігу й індексу Кердо

Показник	Групи	До лікування	Після лікування
АТД, мм рт. ст.	I	82,1 ± 3,3	77,5 ± 2,4
	II	75,9 ± 2,4	74,8 ± 2,0
	K	80,4 ± 1,7	78,5 ± 1,5
Тиск, мм рт. ст.	I	76,4 ± 2,0	75,5 ± 2,4
	II	70,8 ± 2,2	71,9 ± 1,9
	K	74,3 ± 1,4	73,8 ± 1,8
Індекс Кердо	I	-8,9 ± 3,3	-9,7 ± 2,5
	II	-7,7 ± 2,4	-4,9 ± 2,4
	K	-8,2 ± 1,8	-7,1 ± 3,5

і контрольної групи (7,6%) відзначали неприємні відчуття в області епігастрію через 30-40 хвилин після прийому препарату. Дискомфорт у епігастрії не супроводжувався якимись іншими явищами, був слабо виражений. За рекомендацією дослідника жінки запивали таблетки великою кількістю рідини, що призвело до купування дискомфорту в епігастрії. При аналізі переносимості гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофену) встановлено, що за частотою й спектром побічних ефектів не відрізнялися від описаних у літературі й були характерні для даної групи препаратів. Поза сумнівом, позитивною характеристикою гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофену) є низька частота побічних явищ. Результати свідчать про безпеку застосування досліджуваного препарату в жінок у постменопаузальному періоді із проявами вертебрально-больового синдрому.

Таким чином, застосування препарату Ноофен у комплексному лікуванні вертебрального больового синдрому в жінок у постменопаузальному періоді сприяє зменшенню вираженості больового синдрому в шийному та грудному відділах хребта, головного болю, покращанню розумової діяльності, працездатності, нормалізації сну та вегетативного тону, підвищенню якості життя, більш виражені у разі застосування добової дози Ноофену 750 мг. Ноофен є ефективним та безпечним препаратом у комплексному лікуванні больового синдрому у жінок в постменопаузальному періоді.

1. В.И. Ахапкина. Адаптогенное действие ноотропных лекарственных средств при экспериментальном стрессе у животных.
2. Гончаров И.Б., Ахапкина В.И. Совещание постоянно действующей рабочей группы по космической биологии и медицине. Интеркосмос, Кошице, ЧСФР, -1990. – С. 50.
3. Войтенко В.П., Токар Л.В., Полюхов А.М. Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. Ежегодник. 1984.-Киев, 1984.-С. 133 -137.
4. Нечипуренко Н.И., Дудина Т.В., Елкина А.И., Елкин Ю.Б. Патогенетическое обоснование применения ГАМК-эргических препаратов в сочетании с атропином при хроническом болевом синдроме у больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза // Вопросы медицинской химии. -2000.- №1-С.43-47.
5. В.В. Поворознюк, Т.В. Орлик, О.Т. Дудко, Н.В. Григор'сва. Лікування вертебрально-больового синдрому при остеохондрозі шийно-грудного відділу хребта в жінок з клімактеричними розладами // Проблеми остеології. – 2003. – №4. – С. 14-22.
6. I. Kerdo. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage von I.Kerdo// Actaneurovegetativa, 1966, Bd.29, 2, S. 250-268.

Поворознюк В.В., Слюсаренко О.М., Орлик Т.В.

ВПЛИВ НООФЕНУ НА КЛІМАКТЕРИЧНИЙ СИНДРОМ ТА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

На сьогоднішній день в усьому світі збільшується кількість людей літнього віку. В той же час зростає середній вік працездатного населення, який сягає 40 років. Серед 25,5 млн українських жінок понад половину (13,4 млн) складають жінки в перехідному та постменопаузальному періодах. Середня тривалість життя жінки в Україні складає приблизно 72 роки, а середній час настання менопаузи — 48 років. Таким чином, сучасна жінка третину свого життя проводить у постменопаузі — періоді, що супроводжується значним погіршенням якості життя за рахунок розвитку широкого спектра патологічних станів, характерних для цього віку (вегето-судинні, психо-невротичні, урогенітальні, серцево-судинні). Але більшість жінок у цьому віці ведуть активний спосіб життя [3].

Уже після досягнення людиною 25-річного віку починає з'являтися стомлюваність, погіршення пам'яті, зору, скорочення часу реакції, що зменшує ефективність розумової діяльності. Дослідженнями багатьох авторів встановлено, що прості психічні функції й розумова діяльність мають фазовий перебіг [1, 4]. На початку роботи показники, що характеризують увагу запам'ятовування, швидкість виконання завдань на розумову й професійну працездатність, досить стабільні, й, як правило, змінюються у бік покращання. З віком та під впливом певних фізіологічних та патологічних процесів розумова працездатність суттєво погіршується.

Існують докази, що адаптогенна дія ноотропних препаратів пов'язана з їх ноотропним ефектом та проявляється в «стрес-протекторній» (антистресорній) та «адаптогеній» дії на головний мозок [2]. Пригнічення транквілізаторами відповіді ЦНС на стрес-реакцію є класичним проявом пасивного захисту, тобто прикладом стрес-протекторної (антистресорної) дії. Збереження та відновлення під впливом ноотропних препаратів достатнього рівня мнестичних функцій головного мозку дозволяє формувати «активний захист» при стрес-дії, підвищуючи тим самим стійкість організму та його адаптаційні можливості.

Останнім часом практично не вивчалися фактори розумової працездатності (РП) в осіб старшого й літнього віку, особливо в жінок постменопаузального періоду. На сьогодні є актуальним вивчення психофізіологічних механізмів розумової діяльності жінок у постменопаузальному періоді та, від-

повідно, пошук засобів, що активізують розумову діяльність, протидіють процесам вікового згасання когнітивних функцій головного мозку та сприяють підвищенню якості життя жінок у постменопаузальному періоді.

Мета дослідження: вивчити дозозалежний ефект гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (ноофену) на прояви клімактеричного синдрому та показники розумової працездатності в жінок у постменопаузальному періоді.

Об'єкт дослідження: в дослідженні брали участь 75 жінок у віці 45-65 років із клінічними проявами остеохондрозу шийного й грудного відділів хребта та клімактеричними розладами, що були відібрані згідно критеріям включення/виключення.

Критеріями включення слугували наявність клінічних проявів остеохондрозу шийного й грудного відділів хребта, природна або хірургічна менопауза із тривалістю постменопаузального періоду від 1 до 10 років, вираженість клімактеричного синдрому понад 15 балів за індексом Купермана. У дослідження не включалися пацієнтки з наявністю тяжких захворювань серцево-судинної, ендокринної систем, печінки, нирок, ЦНС, онкологічними захворюваннями, гіпертонічною хворобою III ступеня, а також пацієнтки, що з тих чи інших причин приймали вегетотропні, психотропні, ноотропні препарати або ЗГТ протягом останнього місяця до включення в дослідження та вазоактивні й нейрометаболічні препарати одночасно з досліджуванним.

Усі пацієнтки були розподілені на дві групи — основну та контрольну. Основна група включала дві підгрупи жінок, що приймали ноофен у дозі 750 та 500 мг на добу. Основна група:

I підгрупа — 25 жінок, що приймали ноофен по 1 таблетці 3 рази на день (750 мг) протягом 30 днів;

II підгрупа — 25 жінок, що приймали ноофен по 1 таблетці 2 рази на день (500 мг) протягом 30 днів;

K — контрольна група — 25 жінок, що приймали плацебо по 1 таблетці 2 рази на день протягом 30 днів.

Методи дослідження. Загально-клінічне та ортопедичне дослідження проводилися з метою визначення основного діагнозу та виключення супутньої патології.

Вираженість клімактеричного синдрому визначали за допомогою модифікованого менопаузального індексу Купермана [3].

Психофізіологічне дослідження функцій головного мозку проводили за допомогою пакету тестів: тест на перестановку цифр, тест на пропуску цифру, тест на короткочасну пам'ять, що реалізовувались з використанням автоматизованої методики психофізіологічних досліджень [4].

Психомоторні функції головного мозку вивчалися за допомогою визначення латентного періоду простої зорово-моторної реакції (ЛППЗМР) [4]. Прості зорово-моторні реакції вивчали за допомогою хронорефлексометра, який автоматично реєструє латентний період простих зорово-моторних реакцій, їх сигмальне відхилення із серії запропонованих подразників (32 пред'явлення). Крім того, фіксували кількість перевищених значень індивідуального порогу середнього латентного періоду.

Функцію пам'яті вивчали за визначенням короткочасної пам'яті, що включала тести обсягу короткочасної зорової пам'яті та функцію сприйняття часу [4]. Обсяг короткочасної зорової пам'яті (ОКЗП) визначався за допомогою комп'ютера. На екрані дисплею дослідженому пропонувалось протягом 30 секунд запам'ятати 12 двозначних цифр від 11 до 99 та відтворити їх впродовж 60 секунд за допомогою клавіатури комп'ютера. Оцінку ОКЗП проводили за кількістю правильно відтворених цифр. Функцію сприйняття часу (ФСЧ) визначали за допомогою комп'ютерної модифікації тесту Halberg. Обстежуваному пропонували після звукового сигналу самостійно визначити час і зафіксувати його натисканням на будь-яку клавішу клавіатури комп'ютера без застосування годинника. Оцінку ФСЧ проводиться за показником помилкового відхилення відтвореного інтервалу часу (в секундах) від заданого.

Розумову працездатність вивчали за допомогою комп'ютерного комбінаторного тесту, що забезпечує [4]:

- формування дозованих за складністю й організованих у часі дискретних інформаційних потоків, складених із серії тестових задач, що подаються досліджуваному на екрані монітора;
- реєстрацію часу й правильність розв'язання кожної з тестових задач.

Тести розташовують у наступній послідовності: тест на перестановку цифр у порядку зростання, тест на перестановку цифр у порядку спадання, тест на визначення пропущеної цифри. На екрані монітора комп'ютера у випадковій послідовності виникають 4 цифри від 0 до 9. Пацієнт підраховує кількість попарних переміщень поряд розташованих цифр для впорядкування цифрового ряду в порядку зростання (перший тест) і в порядку спадання (другий тест). Темп подання цифрової інформації для всіх тестів вільний, наступне завдання з'являється після відповіді на попереднє. Тривалість виконання кожного тесту становила 3 хвилини. За результатами тестування розраховувались: середній час вирішення тестового завдання, надійність його виконання, коефіцієнт варіації

середнього часу вирішення тестового завдання та показник розумової працездатності. Оцінка розумової працездатності проводилась за спеціальною шкалою: низький рівень — < 8,0 ; середній рівень — 8,0— 10,0; високий рівень — > 10,0.

Обстеження із застосуванням психофізіологічних тестів проводили до лікування та після закінчення повного курсу лікування. Визначення ступеня вираженості клімактеричних розладів проводили до початку лікування, через два тижні та наприкінці лікування. Статистична обробка даних проводилась з використанням програм Excell та Statistika 6,0, ефекти лікування порівнювалися в основній та контрольній групі.

Результати та обговорення. Початковий стан обстежених характеризувався наявністю скарг на біль у шийному й грудному відділах хребта, обмеженням рухливості в них, головним болем. Клімактеричний синдром у обстежених жінок проявлявся як вегетосудинними (припливи жару, озноби, головний біль, запаморочення), так і психопатологічними симптомами невротичного характеру (дратівливість, підвищена стомлюваність, порушення сну, плаксивість, тривожність, емоційна лабільність) і соціально-дезадаптивними проблемами (зниження працездатності, життєвого тону, звуження кола інтересів). Більшість пацієнок турбували припливи й нічний піт, драгівливість, швидка стомлюваність, зниження пам'яті й порушення сну.

Групи були стандартизовані за віком, часом настання менопаузи, тривалістю постменопаузального періоду (табл.1). За основними антропометричними характеристиками (зріст, маса тіла, індекс маси тіла) пацієнтки різних підгруп не відрізнялися між собою.

Таблиця 1
Клінічна характеристика груп жінок, що приймали Ноофен

Показник	Основна група		Контрольна група
	I	II	
Вік, роки	54,8 ± 1,9	56,8 ± 1,6	56,1 ± 1,9
Вік менопаузи, роки	49,8 ± 1,2	45,2 ± 4,2	49,7 ± 1,6
Тривалість ПМП, роки	5,8 ± 1,5	9,7 ± 3,9	6,9 ± 1,3
Зріст, см	160,3 ± 1,8	161,8 ± 1,3	161,2 ± 1,7
Маса, кг	71,8 ± 3,4	71,2 ± 2,0	74,8 ± 2,9
ІМТ, у.о.	28,0 ± 1,4	27,3 ± 0,7	28,5 ± 1,1

Примітки: ПМП — постменопаузальний період, ІМТ — індекс маси тіла

До початку лікування в жінок основної та контрольної груп вираженість і прояви клімактеричного синдрому за модифікованим індексом Купермана вірогідно не відрізнялися. У процесі лікування гідрохлоридом γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти (Ноофеном) встановлено зменшення вираженості клімактеричних розладів у жінок основної групи. Однак, достовірне зменшення проявів клі-

мактеричного синдрому в жінок I підгрупи спостерігалось вже через два тижні лікування. На відміну від цього в II підгрупі встановлено достовірне зменшення клімактеричних проявів та покращання загального стану тільки після завершення повного курсу комплексного лікування, в той час як у контрольній групі спостерігалась тільки тенденція до зниження індексу Купермана без достовірних змін (табл. 2).

Таблиця 2
Динаміка вираженості клімактеричних розладів за модифікованим індексом Купермана

Групи	До лікування	Через 2 тижні	Після лікування
I	24,5 ± 0,9	19,4 ± 1,8*	16,7 ± 1,6**
II	22,5 ± 1,6	18,3 ± 1,5	17,6 ± 1,2*
K	22,3 ± 1,6	20,4 ± 1,6	18,5 ± 1,3

Примітка. Вірогідність зміни показників під впливом лікування: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

У результаті проведеного комплексного лікування із застосуванням Ноофену спостерігалось зменшення вираженості клімактеричних проявів, що були найбільш вираженими на початку дослідження. Так, аналіз основних симптомів клімакте-

ричного синдрому показав зниження вираженості та зменшення кількості скарг на припливи, безсоння, депресію, стомлюваність, серцебиття в жінок усіх досліджуваних груп, однак більш виражене в I підгрупі (табл. 3).

На початку лікування було встановлено, що психофізіологічні та психомоторні функції розумової діяльності обстежуваних жінок були істотно зниженими. Так, встановлено зменшення рівня розумової працездатності, уваги, короткострокової пам'яті. У результаті проведеного комплексного лікування з використанням ноофену визначено покращання розумової працездатності в усіх досліджених групах (табл. 4).

Так, за результатами W1 тесту встановлено підвищення показників до «високого» в жінок I та II підгруп, у той час як у контрольній групі таких вірогідних змін не спостерігалось. Аналіз показників W2 тесту показав, що наприкінці комплексного лікування з використанням Ноофену розумова працездатність вірогідно підвищилась у II підгрупі та контрольній групі, тоді як у I підгрупі зміни виявилися недостовірними. Слід відзначити, що в I підгрупі показники розумової працездатності підвищилися як у першому, так і в другому тесті, що свідчить про відсутність розумової втоми при виконанні цих тестів у пацієнтів II підгрупи. У паці-

Таблиця 3
Динаміка основних симптомів клімактеричного синдрому на тлі лікування Ноофеном

		Припливи		Безсоння		Нервозність		Депресія		Стомлюваність, слабкість		Серцебиття	
		до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
I	так	6	2	4	2	8	1	12	7	13	5	9	5
	%	46	15	31	15	62	8	92	54	100	39	69	39
	частково	5	5	8	8	2	8	1	5	0	7	4	6
	%	39	39	62	62	15	62	8	39	0	54	31	46
	немає	2	5	1	3	3	4	0	1	0	1	0	2
	%	15	39	8	23	23	31	0	8	0	8	0	15
II	так	3	2	5	2	5	0	8	3	11	5	4	4
	%	25	17	42	17	42	0	67	25	92	42	33	33
	частково	3	2	6	7	6	6	4	5	1	7	6	3
	%	25	17	50	58	50	50	33	42	8	58	50	25
	немає	6	8	1	3	1	6	0	4	0	0	2	5
	%	50	67	8	25	8	50	0	33	0	0	17	42
K	так	3	1	4	5	8	3	12	7	11	9	9	6
	%	23	8	31	39	62	23	92	54	84,6	69	69	46
	частково	6	6	9	7	2	9	1	5	2	3	4	5
	%	46	46	69	54	15	69	8	39	15	23	31	39
	немає	4	6	0	1	3	1	0	1	0	1	0	2
	%	31	46	0	8	23	8	0	8	0	8	0	15

Таблиця 4
Динаміка показників розумової працездатності в жінок на тлі комплексного лікування з використанням Ноофену

Показник, ум.од.	I		II		K	
	До	Після	До	Після	До	Після
W1 тест	5,3 ± 1,4	8,4 ± 1,2*	6,9 ± 0,8	13,7 ± 0,5*	8,8 ± 2,2	8,7 ± 1,6
W2 тест	8,2 ± 2,3	6,4 ± 2,8	9,07 ± 1,8	16,4 ± 1,5*	6,4 ± 0,8	11,4 ± 1,4*
W3 тест	24,5 ± 1,6	23,9 ± 2,8	28,8 ± 0,8	30,1 ± 3,5	17 ± 2,6	19,6 ± 2,1

Таблиця 5

Середній час вирішення тестового завдання (Т сер), надійність (N) розумової діяльності у вирішенні 1, 2, 3 тестів

Показник	I		II		K	
	До	Після	До	Після	До	Після
Т сер 1, мс	1392±334	921±122	958±47	626±28,1*	1324±399	977±163
Т сер 2, мс	859,1 ±64,2	608±49,2	859,1 ±64,2	608,3±49,1*	1361±116,2	830,2±68,3
Т сер 3, мс	402±35,8	431 ±47	345±13	352±47	625±106	539±68,9
N1,%	57,4±5,3	72,2±6,7*	65,7±4,9	84,7±2,9*	84±6,7	75,2±6,4
N 2, %	87,4±8,1	70,0±11,0	73,7±10,7	97,5±2,2	85,2±7,4	91,2±6,4
N 3, %	96,0±2,7	97,0±2,0	98,8±1,1	100,0±0	95,8±4,2	100,0±0,0

Примітка. * — $p < 0,05$ відмінності вірогідні по відношенню до 3 групи.

Таблиця 6

Динаміка показників обсягу уваги та коефіцієнта варіації середнього часу вирішення тестового завдання (CV) у жінок на тлі комплексного лікування з використанням Ноофену

Показник	I		II		K	
	До	Після	До	Після	До	Після
Кількість помилок						
1 тест	2,8±1,1	2,0±0,6	2,2 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,0±0,45	2,4±0,68
2 тест	1,0±0,6	2,0±0,7	1,7±0,6	0,2±0,2*	1,0±0,5	0,6±0,4
3 тест	0,8±0,6	0,4±0,2	0,25±0,2	0,0±0,0	0,6±0,6	0±0
CV						
1 тест, %	40,0±8,0	51,9±9,8	35,3± 2,9	29,8 ± 3,8*	67,3±8,1	56,4±11,6
2 тест, %	35,3±8,6	42,9±8,5	40,1±8,8	51,1±8,8	52,3±6,3	46,5±9,1
3 тест, %	28,9±6,4	45,3±6,2	37,0±4,7	45,5±4,6*	36,7±12,7	31,6±1,4

Примітка. * — $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 7

Динаміка показників психофізіологічних функцій у обстеженого контингенту жінок

Показник	I		II		K	
	До	Після	До	Після	До	Після
псч, %	-6,2±5,8	-6,2±5,8	-3,0±2,9	1,5±0,9	-12±3,4	-8,4±4,6
окзп, %	5±0,3	5±0,3	5,3±1,2	5,5±0,3	5,8±0,4	6±0,3

ентів I підгрупи показники розумової працездатності у W2 тесті дещо знизилась, що свідчить про наявність розумової втоми в представників цієї групи, хоча ця тенденція не є вірогідною. При виконанні W3 тесту серед зазначених груп пацієнтів не встановлено вірогідних змін.

За результатами визначення показників швидкості обробки зорової інформації та її якості в досліджуваних жінок встановлено підвищення швидкості переробки інформації в жінок основної групи, в той час як у контрольній групі не визначено позитивних змін (табл. 5).

Так, аналіз показників середнього часу вирішення завдання в жінок II підгрупи показав вірогідне підвищення показників швидкості обробки інформації наприкінці лікування як у першому, так і в другому тестах. У I підгрупі спостерігалася тенденція до зменшення часу вирішення 1 тесту. Швидкість вирішення завдань 3 тесту вірогідно не змінюється в досліджуваних групах жінок. Результати визначення показників надійності розумової діяльності виявились вірогідно високими в

I тесті в представниць I та II підгруп. У 2 та 3 тесті встановлено тенденцію до підвищення показників надійності в II підгрупі, тоді як у I підгрупі та групі контролю не спостерігалось динаміки показника надійності.

Коефіцієнт варіації середнього часу вирішення тестового завдання характеризує ступінь напруження психофізіологічної регуляції. За результатами визначення даного тесту на тлі комплексного лікування з використанням Ноофену не виявлено вірогідних змін у I підгрупі, в той же час у II підгрупі встановлено вірогідне покращання показника коефіцієнта варіації в 1 тестовому завданні (перестановка цифр у порядку зростання), що може свідчити про зменшення ступеня психофізіологічної регуляції, яка з віком має тенденцію до підвищення. Вірогідна тенденція щодо збільшення показника коефіцієнта варіації спостерігалася при виконанні й 3 тесту в II підгрупі. У контрольній групі не виявлено вірогідного покращання показників обсягу уваги та коефіцієнту варіації середнього часу вирішення тестового завдання (табл. 6).

Психофізіологічною характеристикою уваги є показник кількості помилок. Збільшення кількості помилок свідчить про погіршення функції уваги. У результаті комплексного лікування було встановлено кращі показники помилки сприйняття часу (ПСЧ) та обсягу короткочасної зорової пам'яті (ОКЗП) у жінок основної групи, хоча вірогідне покращення показників спостерігалось тільки в 2 тесті (табл. 7).

За результатами дослідження функції сприйняття часу не виявлено вірогідної динаміки даних показників ні в одній з досліджених груп. Хоча тенденція до покращання показників сприйняття часу спостерігалася в II підгрупі. Вивчення динаміки показників обсягу короткочасної зорової пам'яті не вияви-

ло вірогідних змін щодо функції короткострокової пам'яті серед досліджених груп жінок.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження впливу комплексного лікування з використанням Ноофену в дозах 500 та 750 мг на добу в жінок у постменопаузі встановлено покращання загального стану пацієнтів за рахунок зменшення вираженості проявів клімактеричного синдрому, що більш виражене в разі прийому 750 мг Ноофену. Визначено покращання розумової діяльності в разі застосування Ноофену в дозі 500 мг на добу. Невиражений вплив дози 750 мг на психофізіологічні функції головного мозку обумовлений гальмівною дією гідрохлориду γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти.

1. Ахапкина В.И. (Калоша В.И.), Полевой Л.Г. Биохимия, фармакология, медицинское применение производных витаминов и других предшественников коферментов: Сб. ст: Иркутск, 1983, С. 194.
2. Гончаров И.Б., Ахапкина В.И. XXIII Совещание постоянно действующей рабочей группы по космической биологии и медицине. Интеркосмос, Кошице, ЧСФР, 1990. С. 50.
3. В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева. «Менопауза и костно-мышечная система». — К., 2004. — 512 с.
4. Решетюк А.Л., Буров О.Ю., Поляков О.А. та співавт. Автоматизація експерименту під час психофізіологічних досліджень у фізіології праці (методичні рекомендації) — К., — 1993. — 11с.

И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, М.Н. Соколова

ПРЕПАРАТ НООФЕН В ТЕРАПИИ ПСИХОГЕННОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Институт урологии АМН Украины, г. Киев

Изучена клиническая эффективность препарата Ноофен в терапии расстройств эрекции психогенного генеза на группе из 30 пациентов. Контрольную группу составили 30 пациентов, получавших психотерапию и плацебо. Клиническая эффективность препарата Ноофен составляет 81,2%.

Ключевые слова: Ноофен, эректильная дисфункция, лечение.

Под эректильной дисфункцией (ЭД) понимают неспособность мужчины достигать или поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта. Около 150 млн мужчин в мире страдают этим недугом, причем, прогнозируют, что в течение ближайших 25 лет эта цифра может удвоиться.

«Золотым стандартом» в лечении ЭД в настоящее время в мире считают препарат силденафила цитрат. Актуальным является продолжение поиска препаратов, обеспечивающих влияние на различные патогенетические звенья заболевания [1, 3, 4, 5].

По современным представлениям, эрекция полового члена представляет собой комплексную реакцию, возникающую в результате сложных взаимодействий нервной, эндокринной и сосудистой систем. Нарушение в какой-либо из них может ухудшить качество эрекции либо вызывать ее полное отсутствие. Одно из ведущих патогенетических звеньев ЭД — нарушение метаболизма оксида азота (NO), необходимого для расслабления гладких мышц пещеристых тел [1, 2, 3, 6–11].

Феномен эрекции состоит из сложной цепи нейрососудистых изменений в кавернозной ткани, конечным звеном в которой является релаксация гладкомышечных элементов трабекул и дилатация артериальных сосудов.

Основным методом лечения ЭД является психотерапия, поскольку почти при всех видах сексуальных нарушений психологические факторы этиологии и патогенеза играют ведущую роль. В настоящее время психотерапия сексуальных нарушений основана на научно обоснованных подходах, позволяющих осуществлять воздействие на различные стороны психологической составляющей сексуальных расстройств и сексуальных дисгармоний. При этом доля психотерапии в комплексном лечении сексуальных нарушений различна в зависимости от их генеза. Она становится основным методом при нарушениях психогенной этиологии, а при расстройствах соматогенной природы выступает в качестве одного из компонентов лечения.

Особенностями психотерапии сексуальных нарушений, к которым относится комплексный характер психотерапевтического воздействия, — это деонтологическая направленность лечения и его щадящий характер, облигатно индивидуальный принцип планирования и осуществления терапевтических программ.

К возникновению сексуальных нарушений приводит сочетание различных психологических моментов — наличие основного заболевания, неблагоприятное в интимном взаимодействии, что в свою очередь определяется психологическими и социальнопсихологическими причинами, культуральными особенностями, уровнем личной культуры и осведомленности и др.

Выделяют несколько уровней сексуального взаимодействия (физический, эротический, интуитивный, чувственный, вербальный, ценностный) и факторы сексуального приспособления (чувство любви, взаимная сексуальная привлекательность, соответствие сексуальных шифров, сексуальная культура).

Многомерное взаимодействие брачных партнеров, определяющее их интимное благополучие, в полной мере учитывается парным подходом к диагностике и лечению сексуальных расстройств, предложенным Мастерсом и Джонсон.

Важное значение имеет использование в сексологии практически всех существующих методов психотерапии, ее основных направлений и форм (индивидуальной, семейно супружеской и групповой) при доминировании индивидуальных подходов.

Выделяют рациональную психотерапию, гипнотерапию, аутогенную тренировку и поведенческую психотерапию. Имеются данные о применении в сексологии психоаналитической психотерапии, когнитивной психотерапии, супружеской психотерапии, нервно-лингвистического программирования.

Наибольшая специфическая специфика отмечается в интегративных моделях психотерапии, разработанных специально для лечения сексуальных нарушений. Это сексуальная терапия по Мастерсу и Джонсон, эмоциональный тренинг, психотерапия с включением специальных вспомогательных приемов.

Понятие психосексуальной дисфункции определены нечетко, поскольку, как свидетельствуют результаты исследования, проявления нормальной сексуальности существенно различаются. Важнейшим критерием диагноза является субъективное чувство неудовлетворенности, подавленности, тревоги, вины, возникающее у индивидуума в связи с половыми контактами. Иногда такое ощущение возникает при вполне физиологических сексуальных отношениях.

Выделяют следующие варианты расстройств: снижение и чрезвычайное повышение сексуального влече-

чения, недостаточное сексуальное возбуждение (импотенция — у мужчин, фригидность — у женщин), нарушения оргазма (аноргазмия, преждевременная или задержанная эякуляция), болевые ощущения во время половых сношений (диспареуния, вагинизм, посткоитальная головная боль) и некоторые другие.

Причины сексуальной дисфункции:

1. Психологические факторы — личностная предрасположенность к тревоге и беспокойству, вынужденные длительные перерывы в сексуальных отношениях, отсутствие постоянного партнера, ощущение собственной непривлекательности, неосознанная неприязнь, существенное различие ожидаемых стереотипов сексуального поведения в паре, воспитание, осуждающее сексуальные отношения.
2. Тяжелое психическое расстройство (депрессия, паркинсонизм, эпилепсия).
3. Общие соматические заболевания (эндокринные и сосудистые заболевания) и локальная патология генитальной сферы.
4. Назначение лекарственных средств (трициклические антидепрессанты, необратимые ингибиторы моноаминоксидазы, нейролептики, литий, гипотензивные средства — клофелин и др., мочегонные — спиронолактон, гипотиазид, антипаркинсонические средства, сердечные гликозиды, анаприлин, индометацин, клофибрат и пр.).
5. Злоупотребление психоактивными веществами (алкоголь, барбитураты, опиаты, гашиш, кокаин, фенамин и др.).

Правильная диагностика причины нарушения сексуальной функции позволяет выработать наиболее эффективную лечебную тактику. Психогенный характер расстройств определяет высокую эффективность психотерапевтического лечения. Идеальный вариант — работа одновременно с обоими партнерами 2 сотрудничающих групп специалистов, однако и индивидуальная психотерапия дает положительный результат. Лекарственные средства и биологические методы используются в большинстве случаев лишь как дополнительные факторы, например транквилизаторы и антидепрессанты, применение слабых нейролептиков, неспецифическая терапия в случае выраженной астении (витамины, ноотропы, рефлексотерапия, электросон, биостимуляторы).

В последние годы все чаще стали назначать препараты ноотропного действия, благодаря их патогенетическому воздействию.

Интерес исследователей привлек препарат Ноофен фармацевтической фирмы «Олайнфарм» (Латвия).

Ноофен (γ -амино- β -фенилмасляной кислоты гидрохлорид) обладает ноотропным, антиастеническим и транквилизирующим свойствами, стимулирует память и обучаемость. Препарат повышает физическую и умственную работоспособность; устраняет психоэмоциональную напряженность, тревожность, страх и улучшает сон. Ноофен заметно уменьшает вазоветативные симптомы, в том числе головную боль, чувство тяжести в голове, нарушение сна, раздражи-

тельность, эмоциональную лабильность. У больных с астенией и у эмоционально лабильных пациентов уже с первых дней терапии препаратом улучшается самочувствие, повышается интерес и инициатива, мотивация к активной деятельности без седативного эффекта или возбуждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике сексопатологии и андрологии Института урологии АМН Украины проведено открытое сравнительное параллельное исследование препарата Ноофен у 30 пациентов с ЭД психогенного генеза в динамике.

Целью данного исследования является оценка эффективности и переносимости препарата Ноофен в лечении психогенной эректильной функции в сравнении с эффективностью психотерапии в чистом виде.

Все больные были разделены на 2 группы: в 1-ю (клиническую) вошли 30 пациентов, получавших психотерапию и фармакотерапию препаратом Ноофен по 1 порошку 500 мг 1 раз в сутки. 30 пациентов 2-й (контрольной) группы использовали только психотерапию и плацебо по 1 порошку 1 раз в сутки.

Клинико-лабораторное обследование, принятое в клинике, проведено до лечения и через 4 нед после окончания терапии.

Всем больным проводили клиническое обследование, включавшее осмотр пациента и оценку выраженности эректильной дисфункции с помощью опросника Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ) [4]. Состояние кавернозной гемодинамики исследовали методом реофаллографии (РФГ) [5] до и после курсового приема лечения.

Задачи исследования: изучить влияние Ноофена на состояние психогенной эректильной функции пациентов; оценить степень удовлетворенности лечением пациентами; изучить переносимость и возможные побочные эффекты исследуемого препарата.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины в возрасте 18–65 лет, имеющие сексуального партнера; ЭД средней степени тяжести (индекс МИЭФ составляет не более 16 баллов); возможность иметь не менее 2 половых контактов в неделю;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании; способность пациента к адекватному сотрудничеству во время исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- анатомические деформации половых органов (в том числе ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони и др.);
- наличие других сексуальных расстройств, которые считаются первичными по отношению к диагнозу ЭД (например, снижение либидо); отсутствие сексуальной активности без указания причины; использование любого другого метода лечения нарушений эректильной функции;
- любые клинически значимые отклонения лабораторных показателей, требующие дополнительного обследования и интерпретации данных;

- заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, могут повышать риск для пациента либо оказывать какое-либо влияние на задачи исследования;
- одновременное участие в другом клиническом испытании.

Критерии оценки клинической эффективности препарата:

- динамика показателей опросника МИЭФ (эректильная функция, удовлетворенность половым актом, оргазм, половое влечение, общая удовлетворенность);
- анализ клинической эффективности исследователем («отличный эффект» – возрастание показателя «эректильная функция» на 50% и выше или достижения значения шкалы в 25 баллов и выше; «хороший эффект» – возрастание показателя на 30–50%; «удовлетворительный ответ» – на 10–30%; «без эффекта» – изменение показателя на ±10%; «ухудшение» – снижение показателя на 10% и более);
- оценка изменений кавернозной гемодинамики по данным РФГ после курсового приема препарата;
- проведение теста с вазоактивными препаратами, ЛОД-теста.

Дизайн исследования: Исходные характеристики больных, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

В среднем по этим показателям набраны однородные группы.

Показатели гормонального статуса у больных обеих групп: тестостерон 14,7±2,2 нмоль/л; эстрадиол – 88,4±17,0 пмоль/л; ЛГ – 3,4±0,3 мЕД/мл; ФСГ – 3,2±0,3 мЕД/мл; пролактин – 72,2±7,6 мЕД/мл. Как видно, среди пациентов клинической группы не было больных с гипогонадным состоянием.

Исходные характеристики больных, включенных в исследование

Показатель	Клиническая группа	Контрольная группа
Возраст, лет	49,8±2,2 (29–59)	49,2±2,7 (29–66)
Скорость плазмы гематокрита ЗД, мл	30,4±1,1	30,5±1,3
Длина ЗД, мм	6,7±0,7	6,8±0,5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика показателей анкеты МИЭФ в процессе терапии препаратом Ноофен приведена в табл. 2.

В группе больных, получавших Ноофен, достоверно возросли практически все интегративные показатели индекса. Показатель «эректильная функция» повысился с 12,83±0,92 до 25,84±0,25 (p<0,01), «удовлетворенность половым актом» – с 8,65±0,57 до 16,45±0,52 (p<0,05), «оргазм» – с 4,37±0,62 до 8,98±0,43 (p<0,05), «общая удовлетворенность» – с 5,12±0,78 до 8,75±0,46 (p<0,01). Если их динамику выразить в процентах, то получается, что все интегративные показатели повысились почти в 2 раза.

В контрольной группе лечение также приводило к возрастанию показателей МИЭФ на 45–80%.

Контроль влияния исследуемого препарата на состояние кавернозной гемодинамики осуществлялся по данным РФГ (табл. 3).

Данные табл. 3 свидетельствуют, что статистически достоверного различия между показателями в клинической и контрольной группах не было.

Пациенты в большинстве случаев хорошо переносили лечение препаратом Ноофен. Отмечено наличие побочного явления у 1 больного (3,3%) в виде проходящей головной боли, не требовавшего отмены препарата. По оценке пациентов, принимавших препарат Ноофен, 10 больных (33,3%) определили эффективность препарата как «отличную», 14 пациентов

Динамика интегративных показателей МИЭФ

Показатель	Клиническая группа		Контрольная группа	
	Исходно	4 нед.	Исходно	4 нед.
Эректильная функция	12,83±0,92	25,84±0,25**	12,83±0,92	25,84±0,25**
Удовлетворенность половым актом	8,65±0,57	16,45±0,52**	8,65±0,57	16,45±0,52**
Оргазм	4,37±0,62	8,98±0,43**	4,37±0,62	8,98±0,43**
Половое влечение	6,32±0,54	8,58±0,38**	6,32±0,54	10,97±0,42**
Общая удовлетворенность	5,12±0,78	8,75±0,46**	5,12±0,78	8,75±0,46**

Примечание: ** – p<0,05; *** – p<0,01 (по сравнению с исходным уровнем).

Влияние препарата Ноофен на состояние кавернозной гемодинамики при курсовом применении

Показатель	Клиническая группа		Контрольная группа	
	Полое	Стимуляция	Полое	Стимуляция
PI	0,56±0,06	0,58±0,04*	0,52±0,052	0,60±0,05*
AW	0,168±0,016	0,189±0,014*	0,158±0,012	0,193±0,028*
ΔP _{in}	10,77±1,32	11,38±1,22*	10,12±0,42	12,03±1,21*

(46,7%) как «хорошую», 4 (13,2%) — как «удовлетворительную» и 2 (6,6%) — как «неудовлетворительную». В контрольной группе, проходившей психотерапию и принимавшей плацебо, «отличные» результаты отметили 6 пациентов (20%), «хорошие» — 9 больных (30%), «удовлетворительные» — 12 больных (40%), «неудовлетворительные» — 3 больных (10%).

Диагностика психического статуса и структуры личности пациентов

На основании анамнеза и клинико-психологических исследований у всех 60 пациентов с психогенной сексуальной дисфункцией диагностированы протекающие на фоне астении различной степени выраженности психоэмоциональные и невротические расстройства, являющиеся следствием как реакции на сексуальное расстройство, так и влиянием преморбидного личностного фона.

В структуре профиля личности пациентов (метод СМИЛ) определяли повышение профиля по основным шкалам: эмоциональной лабильности, тревоги, ипохондрии, депрессии, а также психастении и психопатии. Клинико-психологические особенности профиля характеризовались невротической склонностью с изменениями не только в невротической, но и в психотической части, что свидетельствовало о стрессе и дезадаптации. В структуре психопатологических проявлений преобладали невротические реакции на сексуальное расстройство, нервозность, ипохондри-

ческая фиксация на состоянии половых органов, что при водило к межличностным конфликтам, повышающим риск развития межличностных и сексуальных дисгармоний в супружеских и партнерских отношениях. В ряде случаев имела место соматизация тревоги (11%). Характеристика психоэмоциональных и невротических проявлений представлена в табл. 4.

Для устранения приведенных выше симптомов все пациенты подвергались психотерапии. При этом они были разделены на 2 группы. Пациентам 2-й (контрольной) группы (30 человек) проводили психотерапию, включающую комплекс методов симптоматической, патогенетической и реконструктивной психотерапии и плацебо. В 1-й группе (клинической) группе (30 человек) психотерапия сочеталась с психофармакотерапией психотропным препаратом Ноофен, оказывающим психостимулирующее и ноотропное действие.

Эффективность терапии оценивали по критериям симптоматического улучшения: снижению уровня невротических проявлений, изменению клинических, психологических, сексуальных характеристик пациента и его межличностных и социальных отношений. Динамику симптомов изучали с начала и до конца лечения. Результаты терапии определяли по объективному наблюдению, оценке самих пациентов и по изменению в динамике показателей соответствующих основных, а также дополнительных оценочных шкал методики СМИЛ.

Характеристика психоэмоциональных и невротических проявлений

Таблица 4

Психоэмоциональная симптоматика					
Психоэмоциональные расстройства	Абс. ч. (%)	Невротические реакции	Абс. ч. (%)	Гипероз	Абс. ч. (%)
Эмоциональная лабильность	39 (48,3)	Ипохондрические	44 (73,3)	Ангастенические	29 (48,3)
Эмоциональная лабильность	19 (31,7)	Депрессивные	21 (35,0)	Невроз навязчивых состояний	5 (8,3)
Симптомы сновидной настроенности		Фобические	9 (15,0)		
• галлюцинации	46 (76,7)				
• тревога	37 (61,7)				
• стресс	8 (13,3)				
Всего 60 человек - 100%					

Оценка эффективности психотерапии

Таблица 5

Основные показатели эффективности				
Количество пациентов (%)				Всего пациентов (%)
Снижение уровня невротических проявлений	Снижение психоэмоциональных показателей сексуального расстройства	Улучшение межличностных отношений	Улучшение социального функционирования	30 человек (100%)
27 (70,0)	18 (53,3)	17 (56,7)	29 (66,7)	100%

Оценка эффективности комплексной психотерапии с применением Ноофена

Таблица 6

Основные показатели эффективности				
Количество пациентов (%)				Всего пациентов (%)
Снижение уровня невротических проявлений	Снижение психоэмоциональных показателей сексуального расстройства	Улучшение межличностных отношений	Улучшение социального функционирования	30 человек (100%)
29 (66,7)	24 (80,0)	19 (63,3)	29 (76,7)	100%

Сравнительный анализ 2 групп пациентов свидетельствует о более выраженном снижении уровня невротических проявлений в группе пациентов, получавших Ноофен, что можно объяснить усиливающим эффектом психотерапии действием Ноофена (табл. 5, 6). Повышение стеничности, как общего физического и психического тонуса пациентов, также связано с антиастеническим влиянием этого психостимулирующего препарата. Это помогло пациентам скорее прийти к осознанию психологических причин сексуального расстройства. Уменьшение нервозности, проявлений астении под влиянием Ноофена снизило напряженность в межличностных отношениях, способствовало более адекватным способам реагирования на сексуальное расстройство и связанные с ним нарушения семейных и социальных функций, улучшило социальную адаптацию. Важно отметить, что прием Ноофена позволяет предотвратить переход невротических реакций в невроз, поскольку устраняет появление его предвестников (у 68,3% пациентов).

Результаты катamnестических исследований свидетельствуют, что результаты лечения в обеих группах достигаются к моменту его окончания, но являются более устойчивыми у пациентов 2й группы, получавших комбинированную терапию.

Кроме того, пациенты клинической группы отмечали уменьшение тревожности, раздражительности, чувства страха, повышение работоспособности, нормализацию сна, что существенно улучшило качество их жизни.

При оценке результатов лечения, независимо от его вида, важно помнить о том, что незначительное улучшение, отсутствие или временный эффект терапевтических воздействий может быть связано с влиянием личностного преморбида, а также других значимых для нормального функционирования личности факторов.

Факторы, влияющие на эффективность терапии: личностный преморбид; невротическое развитие личности (ипохондрический, истерический, обсессивный, шизоидный, психастенический типы); интравертированность; наличие наследственной отягощенности нервнопсихическими заболеваниями; наличие детского травматического опыта; острота психопатологических проявлений; длительность невроза; наличие рентных установок: невроз как

способ жизни пациента, невозможность осознания психологических механизмов сексуального расстройства, наличие семейносексуальных дисгармоний; низкое качество жизни пациента.

Из вышеперечисленных факторов у пациентов как 1-й, так и 2-й группы, диагностирован личностный преморбид (у 9–30,0% и у 4–13,3% соответственно), психотравмы детства (11–36,6% и 15–50,0%), невозможность осознания психологических механизмов сексуального расстройства наблюдалась у 11–36,6% и у 6–20,0%, семейносексуальные дисгармонии имели место соответственно у 13–43,3% и у 11–36,7%) пациентов.

Однако не все факторы, затрудняющие полное исчезновение психопатологических симптомов, являются прогностически неблагоприятными, поскольку их влияние с течением времени может изменяться.

Полученные в целом обнадеживающие результаты терапии Ноофеном свидетельствуют о возможности его широкого использования для устранения предшествующих и сопутствующих сексуальной дисфункции психоэмоциональных и невротических расстройств, а также вегетативных проявлений, характерных для состояний сильного эмоционального напряжения. В связи с этим можно считать перспективным его дальнейшее применение в сексологической практике не только у пациентов с психогенной сексуальной дисфункцией, а и при других формах сексуального расстройства, сопровождающегося психоэмоциональными, невротическими и астеническими проявлениями.

ВЫВОДЫ

1. Назначение препарата Ноофен больным с ЭД психогенного генеза приводит к достоверному возрастанию интегративных параметров, характеризующих сексуальную сферу пациента. Клиническая эффективность препарата Ноофен составляет 81,2%. У пациентов контрольной группы эффективность лечения составила 50,0%.
2. Снижение психопатологической симптоматики отмечается по разным показателям у 63,3–86,7% пациентов, принимающих Ноофен. В контрольной группе этот показатель составил 56,7–70,0%.
3. Препарат Ноофен может быть рекомендован в терапии психогенных расстройств эрекции у мужчин.

1. Бюва Ж. Лечение силденафилом, четырехлетний опыт // Здоровье мужчины. — № 2, 2002. — С. 11-13.
2. Вагнер Г., Грин Р. Импотенция (физиология, психология, хирургия, диагностика и лечение). — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
3. Возіанов О.Ф., Горпинченко І.І. Досвід застосування віагри в Україні // Сексологія і андрологія. — К., 2000. — Вып. 5. — С. 3-5.
4. Горпинченко И.И. Эректильная дисфункция: диагностика и современные методы лечения // Здоровье мужчины. — № 1, 2002. — С. 9-11.
5. Горпинченко И.И., Мирошников Я.О. Эректильная дисфункция. — Л., Медицина світу.
6. Горпинченко И.И. Геронтологическая сексопатология: Производственное издание. — К.: Здоровья, 1991. — 168 с.
7. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of Erectile Function (NEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // Urology. — 1997. — V. 49. — P. 822-830.
8. Goldstein L., Lue T.F., Padma Nathan H., Rosen R., Steers W.I., Wicker P.A. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction // New Engl J Med. — 1998; 338: 1397-404.
9. Langtry H.I., Markham A. Sildenafil. A review of its use in erectile dysfunction // Drugs 1999; 57: 845-039.
10. Sadowsky R., Miller T., Moskowicz M., Hackett G. Three year update of sildenafil citrate (Viagra) efficacy and safety // Int J Clin Pract 2001; 55: 115-28.
11. Morales A., Gingell C., Collins M. et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction // Jot J Impot Res 1998; 10: 69-73.

І.Я. ГОСПОДАРСЬКИЙ, М.Т. КОВАЛЬЧУК, Х.О. ГОСПОДАРСЬКА

ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ГРИП ЗА УМОВИ СУПУТНЬОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачовського

Гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ) продовжують залишатися найбільш масовими інфекціями [1]. Залежно від наявності епідемій, у різних регіонах планети ГРВЗ уражаються від 30 до 90 % населення протягом року. Найтяжчим перебігом і найвищою частотою несприятливих наслідків серед цієї групи хвороб характеризується грип, який продовжує залишатися серйозною проблемою для практичної охорони здоров'я. Проблема лікування цієї інфекції в останні десятиліття ускладнюється ще й широким розповсюдженням набутих імунодефіцитів, на тлі яких перебіг грипу суттєво потяжчується [2].

Слизові оболонки верхніх дихальних шляхів виявляються найбільш навантажуваним і вразливим бар'єром. За даними О.Ф. Мельникова [3], вони контактують з 79 % усього антигенного матеріалу, що поступає в організм як через ніс, так і через порожнину рота. З 300–400 м² слизових в організмі людини від 30 до 40 % припадає на дихальні шляхи. Наростаюче забруднення довкілля і постійне посилення агресивності поллютантів обумовлюють щорічне збільшення захворюваності на гострі запальні процеси органів дихання. У тих випадках, коли частота ГРВЗ перевищує 5–6 разів на рік, говорять про наявність стійких розладів імунної відповіді – імунодефіцитів з переважним ураженням місцевого і/або системного імунітету. При цьому частий розвиток ускладнень і необхідність повторного використання антибіотиків зумовлює у таких хворих формування кандидозів і дисбіозів, ще більше порушує синтез факторів місцевого імунітету. У переважній більшості випадків при лікуванні грипу, навіть у пацієнтів з супутніми імунодефіцитними станами, недостатньо широко використовуються препарати з протівірусним впливом, а терапія здебільшого обмежується симптоматичними засобами, або методами «народної медицини». Такий підхід не дає змоги суттєво вплинути на перебіг хвороби, пришвидшити видужання, зменшити частоту ускладнень і несприятливих наслідків [4].

Перелік протівірусних засобів щорічно поповнюється новими назвами. Але незважаючи на серйозні успіхи фармацевтичної індустрії розробці етіотропних, у тому числі протівірусних засобів, в останні роки не створено принципово нових медикаментів з більш потужною віруцидною дією щодо збудників грипу. Тому похідні амантадину, у першу чергу – римантадин, залишаються найефективнішими протигрипозними засобами серед допущених до клінічного використання. Римантадин проявляє високий терапевтичний ефект при інфекціях, спричинених вірусами типів А і В, пригнічуючи реплі-

кацію вірусів на ранніх стадіях циклу і порушуючи формування вірусної оболонки [1].

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення можливості використання препарату ремавір (римантадину гідрохлориду виробництва «Олайнфарм», Латвія) у комплексному лікуванні хворих на грип на тлі супутнього імунодефіциту, з'ясувавши його ефективність і безпечність.

Матеріали і методи

Усього було обстежено 41 хворого на грип типу А. Під наглядом були лише пацієнти з перебігом хвороби середньої тяжкості. Вік обстежуваних був від 18 до 48 років. 18 пацієнтів (1-а група) отримували загальноприйнятту терапію (вітамін С, аскофен, засоби для полоскання горла, за потребою – протикашльові та жарознижувальні засоби тощо). Ще 23 пацієнти (2-а група) під час загострення отримували додатково римантадину гідрохлорид (ремавір виробництва «Олайнфарм», Латвія) по 100 мг тричі на добу протягом першого дня, двічі – протягом наступних двох днів і 1 раз на добу на 4-й і 5-й дні. Усі хворі були обстежені лабораторно (загальний аналіз крові, імунограма з визначенням популяцій і субпопуляцій лімфоцитів за допомогою моноклонових антитіл виробництва Росії), вірусологічно (імунофлюоресцентним методом), за показаннями рентгенологічно (приносіві пазухи і органи грудної клітки). Частота і характер скарг у пацієнтів обох груп до лікування суттєво не відрізнялися. Через 3 місяці після початку лікування пацієнти були повторно оглянуті і обстежені. Метою дослідження було вивчити ефективність і безпечність препарату ремавір у комплексному лікуванні хворих на грип на тлі супутнього імунодефіциту.

Більшість хворих була спрямована на консультацію до клінічного імунолога з діагнозом «Імунодефіцит неуточнений – D84.9» за МКХ-10 у зв'язку з частими (6–10 разів протягом останнього року) запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. При імунологічному обстеженні в усіх пацієнтів був верифікований діагноз набутого імунодефіциту з переважним або селективним ураженням клітинної ланки імунітету.

Результати і обговорення

У хворих, які отримували загальноприйнятту терапію, підвищення температури тіла тривало в середньому протягом 6,5 днів, тоді як випадку застосування ремавіру гарячка у більшості пацієнтів зникла на 2–3-й день лікування (табл. 1). Катаральні явища у групі, лікованій етіотропним засо-

бом ремавіром, минали майже удвічі швидше, ніж у групі порівняння, прояви інтоксикації-у 1,5 рази. Також у 1,5 рази скоротилася тривалість хвороби і вірусної астенії.

Таблиця 1

Тривалість клінічних ознак при різному лікуванні, (M±m)

Клінічна ознака	Тривалість клінічної ознаки дні	
	1-а група (n=18)	2-а група (n=23)
Гарячка	6,5±0,8	2,9±0,4*
Кашель	7,1 ±0,9	5,2±0,8
Нежить	8,2±1,1	4,5±0,4*
Інтоксикація	6,3±0,7	3,3±0,4*
Тривалість хвороби	14,1±1,5	8,5±0,8*
Вірусна астенія	17,2±2,2	11,1 ±0*

Примітка. * – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p < 0,05).

Давно встановлено, що вірус грипу має виражений імуносупресивний вплив, пригнічуючи роботу клітинної ланки імунітету і продукцію інтерферону в організмі. При порівнянні імунологічної картини у групах з різними схемами лікування спостерігається суттєва різниця на користь пацієнтів, лікованих за допомогою етіотропної терапії ремавіром (табл. 2).

Таблиця 2

Показники лімфоцитарної ланки імунної відповіді при різних схемах лікування, (M±m), %

Лікування		CD3	CD4	CD8	CD16
1-а група (n=18)	1-2-й день	45,5± 2,3	21,2± 1,1	26,8± 1,5	4,9± 0,5
	7-8-й день	47,7± 2,2	20,3± 3,9	29,2± 1,1*	5,8± 0,6
2-а група (n=23)	1-2-й день	46,4± 2,0	22,2± 1,4	25,2± 1,2	4,7± 0,3
	7-8-й день	58,5± 1,4**	37,1 ± 2,2**	25,8± 1,1*	10,1± 0,6**

Примітки:

1. * – достовірна різниця з показником до лікування (p < 0,05);
2. + – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p < 0,05).

У пацієнтів, які отримували загальноприйнятую терапію (без ремавіру), протягом 1-го тижня лікування не спостерігалася позитивної динаміки показників клітинної ланки імунітету. Помірне наростання вмісту CD3-лімфоцитів відбувалося переважно за рахунок CD8-субпопуляції, що зумовило подальше зниження CD4/CD8-коефіцієнта (з 0,79 до 0,70). Не було зареєстровано достовірного збільшення числа CD16-клітин

– натуральних кіллерів. Такі зміни в цілому, за даними інших дослідників, сприяють тривалішій антигенемії, частішому затяжному перебігу хвороби [4]. Більш тривала персистенція вірусу грипу в організмі, у свою чергу, веде до подальшого пригнічення імунітету хворого і формування ускладнень – формується «хибне коло».

У групі пацієнтів, які отримували етіотропний противірусний засіб ремавір, очевидно, за рахунок усунення імуносупресивного впливу вірусу грипу, вже на кінець першого тижня виявлено наростання вмісту CD3-лімфоцитів (p < 0,05) переважно за рахунок CD4-субпопуляції (Т-хелпери), що сприяло наростанню CD4/CD8-коефіцієнта до 1,44. Водночас вірогідно збільшився вміст натуральних кіллерів з 4,7+ 0,3 до 10,1 + 0,6 % (p < 0,05).

При традиційному лікуванні хворих на грип за умови супутнього імунодефіциту ускладнення сформувалися у 16 пацієнтів (88,9 %), причому у 3 – більше 1 ускладнення (табл. 3). Серед останніх домінували ураження органів дихання і ЛОР-органів.

Таблиця 3

Частота розвитку ускладнень при різному лікуванні

Ускладнення	Частота розвитку ускладнень, число пацієнтів/відсоток	
	1-а група (n=18)	2-а група (n=23)
Бронхіт	8/44,4	3/13,0*
Пневмонія	5/27,8	0/0*
Гайморит	4/22,2	0/0*
Отит	2/11,1	0/0*

Примітка. * – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p < 0,05).

У випадку застосування ремавіру, незважаючи на наявність супутнього імунодефіциту, ускладнення виявлені лише у 3 пацієнтів – гострий бронхіт. Пневмонії, синуситів і отиту не було у жодного хворого з цієї групи. У жодного з 23 пацієнтів, які приймали ремавір, не відзначено алергічних реакцій чи інших побічних ефектів.

Висновки

1. Використання противірусного препарату ремавір у хворих на грип з супутнім імунодефіцитом дозволило суттєво скоротити тривалість і вираженість як окремих симптомів, так і хвороби в цілому.
2. Застосування ремавіру попереджувало поглиблення імунодефіциту у хворих на грип.
3. Призначення в якості засобу етіотропної терапії препарату ремавір у хворих на грип дозволяє суттєво скоротити частоту ускладнень.

1. Никитин Е., Кульчицкая О., Федоренко Т., Карпинчик В. Противовирусная терапия в клинике инфекционных заболеваний // Ліки України. – 2000. – № 11. – С. 40-41.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: Здоров'я. – 1999. – 521 с.
3. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах. – К. -2003. -28 с.
4. Москалюк В.Д. Використання лаферону в терапії ГРВІ // Інф. хвороби. – 2006. -№1.-10-12.

Л.В.КУЗНЕЦОВА

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АЛЛЕРГИИ

Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика

Распространенность аллергических заболеваний характеризует, в первую очередь, измененный иммунитет населения, его склонность к формированию гиперчувствительных реакций, влияние неантропогенных и антропогенных факторов на людей, т.е. климато-географических и факторов хозяйственной деятельности, возможности диагностики и лечения, влияние на качество жизни больных, а также социальные последствия — потери трудоспособности, смертность и, как следствие, значительные материальные и моральные убытки для общества [5, 6, 9, 10, 13, 16, 17]. В связи с данной ситуацией, перед врачами и пациентами стоит проблема выбора наиболее эффективных методов лечения и препаратов, особенно антигистаминного профиля, с целью устранения аллергической патологии и воздействия на иммунитет.

В настоящее время врачи хорошо осведомлены о двух принципиально различных группах антигистаминных препаратов — седативных и неседативных. Наличие седативного эффекта существенно сузило круг показаний и частоту назначения препаратов 1-го поколения, поскольку их применение приводит к нарушению механизма сна, моторики, способности к сосредоточению и умственной деятельности в целом [4, 6, 9, 15]. Показаниями к применению этой группы препаратов остаются атопический дерматит в фазе обострения, при котором важным является угнетение центральных механизмов синдрома зуда, а также детский возраст. С другой стороны, следует помнить о существовании доказанного кардиотоксического эффекта у препаратов 2-го поколения, что связано с блокированием исходящего из кардиомиоцита калиевого потока. Он обеспечивает реполяризацию клеточной мембраны, удлинение интервала Q-T и, таким образом, аритмогенный эффект с развитием веретенообразной тахикардии и синдрома пируэта, что является противопоказанием, в некоторых случаях, к применению антигистаминных препаратов этого поколения [10, 15, 17].

Наше внимание привлек Фенкарол, производное хинуклидилкарбинола — один из оригинальных препаратов для лечения аллергических заболеваний, не имеющий аналогов в мире. По механизму действия препарат существенно отличается от всех других антигистаминных средств — он не только блокирует H₁-рецепторы, но и умень-

шает содержание гистамина в тканях, что связано с его способностью активировать диаминооксидазу (гистаминазу) — фермент, инактивирующий гистамин [18, 19]. Это обеспечивает дополнительную антиаллергическую активность Фенкарола и объясняет его эффективность у больных, стойких к другим противогистаминным препаратам. Фенкарол имеет низкую липофильность, поэтому плохо проникает сквозь гематоэнцефалический барьер и не оказывает какого-либо существенного снотворного и угнетающего действия на ЦНС [20]. Он также лишен адренолитической и холинолитической активности. Фенкарол не усиливает угнетающего действия алкоголя и снотворных на ЦНС. Поэтому он не противопоказан лицам, работа которых требует быстрой физической или психической реакции (водители транспорта, операторы машин и т.п.). Следует отметить, что Фенкарол имеет преимущества перед препаратами 2-го поколения — он не только не оказывает аритмогенного действия, но и, наоборот, создает противоаритмический эффект [21]. По данным многих авторов Фенкарол является высокоэффективным препаратом для лечения поллинозов, крапивницы, отека Квинке, риносинусопатии, атопического и контактного дерматита, конъюнктивита, вызванных пищевыми, медикаментозными, эпидермальными, бытовыми и грибковыми аллергенами [22-25]. В ряде случаев он оказывал терапевтическое действие при отсутствии эффекта от других антигистаминных препаратов. Фенкарол имеет выраженные противозудные свойства [19, 22]. По данным клинических исследований Фенкарол хорошо переносился больными разного возраста и не оказывал существенного побочного действия [24, 26]. Фенкарол является одним из низкотоксичных антигистаминных препаратов, что позволяет назначать его детям. Применение Фенкарола не ухудшает течение сопутствующих заболеваний.

Целью нашего исследования явилось сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения антигистаминного препарата Фенкарола и лоратадина — широко распространенного антигистаминного препарата второго поколения — у больных с поллинозом, пищевой и медикаментозной аллергией. Данные литературы свидетельствуют о терапевтическом преимуществе Фенкарола над лоратадином при лечении сезонно-

го аллергического ринита и значительно меньшей частоте побочного действия Фенкарола по сравнению с лоратадином [27, 28].

Материалы и методы. В исследование были включены 292 больных с различными видами аллергии, которые были распределены на две группы по 146 человек в каждой. Больные первой группы получали лечение Фенкаролом, а другой — лоратадином. Фенкарол и лоратадин назначали больным в фазе обострения заболевания. Все больные были тщательно обследованы клинически. Наряду с изучением анамнеза (в том числе, и аллергологического), объективного осмотра, больным проводилось рентгенологическое, электрокардиографическое и лабораторное обследование (общий анализ крови, биохимическое исследование крови — общий белок и белковые фракции, сахар крови, холестерин, липопротеиды, билирубин, осадочные пробы и др., общий анализ мочи, анализ кала на дисбактериоз). Вне фазы обострения аллергического процесса проводилось аллергологическое обследование больных. Распределение больных по видам аллергии приведено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по видам аллергии

	Поллиноз	Пищевая аллергия	Медикаментозная аллергия
Фенкарол	90	14	42
Лоратадин	90	14	42
Всего	180	28	84

Самую многочисленную группу составили больные с поллинозом (всего 180 человек; из них 90 человек лечились Фенкаролом и еще 90 человек — лоратадином). Поллиноз был впервые выявлен в сезон цветения. Выяснилось, что у 60 больных аллергия возникала на пыльцу деревьев (ольхи, березы, лещины, дуба, тополя, сосны, каштана, ясеня), у 50 больных — на пыльцу трав и цветов (тонконога, ежи сборной, тимopheевки луговой, овсяницы, лисохвоста, райграса, ржи, подорожника, мать-и-мачехи, одуванчика и др.), у 30 больных — на пыльцу подсолнечника и сорных трав (лебеда, полыни, амброзии), еще у 30 больных — на пыльцу деревьев и трав, у 7 больных — на пыльцу деревьев и сорных трав и у 3 больных — на пыльцу деревьев, сорных и прочих трав (таблица 2).

Таблица 2

Спектр причинно-весомых аллергенов у больных с поллинозом

Группа аллергенов	Количество больных
Пыльца деревьев	60
Пыльца трав и цветов	50
Пыльца подсолнечника и сорных трав	30
Пыльца деревьев и трав	30
Пыльца деревьев и сорных трав	7
Пыльца деревьев, сорных и прочих трав	3

Клиническая картина поллиноза выражалась в сезонном (в апреле-мае — при аллергии на пыльцу деревьев, в июне-июле — при аллергии на пыльцу трав, в августе-сентябре — при аллергии на пыльцу сорных трав) проявлении конъюнктивита, риносинусопатии, бронхиальной астмы, дерматита, ангионевротического отека Квинке, крапивницы и других симптомов. У 110 больных отмечалось легкое, у 60 — среднетяжелое и у 10 — тяжелое течение поллиноза (таблица 3).

При легком течении поллиноза Фенкарол назначали по 1 таблетке (25 мг) 1–2 раза в день (зависимо от состояния) до исчезновения симптомов болезни; при средне-тяжелом — по 2 таблетки (50 мг) 3–4 раза в день на протяжении 7–12 дней; при улучшении состояния разовую дозу препарата уменьшали до 25 мг 3–4 раза в день на весь сезон цветения аллергенных растений. Лоратадин назначали по 1 таблетке (10 мг) в день на протяжении 7–12 дней.

Группа больных с пищевой аллергией составила 28 человек, из которых одна половина лечилась Фенкаролом, а вторая — лоратадином. Диагноз пищевой аллергии был установлен на основании клинических данных — аллергологического анамнеза и объективного осмотра. В фазе ремиссии он был подтвержден внутрикожными пробами с пищевыми аллергенами, вспомогательными методами специфической диагностики. Было установлено, что причиной аллергических реакций (крапивницы, отек Квинке, атопический дерматит, риносинусопатия, конъюнктивит, васкулит) были шоколад, кофе, орехи, пшеница, яйца, куриное мясо, говядина, баранина, молоко, кефир, гречневая крупа, сайра, треска, сельдь, клубника, яблоки, сливы, апельсины, горох и др.

У 12 больных было выявлено легкое, у 8 средней тяжести и еще у 8 — тяжелое течение аллергического заболевания (таблица 3).

Из 28 больных с пищевой аллергией 18 страдали хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтероколит, гепатит, холецистит), у 10 больных был выявлен дисбактериоз кишечной флоры.

Фенкарол назначали после очистительной клизмы на фоне диеты, которая исключала употребление пищевых аллергенов, по 50 мг 3–4 раза в сутки при тяжелом течении аллергического процесса и по 25 мг 3 раза в сутки при легком течении. Курс лечения длился 3 недели. При уменьшении симптомов аллергии дозу Фенкарола уменьшали до 25 мг 1 раз в день. Лоратадин назначали по 10 мг в день одинаковой продолжительностью.

Группа больных с медикаментозной аллергией состояла из 84 человек. Клиническими проявлениями медикаментозной аллергии были крапивница, отек Квинке, контактный дерматит, бронхиальная астма, васкулиты, риносинусопатия, конъюнктивит, синдром Стивенса-Джонсона, сывороточная болезнь, остаточные явления анафилактического шока (крапивница, дерматит, отек Квинке). Причиной медикаментозной аллергии была сенсibilизация антибиотиками (пе-

нициллин, стрептомицин, тетрациклин, левомицетин, рифампицин, линкомицин и др.), сульфаниламидами, витаминами (В1, В6), 5-НОКом, невигамоном, анальгином, амидопирином, аспирином, далагиллом, преднизолоном, димедролом, а также введением противостолбнячной сыворотки. Медикаментозная аллергия чаще всего наблюдалась у больных с хроническими соматическими заболеваниями (ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, хронический нефрит, хронический пиелонефрит, хронический гепатит, хроническая пневмония), реже — при острых заболеваниях (острая пневмония, ангина, острые респираторные заболевания и др.).

42 больным этой группы был назначен Фенкарол, а остальным 42 больным — лоратадин. Больные поступали в клинику в тяжелом (17 человек) и средней тяжести (67 человек) состоянии на 2-7 день после начала заболевания (табл. 3). Среди них 35 человек поступили после предыдущего неэффективного лечения другими антигистаминными средствами, в том числе и современными препаратами третьего поколения.

Лечение и обследование больных проводилось традиционно — Фенкарол и лоратадин назначали по одной и той же схеме, что и при лечении больных с пищевой аллергией с учетом индивидуальных особенностей больных.

Фенкарол применяли также при лечении 55 больных сывороточной болезнью, назначая его тем больным, у которых вместе с лимфоаденопатией, полиартралгией, высокой температурой и другими симптомами сывороточной болезни наблюдались крапивница и ангионевротический отек Квинке.

Нами также проведено наблюдение за группой больных аллергической риносинусопатией, которая насчитывала 63 человека. У 30 из них наблюдалось легкое, еще у 30 — средней тяжести и у 3 — тяжелое течение заболевания (табл. 3).

У 25 больных была диагностирована риносинусопатия, вследствие аллергии на домашнюю пыль, эпидермальные, грибковые и бактериальные аллергены, сухой корм для рыб (дафния, гамарус). У 12 больных были ярко выражены симптомы бронхоспазма, которые рассматривались нами как вероятная возможность заболевания бронхиальной астмой, а у 15 больных аллергическая риносинусопатия уже сочеталась с бронхиальной астмой, вызванной аллергией на домашнюю пыль и эпидермальные аллергены. 35 больных до назначения Фенкарола безуспешно лечились другими антигистаминными препаратами. По поводу аллергической риносинусопатии больные принимали Фенкарол по 25 мг 3-4 раза в день в течение 3 недель.

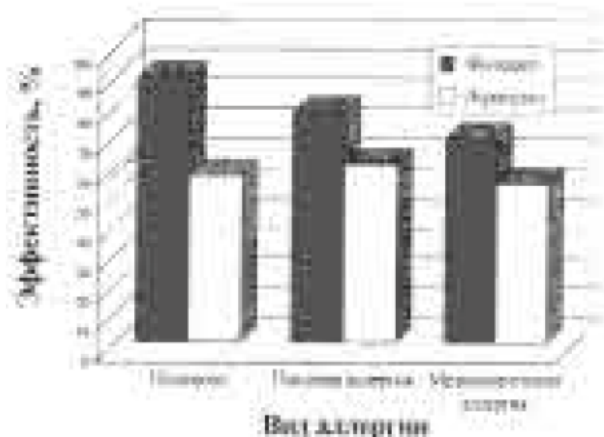
Результаты и обсуждение. В группе больных поллинозом нами была отмечена высокая (90,5%) терапевтическая эффективность Фенкарола по сравнению с лоратадином (55%). Значительно более низкий терапевтический эффект лоратадина объясняется кардиотоксическим синдромом, который возник у больных во время приема препарата. На 2-3 день лечения Фенкаролом исчезали

симптомы поллиноза — насморк, чихание, зуд век, светобоязнь, восстанавливалась трудоспособность. Однако, после отмены препарата симптомы поллиноза возобновлялись снова. Побочных явлений при назначении даже высоких разовых доз Фенкарола (по 50-100 мг 3-4 раза в день) у пациентов не возникало. Следует особо отметить, что все 90 больных безрезультатно лечились другими антигистаминными препаратами — димедролом, тавегилом, диазолином.

Довольно хороший терапевтический эффект (78,5%) при применении Фенкарола с полным исчезновением симптомов аллергии наблюдался нами у 11 больных с пищевой аллергией. Лишь у 3 больных Фенкарол уменьшил, но не купировал полностью крапивницу. Не исключено, что отсутствие полного терапевтического эффекта при назначении препарата внутрь обусловлена длительным и тяжелым воспалительным процессом желудка и кишечника, резко выраженным дисбактериозом, которые способствуют проявлению аллергии. Эффективность от применения лоратадина в группе больных с пищевой аллергией составила 59%.

В группе больных с медикаментозной аллергией уменьшение проявлений аллергии наблюдалось на 2-5 день лечения Фенкаролом, а их полное исчезновение — на 7-10 день лечения. Терапевтический эффект при назначении Фенкарола отсутствовал у 13 больных при тяжелом течении медикаментозной аллергии (бронхиальная астма, васкулит, синдром Стивенса-Джонсона). Терапевтическая эффективность при применении Фенкарола была отмечена в 60 % случаях и в 52 % — в результате лечения лоратадином.

Результаты клинической эффективности Фенкарола и лоратадина у больных с разными видами аллергии приведены на рисунке.



Сравнение эффективности лечения Фенкаролом и лоратадином различных видов аллергии

У всех больных сывороточной болезнью вследствие лечения Фенкаролом исчезли уртикарные высыпания и отек Квинке, а у 58 больных с аллергической риносинусопатией наблюдался значительный терапевтический эффект (92 %), т.е.

полное приостановление клинических проявлений аллергии. В дальнейшем этим больным проводилась специфическая гипосенсибилизация. Неэффективным лечение Фенкаролом оказалось у 5 больных риносинусопатией, которая возникла вследствие бактериальной аллергии на фоне рецидивирующего поллиноза слизистой оболочки носа и органических изменений (гипертрофии носовых раковин).

Выводы

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Фенкарол является более эффективным препаратом, чем лоратадин — широко распространенный препарат второго поколения, в лечении различных видов аллергии, а именно: поллиноза — на 35,5%, пищевой аллергии — на 19,5% и медикаментозной аллергии — на 17%.
2. Фенкарол оказался высокоэффективным препаратом в лечении сывороточной болезни и аллергической риносинусопатии, при которой эффективность составила 92%.
3. Фенкарол оказался эффективным препаратом в лечении некоторых видов аллергии (поллиноз, медикаментозная аллергия, аллергическая риносинусопатия), при которых безуспешно применялись другие антигистаминные препараты, в том числе и современные средства третьего поколения.
4. Фенкарол не оказывает каких-либо существенных побочных эффектов даже при назначении высоких разовых доз (по 50-100 мг 3-4 раза в день). Доказанная высокая терапевтическая эффективность Фенкарола, наряду с отсутствием существенного побочного действия, позволяют рекомендовать его для широкого применения в стационарных и амбулаторных условиях лечения как взрослых, так и детей с аллергическими заболеваниями.

1. Балаболкин И.И., Ефимова А.А. Иммунол. — 1991.— №4. — С. 34-37.
2. Гущин И.С. Лечащий врач.— 2001.— №3. — С.10-27.
3. Гущин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт, 1998. — 252 с.
4. Гущин И.С. Патологическая физиология и экспериментальная медицина. — М.: Медицина, 1999.— №1. — С. 24-32.
5. Гущин И. С. Немедленная аллергия клетки.— М.: Медицина, 1976. — 176 с.
6. Гущин И.С. Основы реаниматологии / Под ред. В.А.Неговского. — М.: Медицина, 1977. — Изд. 3.— С. 310-315.
7. Гущин И. С., Читаева В. Г., Прозоровский Н. С. Иммунол. — 1995. — №3. — С. 55-58.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— Одесса: Астро-Принт, 1999.— С. 416-423.
9. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: Медицина, 1990.— Т. 1-3.
10. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Адельмана. — М.: Практика, 2000. — 467 с.
11. Патерсон Р., Греммер Л. К., Гринбергер П. А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. — М.: Медицина, 2000. — 733 с.
12. Пыцкий В. И. Сборник материалов 1-й Национальной конференции Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. — М., 1997.— С. 38-45.
13. Федосеева В. Н., Порядин Г. В. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии. — Львов. 1977. — С. 189-193.
14. Хаитов Р. М. Аллергия и клин, иммунол. — 1999.— №1. — С. 6-20.
15. Хаитов Р. М., Пинегин Б.В. Экологическая иммунология. — М.: ВНИРО, 1995. — 219 с.
16. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Агар, 1997. -Т. 1-2. — С. 399, 431.
17. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 607 с.
18. Бауманис Э. А., Горкин В. З., Калиия Н. Э. и др. Фармакол. итоксикол. — 1980. — №1. — С. 36-41.
19. Ногалер А. М., Хрящева П. И., Шуфина М. М. Сов. мед.— 1981.— №5.— С. 43-44.
20. Каминка М. Э., Рощина Л. Ф., Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол. — 1980. — №2. — С. 148-153.
21. Яковлев Г. М., Скоробогатов В. И., Свистов А. С. Миронова М. И. Там же. — 1991.— №5.— С. 25-27.
22. Машковский М. Д., Мушина Е. С., Каминка М. Э. Клин. мед. — 1978.— №11.— С. 22-28.
23. Воронкин В. Ф., Чеканова О. А. Вестн. отоларингол.— 1980. — №4. С. 55-57.
24. Каминка М. Э. Фенкарол: Проспект.— М.: ЦБНТИ мед. пром., 1984. — 33 с.
25. Федепко Е. С. Аллергия, астма и клин, иммунол. — 2003. — №6. — Т.7. — С. 10-12.
26. Гущин И. С. Антигистаминные препараты (пособие для врачей).
27. Лусс Л. В., Ильина И. М., Мастернак Ю. А. Аллергия, астма и клин, иммунол. — 2003. — №4. — Т.7. — С. 9-13.
28. Глушков Р. Г. Фенкарол (справка о побочных явлениях и безопасности применения). — 1998.— С. 1-5.

Л.А.ЯШИНА, Н.Г.ГОРОВЕНКО, М.А.ПОЛЯНСКАЯ, С.М.МОСКАЛЕНКО

АНТИГИСТАМИННЫЙ ПРЕПАРАТ ФЕНКАРОЛ В ЛЕЧЕНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ – АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ I-II СТУПЕНИ

Институт фтизиатрии и пульмонологии им.Ф.Г.Яновского АМН Украины

Связь между аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, в том числе и хронологическая, была неоднократно подтверждена в крупных исследованиях. Примерно у 60–80% больных астмой наблюдаются явления ринита. С другой стороны, процент больных аллергическим ринитом, страдающих астмой (38%), значительно превышает частоту встречаемости астмы в общей популяции. Неадекватное лечение аллергического ринита может привести к появлению или обострению бронхиальной астмы [5, 10, 11].

Тесная анатомическая и физиологическая связь (общность слизистой оболочки, наличие назально-бронхиального рефлекса, роль гистамина в развитии аллергического ринита и астмы) верхних и нижних дыхательных путей, результаты иммуногистопатологических и других исследований позволяют предположить, что симптомы аллергического ринита и бронхиальной астмы можно рассматривать как местные проявления системного воспалительного процесса, который называют «аллергическим каскадом» [7, 8, 9].

Сложность аллергического каскада открывает многочисленные возможности для влияния на эффекторные клетки и медиаторы [16, 17]. Аллергены, попадая в дыхательные пути больных с сочетанной патологией – аллергическим ринитом и астмой – связываются с IgE на поверхности тучных клеток, в результате чего происходит их дегрануляция, а высвобождающиеся воспалительные медиаторы – гистамин, брадикинин, лейкотриены и простагландины – вызывают локальный острофазный ответ [10, 15].

Вследствие этого в острую фазу происходит сокращение гладких мышц бронхов, повышается секреция слизи подслизистыми железами, увеличивается кровоток в бронхиальных венулах и их проницаемость, вызывая отек слизистой. Все это ухудшает дыхательную функцию [15, 17].

Поздний ответ, связанный с выбросом цитокинов и хемокинов тучными клетками, стимулирует пролиферацию, дифференцировку и хемотаксис эозинофилов и Т-лимфоцитов-хелперов 2 типа (Th2). Th2-лимфоциты, выделяя цитокины, поддерживают хроническое воспаление.

Аллергическое воспаление, запускаемое ранней фазой аллергического ответа и подкрепленное вовлечением в процесс клеточных участников поздней фазы, является объектом воздействия противоал-

лергических препаратов (кортикостероидов, кромонов, блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов). Использование их позволяет затормозить привлечение в зону аллергических реакций клеток воспаления и инфильтрацию тканей этими клетками, подавить выраженность поздней фазы и ее последствия в виде неспецифической тканевой гиперреактивности. Поэтому применение таких лекарственных средств традиционно относят к базовой противоаллергической терапии [3, 4, 5, 7, 8, 9, 15, 16].

Фенкарол – оригинальный препарат для лечения аллергических заболеваний – относится ко второму поколению антигистаминных средств. Это производное хинуклидилкарбинола (гидрохлорид хинуклидил-3-дифенил-карбинол), белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде. Механизм противоаллергического действия фенкарола объясняется его способностью блокировать H_1 -рецепторы и тем самым предотвращать действие на них гистамина, активировать диаминооксидазу (гистаминазу), что приводит к уменьшению содержания гистамина в тканях и обеспечивает дополнительную противоаллергическую активность препарата [10, 13].

Фенкарол не оказывает снотворного и угнетающего действия на центральную нервную систему [4, 5, 12]. Он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, основное количество препарата и продуктов его метаболизма выделяется с мочой в первые 48 часов.

В условиях эксперимента на моделях (как на изолированных органах, так и *in vivo* на животных), воспроизводящих симптомы аллергических реакций, Фенкарол оказывал выраженное противогистаминное действие: уменьшал или полностью снимал (в зависимости от дозы) спазмогенное действие гистамина на изолированных органах, предотвращал или снимал токсическое действие гистамина при аэрозольной затравке им морских свинок, уменьшал или снимал бронхоконстрикторное действие гистамина [12].

Препарат обладает также антиэкссудативной (при отеках тканей, вызванных гистамином, серотонином, декстраном) и умеренной антисеротониновой активностью. У морских свинок, sensibilizированных яичным белком, обнаружено под влиянием Фенкарола уменьшение анафилактической реакции.

В доклинических исследованиях не установлено местнораздражающее действие и токсическое влияние препарата на функциональное состояние органов и систем организма экспериментальных животных.

По данным клинических исследований терапевтической активности и переносимости Фенкарола, препарат был высокоэффективен при аллергических заболеваниях, его хорошо переносили больные разного возраста, он не оказывал существенных побочных эффектов [4, 6].

Фенкарол не обладает выраженной холинергической активностью. В отличие от димедрола и пипольфена не оказывает выраженного седативного действия.

По данным М.Д. Машковского, Е.С. Мутиной, М.Э. Каминки и других авторов, Фенкарол высокоэффективен при лечении обострения поллинозов, крапивницы, отека Квинке, риносинусопатии, атопического и контактного дерматита, конъюнктивита, вызванных пищевыми, лекарственными, эпидермальными, бытовыми и грибковыми аллергенами [2, 6, 12]. При легком и среднетяжелом течении аллергических реакций в ряде случаев он оказывал терапевтическое влияние, если не действовали другие противогистаминные препараты. Фенкарол обладает выраженными противозудными свойствами [12, 13].

На эффективность Фенкарола при лечении пыльцевой риносинусопатии указывают также В.Ф. Воронкин и О.А. Чеканов [2].

Попытки использовать H_1 -антагонисты при бронхиальной астме были предприняты еще в конце 40-х годов Н. Herxheimer [4]. Особый интерес к использованию этих препаратов возник с появлением H_1 -антагонистов второго и третьего поколений, поскольку:

- 1) в развитии приступа удушья очевидна роль гистамина;
- 2) препараты второго и третьего поколения не обладают побочными эффектами, ограничивающими их применение у больных БА — не вызывают сухость слизистых и не ухудшают отхождение вязкой мокроты;
- 3) благодаря высокому сродству с H_1 -рецепторами они могут быть использованы в дозах, вызывающих практически полную блокаду этих рецепторов.

По некоторым данным в той или иной степени эти препараты после однократного приема уменьшают тонус бронхов и увеличивают $ОФВ_1$, угнетают реакции, провоцируемые ингаляцией гистамина (но не метахолина) или дозированной физической нагрузкой, тормозят раннюю фазу бронхиальной реакции, вызванной ингаляцией аллергена. Клинический эффект был выше при более легкой и атопической астме [13].

В.Н. Ардашев, А.С. Свистов и соавторы выявили отчетливый купирующий и протекторный эффекты Фенкарола у пациентов с ишемической болезнью сердца, у части больных получено достаточно выраженное антиишемическое его действие [1].

На антиаритмическое действие препарата (в эксперименте на кроликах в моделях хлоркальциевой, адреналиновой и строфантиновой аритмий) указывали также М.И. Яковлев и соавторы [18]. Предварительное введение Фенкарола предотвращало развитие аритмии.

Цель исследования — изучение клинико-функциональной эффективности и переносимости препарата Фенкарол (таблетки по 25 мг) производства АО Олайнский химико-фармацевтический завод «ОлайнФарм» у больных персистирующим аллергическим ринитом с легким и среднетяжелым течением, сочетающимся с сопутствующей интермиттирующей (I степень) и легкой персистирующей (II степень) бронхиальной астмой в амбулаторных условиях. Препарат сравнения — Агистам (лоратадин) (таблетки 0,01 г) производства ОАО «Концерн Стирол», г. Горловка Донецкой области, Украина.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 40 пациентов (12 мужчин и 28 женщин в возрасте 18–65 лет), находившихся на амбулаторном лечении в Институте фтизиатрии и пульмонологии им.Ф.Г. Яновского АМН Украины. Критерии включения больных в исследование: установленный диагноз персистирующего аллергического ринита и сопутствующей бронхиальной астмы I—II степени ($ОФВ_1 > 80\%$).

Все участники ознакомились и подписали информированное согласие на участие в эксперименте.

Также были соблюдены критерии исключения пациентов:

- беременность, лактация;
- гиперчувствительность к исследуемым препаратам;
- клинически значимые отклонения лабораторных показателей, требующие дополнительного обследования и интерпретации данных;
- любые сопутствующие декомпенсированные заболевания и острые состояния, наличие которых могло существенно повлиять на результаты исследования;
- обострение основного или сопутствующего заболевания за последние 2 мес. до начала исследования;
- участие в любом другом клиническом испытании.

Пациенты, включенные в исследование, на протяжении 2-недельного периода, необходимого для получения исходных данных о симптомах ринита, астма-счете, частоте применения β_2 -агонистов короткого действия для снятия симптомов астмы, не должны были получать никакой базисной терапии основного (аллергический ринит) заболевания и продолжали базисное лечение согласно степени тяжести бронхиальной астмы: пациенты с легкой персистирующей бронхиальной астмой — 8 (26,6%) пациентов I группы и 4 (40,0%) II группы получали кромоны (Интал или Тайлед), 12 (40,0%) больных I группы и 3 (30,0%) больных II группы — ингаляционные стероиды (ИС) в дозах 250–400 мкг/сут (беклометазона дипропионат или другие ИС в эквива-

лентных дозах). Остальные участники исследования (с I степенью БА) получали только β_2 -агонисты короткого действия по требованию для снятия симптомов. По окончании «периода вымывания» участники были разделены на 2 группы: 30 больных (9 мужчин и 21 женщина) вошли в I (основную) группу (получали в качестве базисной терапии Фенкарол 50 мг 2 раза в сутки), 10 больных (3 мужчины и 7 женщин) составили II (контрольную) группу (получали референтный препарат Агистам 0,01 г один раз в день). Для снятия астматических симптомов был разрешен прием сальбутамола 200 мкг.

Продолжительность исследования составила 10 дней.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести, продолжительности заболеваний, выраженности клинических и функциональных симптомов обеих нозологий.

Исследованы:

- Динамика клинических симптомов ринита: заложенность носа, утрата обоняния, ринорея, зуд в носу, чиханье, головная боль. Интенсивность клинических симптомов ринита оценивали в динамике на основании дневника самонаблюдения пациента и риноскопической картины до лечения и на фоне проводимой терапии.

Выраженность симптомов обозначали в баллах:

- 0 баллов – нет;
- 1 балл – слабые проявления;
- 2 балла – умеренные проявления;
- 3 балла – тяжелые проявления.

- Динамика показателей назальной проходимости — с помощью передней активной риноманометрии («Rhinoscreen», Erich Jaeger). Измерялись: назальный поток справа (Flow R), назальное сопротивление справа (Resist.R), назальный поток слева (Flow L), назальное сопротивление слева (Resist L), суммарный поток (Flow Sum) в шестичасовом мониторинге после однократного приема разовой дозы исследуемого препарата.

- Динамика показателей назальной проходимости до и после курса лечения исследуемым препаратом.

- Клинические симптомы сопутствующей бронхиальной астмы — астма-счет (в баллах), включавший:

– ночные симптомы – пробуждения из-за симптомов астмы:

- 0 – нет;
- 1 – однократное пробуждение длительностью меньше часа, без применения β_2 -агонистов короткого действия;
- 2 – одно пробуждение длительностью меньше часа, с применением β_2 -агонистов короткого действия;
- 3 – одно пробуждение длительностью более часа или несколько пробуждений;
- 4 – большую часть ночи не спал из-за симптомов БА;

– утренние симптомы (утренняя скованность грудной клетки):

- 0 – нет;
- 1 – подъем в обычное время, ощущение скованности грудной клетки, бронхолитик не применялся;
- 2 – подъем в обычное время, ощущение скованности грудной клетки, бронхолитик применялся;
- 3 – подъем раньше обычного из-за симптомов астмы, бронхолитик не применялся;
- 4 – подъем раньше обычного из-за симптомов астмы, бронхолитик применялся;

– дневные симптомы:

- 0 – нет;
 - 1 – изредка посвистывание или затруднение дыхания, возможность подъема по лестнице или в гору;
 - 2 – посвистывание или укорочение дыхания большую часть дня, возможность ходьбы по ровной местности, невозможность подъема по лестнице;
 - 3 – посвистывание или укорочение дыхания большую часть дня, затруднение ходьбы по ровной местности;
 - 4 – очень тяжелое состояние, невозможность выполнять обычную повседневную работу;
- кашель:
- 0 – нет;
 - 1 – редкий;
 - 2 – частый, не снижает активность;
 - 3 – частый, снижает активность;
 - 4 – кашель, обращающий на себя внимание большую часть дня.

– частота приема β_2 -агонистов короткого действия по требованию.

- Динамика объема форсированного выдоха за первую секунду в функциональной пробе на обратимость бронхообструкции с исследуемым препаратом в шестичасовом мониторинге (определялся исходный показатель $ОФВ_1$, пациент принимал однократную дозу препарата, затем исследования $ОФВ_1$ повторялись каждый час на протяжении 6 ч).

- Динамика показателей пикфлоуметрии («Mini-Wright», Clement Clarke Int.), суточной вариабельности по дневнику самонаблюдения (за исход принимали средние показатели за последние 5 дней перед началом лечения, контроль – за последние 5 сут. лечения).

- Динамика показателей бодиплетизмографии с определением общего бронхиального сопротивления, основных легочных объемов и емкостей, показателей потока с анализом петли «поток—объем» форсированного выдоха («MasterLab», Erich Jaeger) до и после курса лечения.

- Динамика лабораторных показателей (эозинофилия крови).

Полученная информация накапливалась в базе данных, в основе которой лежит пакет программ «Excel», что позволило воспользоваться ста-

тистическими и математическими функциями программы и оценить полученные результаты с помощью методов вариационного анализа.

Для оценки достоверности различий средних величин использовался t-критерий Стьюдента (для независимых наблюдений и связанных серий).

Результаты и их обсуждение

Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов аллергического ринита и астмы, функциональных показателей назальной и бронхиальной проходимости по данным риноманометрии и бодиплетизмографии, а также лабораторных исследований крови.

Для определения переносимости (безопасности) исследуемых препаратов регистрировались все нежелательные побочные явления, возникающие в процессе исследования, учитывались изменения общеклинического и биохимического анализов крови.

До начала эксперимента все пациенты жаловались на затрудненное носовое дыхание, заложенность носа, приступообразное чиханье, обильные водянистые и слизистые выделения из носа, головную боль, недомогание, общую слабость. При риноскопии определяли гиперплазию слизистой оболочки полости носа разной степени выраженности. У 18 (60,0%) больных I группы отмечались умеренные проявления симптомов аллергического ринита и у 12 (40,0%) — легкие. Во II группе — у 7 (70,0%) — умеренные и у 3 (30,0%) — легкие.

У всех исследуемых из-за затрудненного носового дыхания преобладало ротовое, сопровождающееся сухостью во рту, нарушением сна, головной болью, эмоциональной неустойчивостью, снижением трудоспособности и когнитивной функции.

Также пациенты отмечали симптомы бронхиальной астмы: в I группе на нарушения сна из-за симптомов астмы 1-2 раза в неделю указывали 12 (40,0%) больных, во II — 5 (50,0%); на утреннюю скованность — 14 (46,7%) больных I группы и 6 (60,0%) второй; на посвистывание и укорочение дыхания днем — 8 (26,7%) и 4 (40,0%) пациентов соответственно в I и II группах.

Всем больным исследовали кровь на эозинофилию: у 34 (85%) количество эозинофилов превышало 5% — у 28 (93,3%) в I группе и 6 (60,0%) во второй.

В начале исследования всем пациентам проводили шестичасовой мониторинг назальной и бронхиальной проходимости после приема однократной дозы исследуемого препарата. На рис. 1 и 2 представлена динамика относительного прироста суммарного носового потока и ОФВ₁ в процессе мониторинга после приема однократной дозы исследуемого препарата.

На протяжении первых двух часов после приема исследуемого и референтного препаратов наблюдалось примерно одинаковое увеличение общего носового потока, однако уже начиная с третьего часа мониторинга процент прироста Flow Sum у больных основной группы составил 4,7% по сравнению с 3,5% в контрольной, максимума (более вы-

раженного в основной группе — 6,8% по сравнению с 4,2% в контрольной группе) показатель достиг в обеих группах на 4 часу мониторинга, практически сохраняясь до 6 часа наблюдения в основной группе, в контрольной — наметилась четкая тенденция к возвращению к исходному уровню.

Максимум относительного прироста ОФВ₁ наблюдался в обеих группах на втором часу мониторинга, составляя в основной группе 5,8%, в контрольной — 5,2%, однако затем в основной группе сформировалось плато и держалось до 4 часа наблюдения, плавно снижаясь, однако на 6 часу мониторинга относительный прирост ОФВ₁ составлял 3,7%, тогда как в контрольной группе сразу после достижения максимального значения началось постепенное снижение показателя, достигнув к 6 часу отметки 1,5%.

Под влиянием терапии с применением исследуемого и референтного препаратов положительная динамика изучаемых клинических показателей отмечена уже в первые дни лечения и была наиболее выражена к 10 дню терапии (рис. 3 и 4).

Ринорея достоверно уменьшилась в I группе на 3 день, во II группе на 5-й, заложенность носа — в I группе на 4 день, во II группе на 5-й, зуд в носу и чихание — в I группе на 5 день, во II группе на 6-й.

К 10 дню лечения умеренное затруднение носового дыхания сохранялось лишь у 2 пациентов I группы и 1 пациента II группы. Другие симптомы круглогодичного аллергического ринита не определены.

В процессе лечения отмечалось уменьшение гиперплазии слизистой полости носа, а через 10 дней у 24 (80%) больных I группы и у 7 (70%) II группы риноскопическая картина нормализовалась.

При проведении риноманометрии в обеих группах наблюдалась положительная динамика изучаемых показателей, однако достоверное увеличение общего носового потока выявлено только в основной группе.

Динамика показателей риноманометрии представлена в таблице 1.

Динамика клинических симптомов астмы представлена в таблице 2.

Фенкарол оказал также положительное влияние и на симптомы сопутствующей бронхиальной астмы. Общий астма-счет в основной группе достоверно уменьшился с $2,6 \pm 0,2$ до $1,6 \pm 0,3$ балла, в контрольной — практически остался на прежнем уровне. Графически динамика симптомов астмы до и по окончании курса лечения представлена на рис. 5.

Так, при более детальном анализе было определено, что по окончании курса лечения в I группе с $40,1 \pm 2,3$ до $26,7 \pm 1,2\%$ достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось количество больных, отмечавших нарушения сна из-за симптомов астмы 1-2 раза в неделю по сравнению с контрольной группой, где наблюдалась тенденция к уменьшению ночных симптомов; в большей степени, чем в контрольной группе, уменьшились жалобы на утреннюю скованность грудной клетки в основной группе — $30,3 \pm 1,1\%$ (во второй — от $45,7 \pm 2,8$ до $36,4 \pm 2,4\%$). Также более выражено было влияние Фенкарола на дневные симптомы астмы и кашель.

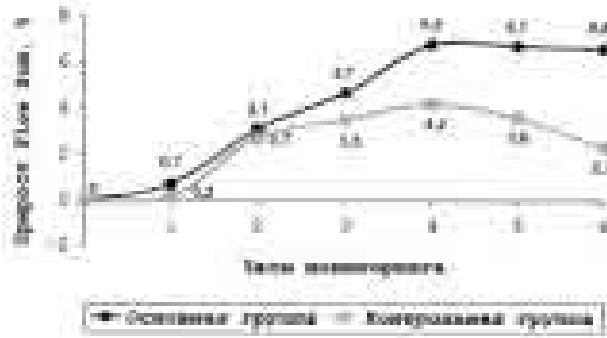


Рис. 1. Динамика относительного прироста суммарного объема слизи у больных основной и контрольной групп в процессе интраназального мониторинга после приема исследуемого препарата.

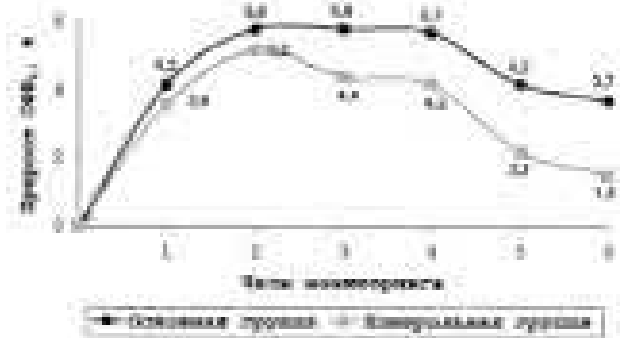
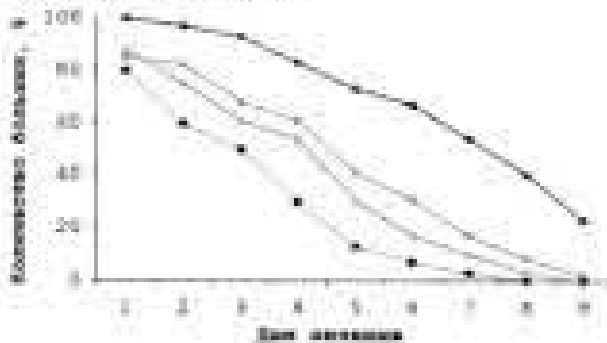


Рис. 2. Динамика относительного прироста ОФВ₂ у больных основной и контрольной групп в процессе интраназального мониторинга после приема исследуемого препарата.



— Заложенность носа — Слезотечение
— Чихание — Зуд

Примечание: * $p < 0,05$

Рис. 3. Влияние Фломакса на аллергические симптомы аллергического ринита.



— Заложенность носа — Слезотечение
— Чихание — Зуд

Примечание: * $p < 0,05$

Рис. 4. Влияние Ларыгина на аллергические симптомы аллергического ринита.

Таблица 1. Динамика показателей назальной проводимости у исследуемых больных до и после лечения, (M±m)

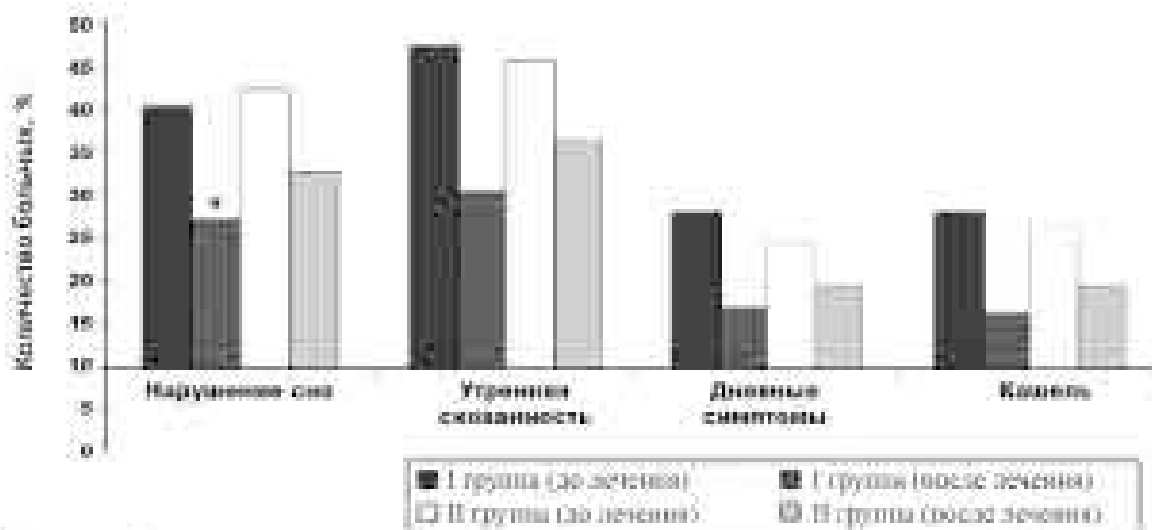
Показатель	I группа (n=38)		II группа (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Flow R, млс	342,8±15,4	402,8±17,1	397,5±17,1	400,4±17,1
Насит. R, «Ринолп»	2,5±0,05	1,2±0,01	3,1±0,1	1,5±0,08
Flow L, млс	303,9±10,8	398,7±14,9	310,8±20,7	330,7±17,5
Насит. L, «Ринолп»	2,3±0,03	0,9±0,03	2,2±0,04	1,1±0,02
Flow Sum, млс	546,7±20,2	601,25±17,4*	568,3±21,4	631,1±24,8

Примечание: *статистически достоверная динамика показателей до и после лечения, $p < 0,05$

Таблица 2. Динамика клинических проявлений астмы у исследуемых больных, (M±m)

Клинические проявления	Средние данные за последние 5 сут. перед началом лечения		Средние данные за последние 5 сут. перед окончанием лечения	
	I группа (n=38)	II группа (n=10)	I группа (n=38)	II группа (n=10)
Общий астматич. счет	2,6±0,2	1,4±0,09	1,6±0,3*	1,3±0,07
Количество ингаляций β ₂ -агонистов по потребности	2,8±1,3	2,3±1,7	1,9±0,5	2,0±0,5
Утренняя ПСО ₂ д ₅ , л/мин	448,3±15,2	461,0±18,0	491,5±14,7*	482,6±17,3

Примечание: *статистически достоверная динамика показателей до и после лечения, $p < 0,05$



Примечание: * статистически достоверная разница до и после лечения, (p < 0,05)

Рис. 1. Влияние Фенкарола и Астисима на клинические симптомы астмы

В обеих группах потребность пациентов в использовании ингаляций β_2 -агонистов уменьшилась – в I группе от $2,3 \pm 1,2$ до $1,9 \pm 0,6$ раза, во II группе – от $2,5 \pm 1,7$ до $2,0 \pm 0,5$ раза в среднем за сутки.

Достоверно (p < 0,05) в основной группе увеличился показатель утренней ПОС – от $448,3 \pm 15,2$ до $491,5 \pm 14,7$ л/мин и уменьшилась ее суточная вариабельность от $21,6 \pm 0,9$ до $16,9 \pm 0,8\%$, тогда как в контрольной группе отмечалась лишь тенденция к улучшению этих показателей.

Наблюдалась также положительная динамика показателей бодиплетизмографии (табл. 3).

При контрольной бодиплетизмографии у пациентов, принимавших Фенкарол, определялось достоверное (p < 0,05) увеличение объема форсированного выдоха за 1 секунду с $84,5 \pm 1,1$ до $92,7 \pm 1,2\%$ и РББ с $74,4 \pm 1,3$ до $81,8 \pm 0,9\%$. В контрольной группе достоверной динамики не было.

В контрольном лабораторном исследовании крови патологических отклонений не выявлено. Количество эозинофилов как в первой, так и во второй группах достоверно уменьшилось: в I группе с $7,2 \pm 0,4$ до $2,9 \pm 0,2\%$, (p < 0,01), во II группе с $6,8 \pm 0,6$ до $3,1 \pm 0,4\%$, (p < 0,01).

Пациенты, участвовавшие в исследовании, не отмечали нежелательных побочных эффектов терапии, что также подтверждено контрольными лабораторными исследованиями: не было патологических отклонений.

Все больные оценили лечение как эффективное.

Пациенты указывали на хорошую переносимость препаратов, отсутствие побочных эффектов и нежелательных проявлений. Субъективно больные оценили переносимость как хорошую.

Врачи-исследователи также отметили высокую эффективность и хорошую переносимость исследуемого препарата.

Выводы

Фенкарол в суточной дозе 100 мг эффективен у больных с сочетанной патологией – аллергическим ринитом и легкой (I, II степень) бронхиальной астмой, что подтверждается динамикой клинических и функциональных симптомов обоих заболеваний: положительная динамика изучаемых функциональных показателей (назальной и бронхиальной проходимости) была отмечена в шестичасовой пробе с исследуемым препаратом: улучшение назальной проходимости под влиянием Фенкарола достигало

Таблица 3. Показатели ФВД у исследуемых больных до и после лечения, (M±m)

Показатель, % от должного	I группа (n=10)		II группа (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
V_{50}	$102,4 \pm 8,3$	$98,2 \pm 4,8$	$99,3 \pm 4,9$	$101,9 \pm 3,3$
VC_{50} (L)	$98,7 \pm 8,5$	$98,2 \pm 4,2$	$94,9 \pm 1,3$	$98,3 \pm 2,5$
РВ (L)	$97,1 \pm 3,1$	$98,7 \pm 2,4$	$98,3 \pm 3,7$	$96,0 \pm 2,8$
FVC (L)	$97,2 \pm 3,3$	$97,9 \pm 4,4$	$95,1 \pm 1,2$	$98,6 \pm 2,5$
FEV1 (L)	$84,5 \pm 1,1$	$92,7 \pm 1,2^*$	$86,9 \pm 1,3$	$88,1 \pm 1,8$
PEF (L/s)	$74,4 \pm 1,3$	$81,8 \pm 0,9^*$	$76,7 \pm 1,4$	$80,2 \pm 2,1$

Примечание: * статистически достоверная разница показателей до и после лечения, p < 0,05

максимума к 4 часу, сохраняясь практически на том же уровне до конца мониторинга (в отличие от референтного препарата, когда его действие, достигнув пика, начало ослабевать), бронхиальной проходимости — максимальный эффект наблюдался на 2 часу мониторинга и удерживался на том же уровне на протяжении 2 часов (при применении Агистама пик эффективности также приходился на второй час, однако продолжительность эффекта была значительно меньшей). То есть, Фенкарол оказывал более продолжительное действие после однократного приема.

На фоне лечения Фенкаролом у пациентов в более ранние сроки по сравнению с Агистамом достоверно уменьшались симптомы аллергического ринита: ринорея — на 3 день, заложенность носа — начиная с 4 дня, чихание и зуд в носу — на 5 день; на 10-й у 80% больных нормализовалась риноскопическая картина, при проведении риноманометрии достоверно ($p < 0,05$) увеличивался общий носовой поток с $546,7 \pm 20,2$ до $601,25 \pm 17,4$ мл/с.

Исследуемый препарат положительно влиял и на течение симптомов бронхиальной астмы, что и проявлялось в достоверном ($p < 0,05$) уменьшении

астма-счета с $2,6 \pm 0,2$ до $1,6 \pm 0,3$ при приеме Фенкарола и улучшении показателей бронхиальной проходимости — увеличении объема форсированного выдоха за 1 секунду с $84,5 \pm 1,1$ до $92,7 \pm 1,2\%$, утренней ПОС_{выд} с $448,3 \pm 15,2$ до $491,5 \pm 14,7$ л/мин и уменьшении ее суточной вариабельности от $21,6 \pm 0,9$ до $16,9 \pm 0,8\%$, тогда как при приеме препарата сравнения отмечалась лишь тенденция к улучшению этих показателей.

Препарат больные хорошо переносили. Никто из участников исследования не предъявлял жалоб на возможные побочные эффекты: сухость слизистых оболочек полости рта, диспептические явления. Особенно пациенты отмечали, что не было сонливости.

По словам пациентов, Фенкарол удобен в применении, что повышало приверженность их лечению, улучшало комплаенс, а, следовательно, эффективность лечения, и приводило к повышению качества жизни этих больных.

Таким образом, Фенкарол в суточной дозе 100 мг можно рекомендовать для широкого использования в медицинской практике.

1. Ардашев В.Н., Свистов А.С., Щербак Ю.А. и соавт. Влияние Фенкарола на некоторые электро-физиологические показатели у больных ишемической болезнью сердца // Военно-медицинский журнал. — 1998. — № 10. — С. 71.
2. Воронкин В.Ф., Чеканова О.А. Лечение пыльцевой риносинусопатии новым антигистаминным препаратом Фенкаролом // Вестник отоларингологии. — 1980. — С. 55—57.
3. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт, 1998. — 252 с.
4. Гуцин И.С. Антигистаминные препараты (пособие для врачей). — М.: Фармарус Принт, 1999. — 180 с.
5. Игнатъева В.И. Клинико-функциональная эффективность Фликсоназе (флутиказона пропионата) в лечении больных аллергическим ринитом, сочетающимся с бронхиальной астмой и синдромом сонного апноэ // Укр. пульмонологичний журн. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 58-59.
6. Каминка М.Э. Фенкарол. — М.: Центральное бюро научно-технической информации медицинской промышленности. — 1984. — 33 с.
7. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Игнатъева В.И. и др. Клинико-функциональная эффективность флутиказона пропионата (Фликсоназе) в лечении больных круглогодичным аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой // Тез. докл. Европейского конгресса по бронхиальной астме. — М., 2001. — Т. 2, № 1. — С. 142.
8. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Игнатъева В.И. и др. Клинико-функциональная эффективность Телфаста в лечении больных круглогодичным ринитом, сочетающимся с бронхиальной астмой // Тез. I з'їзду алергологів України, — К., 2002 — С. 179.
9. Фещенко Ю.И., Игнатъева В.И., Гуменюк Г.Л. и др. Клинико-функциональная эффективность флутиказона пропионата (Фликсоназе) при лечении больных круглогодичным ринитом, сочетающимся с бронхиальной астмой // Тез. I з'їзду алергологів України. — К., 2002. — С. 179.
10. Клиническая алергология / Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: Медпресс-информ, 2002. — 624 с.
11. Ласица О.И. Аллергический ринит (Rhinitis Alergica) // Астма та алерпя. — 2002, — № 3-4. — С. 58-70.
12. Машковский М.Д., Мутина Е.С., Каминка М.Э. Фенкарол и его применение в терапии аллергических заболеваний // Клиническая медицина. — 1978 — № 11, — С. 22-28.
13. Ногалер А.М., Хрящева П.И., Шуфина М.М. Опыт применения нового антиаллергического препарата Фенкарола // Советская медицина. — 1981. — № 5.
14. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. — М.: Триада-Х, 1999. — С.102-112.
15. Федосеева В.Н., Порядин Г.В. Руководство по алергологии и клинической иммунологии — Львов, 1997. — С. 189-193.
16. Фещенко Ю.И., Игнатъева В.И., Гуменюк Г.Л. и др. Телфаст — эффективное противовоспалительное средство при лечении больных бронхиальной астмой, сочетающейся с круглогодичным аллергическим ринитом // Астма та алерпя. — 2002. — №1. — С. 13-16.
17. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Игнатъева В.И. Диагностика и лечение больных аллергическим ринитом, сочетающимся с бронхиальной астмой // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 1999. — № 3. — С. 217227.
18. Яковлев М., Скоробогатов В.И., Свистов А.С. Антиаритмические свойства блокатора Н₁-гистаминовых рецепторов Фенкарола в эксперименте // Фармакология и токсикология. — 1991. — № 5. — С. 25-26.

Л. А. ЯШИНА, Ю. И. ФЕЩЕНКО, В. И. ИГНАТЬЕВА, М. А. ПОЛЯНСКАЯ, Г. В. СИДУН

ФЕНКАРОЛ – ЭФФЕКТИВНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Институт фтизиатрии и пульмонологии им.Ф.Г.Яновского АМН Украины

Аллергические заболевания, в частности, аллергический ринит, бронхиальная астма, хроническая идиопатическая крапивница, атопический дерматит, относятся к числу наиболее распространенных патологических состояний у человека. Увеличение аллергизации населения и рост числа аллергических заболеваний связывают с загрязнением окружающей среды и агрессивным действием многих аллергенов и поллютантов, изменением образа жизни людей, наследственной склонностью к заболеванию [3, 7],

Аллергический ринит является одной из нерешенных проблем современной клинической аллергологии, что обусловлено его широким распространением, частыми обострениями и склонностью к осложнениям [7, 8, 14].

Распространенность аллергического ринита за прошедшее столетие выросла в десятки раз. Эпидемиологические исследования в популяции свидетельствуют о том, что в развитых странах аллергическим ринитом страдает от 10% до 30% населения.

Среди городского населения этот показатель колеблется в пределах 13,9% – 19,8%, а среди сельского – 7,3% – 13,8%.

Официальная статистика не отражает реальную картину распространенности аллергического ринита. Долгое время существовала и существует тенденция к занижению реальных цифр о распространенности аллергического ринита, так как медицинская статистика базировалась только на обращаемости пациентов [14].

Социальное значение аллергического ринита достаточно велико, так как это заболевание чаще встречается у лиц молодого возраста независимо от пола. Аллергический ринит является частью «аллергического марша», в основе которого лежит сенсibilизация верхних дыхательных путей и бронхов в детском возрасте. Данная патология чаще встречается у детей школьного возраста. У детей до 2-х лет интермиттирующий аллергический ринит встречается редко.

Согласно данным официальной статистики около 30% детей, которые болеют аллергическим ринитом, позднее заболевают бронхиальной астмой. Анализ клинических проявлений сенсibilизации респираторной системы у больных атопической астмой показал, что в 95% случаев она сочетается с аллергической риносинусопатией [11].

У детей симптомы аллергического ринита могут негативно влиять на познавательные способности и успешное обучение в школе. Подобные эффекты могут наблюдаться при использовании антигистаминных препаратов 1-го поколения [8].

Аллергический ринит существенно влияет на социальную активность больных – не только на обучение в школе, но и на профессиональную деятельность. Более того, это заболевание является причиной больших финансовых затрат.

Результаты исследования качества жизни пациентов с хроническим ринитом свидетельствуют о значительном снижении общего индекса качества жизни. Так, по данным исследований, проводимых в Европе, средний балл качества жизни у пациентов с хроническим ринитом соответствует таковому у больных бронхиальной астмой II – III степени тяжести. Поэтому сочетанная патология аллергического ринита и бронхиальной астмы усугубляет снижение качества жизни этой категории больных [5, 7, 8].

Установлено, что нелеченный аллергический ринит с выраженными нарушениями функции носа усиливает тяжесть астматических проявлений как у взрослых, так и у детей. Нарушение или полное прекращение носового дыхания вынуждает пациентов постоянно дышать через рот, в результате чего в бронхи попадает неочищенный, неподогретый и неувлажненный воздух, что способствует инфицированию бронхов и большему раздражению слизистой оболочки. Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа может раздражать рефлексогенные зоны и тем самым дополнительно стимулировать возникновение приступов астмы [5, 7, 8, 17].

Инфекционное поражение околоносовых пазух, которое осложняет аллергический риносинусит, способствует формированию бронхита, который, в свою очередь, значительно осложняет проблему лечения астмы [11].

Аллергические заболевания имеют сходный патогенез и по сути дела могут рассматриваться, как местные проявления системного аллергического воспаления [3, 11, 20].

Патогенез аллергического ринита является классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции первого типа, которая состоит из

двух фаз — ранней и поздней. В аллергическое воспаление в слизистой оболочке носа вовлекаются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы и клетки эндотелия. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции [17, 18, 19, 20].

Слизистая оболочка носа обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллерген-специфического IgE на его высокоаффинитивных рецепторах (Fcε-рецепторы I типа — FcεR1) в тучных клетках. В физиологических условиях тучные клетки всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Толчком, запускающим активацию тучных клеток, является связывание аллергена с аллерген-специфическим IgE. При дегрануляции тучных клеток в межклеточное вещество выделяются медиаторы воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают симптомы аллергического ринита. В материале, полученном из полости носа в раннюю фазу аллергического ответа, обнаруживаются гистамин, триптазы, простагландин D₂, лейкотриены (B₄ и C₄) и кинины. Воздействием именно этих медиаторов на нейрорецепторы и сосуды можно объяснить возникновение симптомов ринита в раннюю фазу аллергического ответа [12, 17, 27].

Именно тканевые эффекты гистамина приводят к развитию симптомов аллергического ринита, и в ряде исследований было наглядно подтверждено повышение содержания гистамина в секрете полости носа у атопиков как после интраназальной провокации аллергеном, так и во время его естественной экспозиции. Действие гистамина на слизистую оболочку носа преимущественно обусловлено его контактом с рецепторами первого типа (H₁) [20, 21].

В тканях гистамин синтезируется тучными клетками, а в крови — базофилами. Он служит медиатором разнообразных физиологических и патологических реакций в различных тканях и клетках. Гистамин ассоциируется не только с тучными клетками и базофилами: он был также обнаружен в тромбоцитах, слизистой оболочке желудка, эндотелиальных клетках и нейронах головного мозга. Гистамин оказывает прямое действие на сердце, нарушая как его сократимость, так и электрофизиологические параметры. Он обладает также выраженным гипотензивным действием и представляет собой важный биохимический медиатор воспаления при аллергических заболеваниях.

Действие гистамина опосредуется рецепторами четырех типов, обозначаемых как H₁, H₂, H₃ и по последним данным, H₄ [21, 22, 23, 25, 26]. Данные последних исследований позволяют предположить, что не только H₁, но и H₄-рецепторы играют роль при аллергии: H₁-рецепторы отвечают за большинство симптомов ранней фазы аллергического ответа (вазодилатацию, отек и зуд), а H₄-рецепторы — способствуют накоплению клеток воспаления (в частности, эозинофилов) в местах аллергического воспаления. Как большинство всех G-протеин-связанных рецепторов (GPCRs), гистаминовые рецепторы находятся в состоянии равновесия между их активной и неактивной формой — агонисты стимулируют активные формы, а антагонисты воздействуют на неактивные [21].

нисты стимулируют активные формы, а антагонисты воздействуют на неактивные [21].

H₁-гистаминовые рецепторы закодированы в хромосоме 3p и отвечают за большинство эффектов гистамина при аллергическом ответе. Стимуляция этих рецепторов и последующая активация Gαq-протеина приводит к фосфолипаза C-катализируемому гидролизу мембраны фосфолипидов и инициации каскадов биохимических реакций — выработки инозитол трифосфата (IP₃), активацией протеинкиназы C, мобилизацией кальция. В последнее время появились данные о том, что H₁-рецепторы активируют транскрипцию ядерного фактора κB (NFκB), а известно, что как H₁-рецепторы, так и повышенная регуляция цитокинов, и адгезия протеинов, инициированных в NFκB, принимают участие в аллергической реакции [21].

Действуя через рецепторы H₁ и H₂, гистамин вызывает артериальную гипотензию (вследствие вазодилатации), тахикардию, гиперемию и головную боль, тогда как активация только рецепторов H₂ ведет к повышению секреции и кислотности желудочного сока. Стимуляция рецепторов H₃, локализирующихся в головном мозге, возможно обладает негативным модулирующим действием. Блокада H₁-рецепторов ведет, прежде всего к подавлению аллергической реакции, тогда как блокада H₂-рецепторов угнетает в первую очередь секрецию желудочного сока. H₄-рецепторы в настоящее время являются объектом пристального изучения [21].

После разрешения ранней фазы через несколько часов без дополнительной аллерген-специфической провокации возникает в той или иной степени выраженная поздняя отсроченная фаза аллергического ответа. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов, причем появление фактически уже было индуцировано в раннюю фазу медиаторами тучных клеток. Есть данные о том, что Т-лимфоциты участвуют в конечном звене патогенеза аллергического ринита. Для активации Т-лимфоцитов необходимо их взаимодействие с антиген-презентирующими клетками роль которых могут выполнять клетки Лангеранса, несущие высокоаффинитивные рецепторы для IgE. Для накопления в ткани лимфоцитов требуется довольно продолжительный интервал времени. Поэтому цитокины Т-лимфоцитов (Th2-профиля) вовлекаются в процесс поддержания аллергического воспаления только на заключительных этапах. IL-4 (или IgE-13), продуцируемых активированными Th2-клетками, повышают уровень аллерген-специфического IgE у больных ринитом после очередного воздействия аллергена. Другие Th2-цитокины (IL-3, IL-5, GM-CSF) участвуют в поддержании тканевой эозинофилии за счет стимуляции костномозговых клеток-предшественников, усиления созревания клеток, последующей избирательной активации, продления срока жизни и угнетения апоптоза эозинофилов. Принято считать, что изменения в клеточном составе во время поздней фазы аллергического ответа за счет

поступления эозинофилов, базофилов, Th2-клеток и поддержания активности тучных клеток имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа. На таком измененном фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы. Однажды развившееся воспаление в слизистой оболочке носа сохраняется в течение нескольких недель после воздействия аллергена. При круглогодичном аллергическом рините, когда имеет место длительное воздействие низких концентраций аллергена, наблюдается персистирующее воспаление в слизистой оболочке носа [3, 8, 14].

Обе фазы проявляются одинаковыми симптомами (затруднением носового дыхания, ринореей, зудом и чиханьем), однако заложенность носа более выражена во время поздней фазы.

Естественное течение аллергического ринита, для которого характерны ежедневные повторные контакты с аллергеном, существенно отличается от клинической картины однократной внутриназальной провокации. На «подготовленном» фоне последующие воздействия тех же концентраций аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы. Этот феномен, названный праймирующим эффектом, заключается в том, что воздействие аллергена подготавливает (праймирует) слизистую оболочку к последующим контактам, делая ее более чувствительной. В результате при каждой последующей провокации количество пылевых частиц, требующееся для появления симптомов ринита, снижается в десятки раз. Феномен праймирования объясняет, в частности тот факт, что у лиц, сенсibilизированных к пыльце деревьев и луговых трав, после окончания сезона цветения деревьев могут возникать выраженные симптомы ринита даже при минимальных концентрациях пыльцы в воздухе [8, 18].

При персистирующем (круглогодичном) рините, когда имеет место длительное воздействие низких концентраций аллергена, развивается хроническое воспаление в слизистой оболочке носа. Исследования последних лет показали, что у больных аллергическим ринитом (в том числе сезонным) даже при отсутствии повторных воздействий аллергена в течение отдельного времени в силу ряда причин сохраняются воспалительные изменения в слизистой оболочке — «минимальное персистирующее воспаление». Понимание данного феномена и привело, в частности, к пересмотру существующей классификации, когда вместо сезонной и круглогодичной было предложено выделять интермиттирующую и персистирующую формы аллергического ринита [17, 18].

Клинические проявления аллергического ринита характеризуется четырьмя классическими симптомами: зудом в носу, приступообразным чиханьем, водянистыми выделениями из носа (ринореей) и заложенностью носа. Нередко к основным симптомам присоединяются головная боль, снижение обоняния, проявления конъюнктивита. При физикальном осмотре можно наблюдать приоткрытый рот, синие круги под глазами (возникающие из-за стаза в периор-

битальных венах в результате постоянно нарушенного носового дыхания), а также поперечной складки на спинке носа, развивающейся из-за того, что пациентам часто приходится потирать кончик носа («аллергический салют»). При передней риноскопии отмечают значительное количество белого, иногда пенистого секрета в носовых ходах; резкий отек носовых раковин с инъекциями сосудов, а также серый или цианотичный цвет и наличие характерной пятнистости слизистой оболочки (симптом Воячека). В фармакотерапии аллергического ринита используются шесть основных групп лекарственных препаратов, причем место каждой из этих групп достаточно четко определено их механизмом действия на отдельные моменты патогенеза или симптомы заболевания [3, 4, 13, 17, 29].

1. Антигистаминные средства
2. Кортикостероиды
3. Стабилизаторы тучных клеток
4. Сосудосуживающие препараты
5. Антихолинергические средства
6. Модификаторы лейкотриенов

Одним из главных медиаторов аллергических реакций является гистамин, поэтому средствами выбора в лечении аллергических заболеваний, прежде всего ринита и хронической крапивницы, остаются блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов [24, 27, 29, 30].

Антигистаминные лекарственные средства, конкурирующие с гистамином на уровне H_1 -рецепторов органов-мишеней, обозначают как H_1 -блокаторы, или блокаторы H_1 -рецепторов.

Они оказывают слабое действие на H_2 и H_4 -рецепторы (связанные с ними эффекты изучены недостаточно) и практически не влияют на H_2 -рецепторы. Благодаря блокаде H_1 -рецепторов антигистаминные препараты оказывают бронхолитический эффект при бронхоспазме, вызванном гистамином, спазмолитическое действие на гладкие мышцы кишечника, предупреждают расширение сосудов (кроме коронарных, тонус которых регулируют H_2 -рецепторы) и «кровопотерю в собственные сосуды», вызываемую гистамином. Они нормализуют повышенную проницаемость сосудистой стенки, особенно в капиллярном русле. Таким образом, блокаторы H_1 -рецепторов предупреждают или сводят к минимуму аллергические реакции, блокируя индуцируемые гистамином эффекты, причем эффективность антигистаминных препаратов обеспечивается их способностью конкурентно ингибировать влияние гистамина на локусы специфических H_1 -рецепторных зон в эффекторных структурах тканей. Эти препараты уменьшают чиханье, зуд в полости носа, ринорею, но они мало влияют на заложенность носа [24].

Фармакологические эффекты антигистаминных препаратов I поколения (этанолламины, этилендиамины и др.) определяются их чрезвычайно высокой липофильностью и способностью блокировать рецепторы разных типов:

- антигистаминное действие (блокада рецепторов гистамина)

- антихолинергическое действие (уменьшение экзокринной секреции, повышение вязкости секретов) центральная холинолитическая активность (седативное и снотворное действие)
- усиление действия депрессантов ЦНС
- потенцирование эффекта катехоламинов (колебания АД)
- местное анестезирующее действие.

Фармакологические особенности действия антигистаминных препаратов I поколения дают большой спектр побочных эффектов. Побочные действия АГП I поколения:

- седативный и снотворный эффекты: сонливость, чувство усталости или возбуждения, дрожь, нарушение сна
- нарушение координации движений, концентрации внимания и атаксия (эффекты потенцируются алкоголем)
- головокружение, головные боли, понижение давления
- сухость во рту, онемение слизистой полости рта
- боли в желудке, запоры, тошнота, задержка мочи (атропиноподобные эффекты)
- кожные высыпания
- бронхоспазм
- кардиоваскулярные эффекты, тахикардия
- при парентеральном введении – транзиторное падение артериального давления, периферическая вазодилатация.

Кантигистаминным препаратам 1-го поколения относятся: димедрол, супрастин, клемастин, пипольфен.

Антигистаминные препараты 2-го поколения были разработаны в 1981 году. По антиаллергической активности они сопоставимы с препаратами 1-го поколения, но не оказывают седативных и некоторых других побочных эффектов [3, 15].

Фенкарол – это производное хинуклидил-карбинола (гидрохлорид хинуклидил-3-дифенил-карбинол), относится ко 2-му поколению антигистаминных средств. Механизм противоаллергического действия фенкарола объясняется его способностью блокировать H_1 -рецепторы и тем самым предотвращать действие на них гистамина. Кроме того, в отличие от классических препаратов этой группы, он активирует энзим диаминоксидазу (гистаминазу), который расщепляет до 30% эндогенного гистамина, что приводит к уменьшению содержания гистамина в тканях и обеспечивает дополнительную противоаллергическую активность препарата. Этим объясняется эффективность фенкарола для больных, устойчивых к другим противогистаминным средствам [7, 10].

Фенкарол плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и мало влияет на процесс минирования серотонина в мозге, слабо влияет на активность моноаминоксидазы.

Препарат не оказывает снотворного и угнетающего действия на центральную нервную систему [9, 16]. Фенкарол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, основное количество препарата и продуктов его метаболизма выделяется с мочой в первые 48 часов.

Препарат обладает также антиэкссудативной умеренной антисеротониновой активностью. Не оказывает местно-раздражающего действия и токсического влияния на функциональное состояние организма. Не обладает выраженной холинэргической активностью [4, 6].

В литературе имеются лишь единичные сообщения о состоянии дыхательной функции носа при аллергическом рините. Отсутствует и единый подход к оценке получаемых результатов. Возникает необходимость объективизации результатов лечения путем исследования функции носового дыхания [14, 15, 18, 19, 24, 27, 28].

С целью отбора больных для лечения Фенкаролом и контроля за проводимым лечением мы использовали переднюю активную риноманометрию.

Целью нашего исследования было изучить клинико-функциональную эффективность и переносимость препарата «Фенкарол», таблетки по 25 мг производства АО Олайнский химико фармацевтический завод «ОлайнФарм» у больных персистирующим аллергическим ринитом с легким и среднетяжелым течением в амбулаторных условиях. Препарат сравнения – Агистам (лоратадин), таблетки 0,01 г, производства ВАТ «Концерн Стирол», г. Горловка Донецкой области, Украина.

Обследовано 30 пациентов с персистирующим аллергическим ринитом (12 мужчин, 18 женщин в возрасте 18-65 лет), находившихся на амбулаторном лечении в Институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины.

I, основную группу составили 20 больных (9 мужчин, 11 женщин), которые получали Фенкарол по 50 мг 2 раза в сутки. II, контрольную группу составили 10 больных (3 мужчины и 7 женщин), которые получали референтный препарат Агистам по 0,01 г один раз в день.

Продолжительность исследования составила 10 дней. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести, продолжительности заболевания, выраженности клинических и функциональных симптомов аллергического ринита.

Аллергическая природа ринита была подтверждена у всех пациентов кожно-аллергическими тестами, проведенными до начала исследования.

Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических симптомов аллергического ринита, частоте использования деконгестантов, функциональных показателей назальной проходимости по данным риноманометрии, лабораторных показателей анализов крови.

Интенсивность клинических симптомов ринита (заложенность носа, потеря обоняния, ринорея, зуд в носу, чихание, слезотечение, головная боль) оценивали в динамике на основании дневника самонаблюдения пациента и риноскопической картины до лечения и на фоне проводимой терапии. Выраженность симптомов обозначали в баллах: 0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – слабые проявления симптомов; 2 балла – умеренные проявления симптомов; 3 балла – тяжелые проявления симптомов (эозинофилии крови).

Исследование показателей назальной проходимости проводилось с помощью передней активной риноманометрии на аппарате «Rhino-screen» фирмы «Erich Jaeger». Измерялись: назальный поток справа (Flow R), назальное сопротивление справа (Resist. R), назальный поток слева (Flow L), назальное сопротивление слева (Resist L), суммарный поток (Flow Sum). До начала лечения всем пациентам проводилась проба 24 часовым мониторингом на фоне приема дневной дозы исследуемого препарата. При наличии прироста нозового потока в пробе пациентов отбирали на лечение этим препаратом.

Для оценки переносимости (безопасности) исследуемых препаратов регистрировались все нежелательные побочные явления, возникающие в процессе исследования, оценивались изменения общеклинического и биохимического анализа крови.

Полученные данные накапливались в базе данных, в основе которой лежит пакет программ «Excel», что позволило использовать статистические и математические функции программы и оценивать полученные результаты с помощью методов вариационного анализа.

Для оценки достоверности различий средних величин использовался t-критерий Стьюдента (для независимых наблюдений и связанных серий).

До начала исследования все пациенты предъявляли жалобы на затрудненное носовое дыхание, заложенность носа, приступообразное чихание, обильные слизистые выделения из носа, головную боль, недомогание, слабость. При риноскопии определялась гиперплазия слизистой оболочки полости носа разной степени выраженности. У 13 (65,0%) больных I группы отмечались умеренные проявления симптомов аллергического ринита и у 7 (35,0%) – легкие. Во II группе – у 7 (70,0%) умеренные и у 3 (30,0%) – легкие. У всех обследуемых отмечалось снижение качества жизни. Из-за затрудненного носового дыхания, преобладало ротовое дыхание, сопровождающееся сухостью во рту, нарушением сна, головной болью, эмоциональной неустойчивостью, снижением трудоспособности.

Всем больным была исследована кровь на эозинофилию. Так, значение эозинофилов выше 5% наблюдалось у 17 (85%) больных I группы и 70,0% II группы.

В процессе лечения всем пациентам проводился 24 часовый мониторинг назальной проходимости. На рисунке 1 представлена динамика относительного прироста суммарного нозового потока в процессе лечения.

Через час после приема исследуемого препарата отмечался прирост общего нозового потока, который составлял 0,8%, в то время как в контрольной группе этот показатель составлял 0,3%. Максимум относительного прироста суммарного нозового потока наблюдался на 24 часу после приема фенкарола и составлял 18,7%. В контрольной группе этот показатель находился в пределах 15,3%.

Через 24 часа от начала лечения прирост общего нозового потока в основной группе был достоверно выше ($18,7 \pm 0,7$ мл/сек) чем в контрольной ($15,3 \pm 0,8$), $p < 0,01$. Это может быть обусловлено тем,

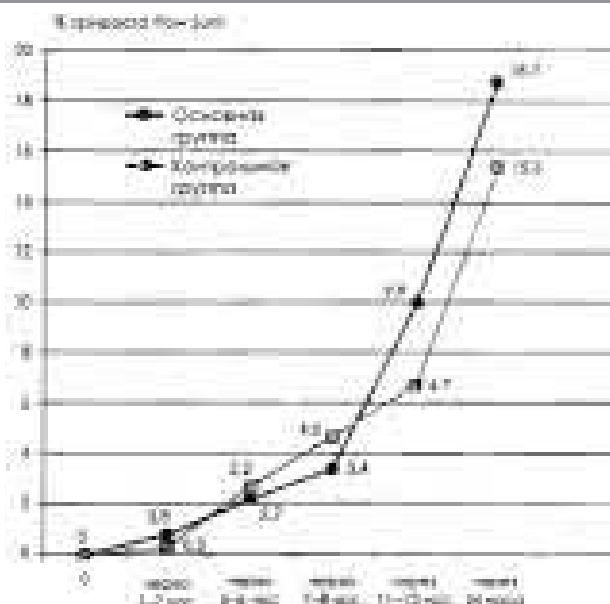


Рисунок 1. Динамика относительного прироста суммарного нозового потока у больных основной и контрольной группы в процессе 24-часового мониторинга после приема исследуемого препарата



Рисунок 2. Использование деконгестантов больными основной и контрольной группы в процессе лечения

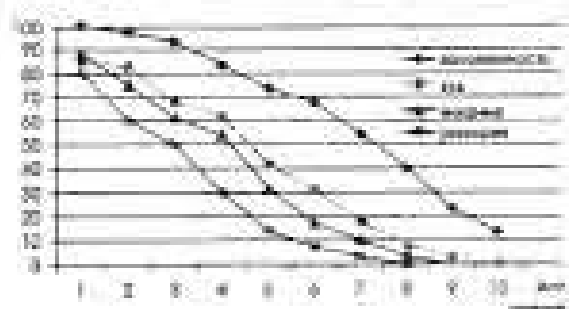


Рисунок 3. Динамика симптомов аллергического ринита в основной группе

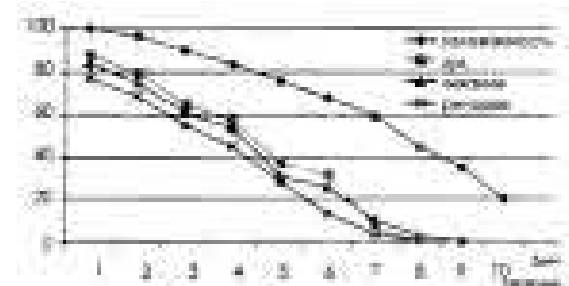


Рисунок 4. Динамика исчезновения симптомов ринита в контрольной группе

Таблица 1

Динамика показателей риноманометрии у больных I и II групп до и после лечения, ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n = 20)		II группа (n = 10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Flow R, мл/сек	339,7 ± 15,9	401,5 ± 17,7	288,7 ± 18,5	397,6 ± 16,7
ResistR, кПахс/л	2,7 ± 0,04	1,6 ± 0,01	2,9 ± 0,1	1,7 ± 0,09
Flow L, мл/сек	228,1 ± 17,3	309,6 ± 15,1	304,5 ± 19,8	239,8 ± 17,9
Resist L кПахс/л	2,3 ± 0,03	1,2 ± 0,02	2,3 ± 0,02	1,9 ± 0,03
Flow Sum, мл/сек	567,8 ± 19,6	711,1 ± 18,3*	593,2 ± 21,3	637,3 ± 23,8

что фенкарол назначался пациентам 3 раза в день, в результате чего его максимальная концентрация в крови, а следовательно и влияние на клинические симптомы ринита, было выше чем у агистама, который назначался 1 раз в сутки.

На рисунке 2 видно, что до начала лечения большинство пациентов (85% I группы и 80% II группы) для облегчения носового дыхания использовали деконгестанты. На фоне проводимого лечения потребность в использовании деконгестантов значительно уменьшалась. К 10 дню лечения в контрольной группе только 1 пациент продолжал принимать деконгестанты, а все пациенты I группы перестали их использовать. Под влиянием лечения с применением фенкарола положительная динамика изучаемых клинических показателей была отмечена уже в первые дни лечения и была наиболее выражена к 10 дню терапии (Рис. 3, 4).

Ринорея достоверно уменьшилась в I группе на 3-й день, во II группе на 5-й день, заложенность носа – в I группе на 4-й день, во II группе на 5-й день, зуд в носу и чихание, – в I группе на 5-й день, во II группе на 6-й день.

К 10 дню лечения умеренное затруднение носового дыхания сохранялось лишь у 2 пациентов I группы и 1 пациента II группы. Другие симптомы аллергического ринита не определялись.

В процессе лечения отмечалось уменьшение гиперплазии слизистой полости носа, а через 10 дней у 17 (85%) больных I группы и у 8 (80%) II группы определялась нормализация риноскопической картины.

Все пациенты отмечали улучшение качества жизни. Параллельно с восстановлением носового дыхания, у больных восстанавливался нормальный сон, исчезала головная боль, улучшалось эмоциональное состояние, повышалась работоспособность.

При проведении риноманометрии в обеих группах больных отмечена положительная динамика изучаемых показателей, однако достоверное увеличение общего носового потока наблюдалось только в основной группе (таблица 1).

При контрольном лабораторном исследовании крови патологических отклонений выявлено не было. Количество эозинофилов как в первой, так и во второй группах достоверно уменьшилось: в I группе с ($9,1 \pm 0,4$) до ($2,5 \pm 0,2$)%, $p < 0,01$, во II группе с ($8,7 \pm 0,5$) до ($2,7 \pm 0,3$), $p < 0,01$.

Все больные, принимавшие участие в исследовании, оценили эффективность лечения положительно.

Пациенты отмечали хорошую переносимость препаратов. У большинства больных отсутствовали побочные эффекты и нежелательные проявления.

Только у 1 больного в I группе и у 1 больного во II группе были отмечены побочные эффекты. У пациента I группы, принимавшего фенкарол побочные эффекты проявились в виде проходящих диспептических расстройств, что не потребовало отмены препарата. У пациентки II группы, принимавшей агистам, побочные эффекты проявились в виде кожных высыпаний и бронхоспазма. У этой больной препарат был отменен.

Субъективная оценка переносимости исследуемых препаратов была отмечена как положительная 95% больными I группы и 90% больными II группы.

Врачами – исследователями также отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость исследуемого препарата (у 95% больных I группы и у 90% больных II группы).

Выводы:

1. Фенкарол в суточной дозе 100 мг эффективен у больных с персистирующим аллергическим ринитом легкой и средней степени тяжести, что подтверждалось динамикой клинических симптомов и показателями риноманометрии. Положительная динамика изучаемых клинических показателей была отмечена уже в 24 часовой пробе с исследуемым препаратом, а также в первые дни лечения и была наиболее выражена к 10 дню терапии.
2. На фоне лечения Фенкаролом у пациентов в более ранние сроки уменьшались симптомы аллергического ринита: ринорея, чихание, зуд в носу, заложенность носа, нормализовалась риноскопическая картина, достоверно увеличивался общий носовой поток при проведении риноманометрии по сравнению с контрольной группой.
3. Наличие прироста общего носового потока в функциональной пробе с противоаллергическим препаратом при проведении риноманометрии является одним из критериев отбора больных для лечения аллергического ринита этим препаратом.
4. Применение Фенкарола способствовало снижению числа эозинофилов в лабораторных показателях крови больных, что свидетельствовало о снижении интенсивности аллергического воспаления.
5. Препарат не оказывал серьезных побочных эффектов и хорошо переносился пациентами.

1. Влияние фенкарола на некоторые электрофизиологические показатели у больных ишемической болезнью сердца / Адрашев В.Н., Свистов А.С., Щербак Ю.А. и др. // Военномедицинский журнал. — 1998. — № 10. — С.71.
2. Воронкин В.Ф., Чеканова О.А. Лечение пыльцевой риносинусопатии новым антигистаминным препаратом фенкаролом // Вестник отоларингологии. — 1980. — С. 55-57.
3. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М., Фар-марус Принт, 1998. — 252 с.
4. Гушин И.С. Антигистаминные препараты. — М.: Aventis Pharma, 2000. — 55 с.
5. Игнатъева В.И. Клинико-функциональная эффективность фликсоназе (флутиказона пропионат) в лечении больных аллергическим ринитом, сочетающимся с бронхиальной астмой и синдромом сонного апноэ // Укр. пульмонологичний журн. — 2000. — № 2 (додаток). — С58-59.
6. Каминка М.Э. Фенкарол. Проспект. —Центральное бюро научно-технической информации медицинской промышленности. — М., 1984. — 33 с.
7. Клиническая аллергология / Под ред. Р.М. Хаитова. — Москва: Медпресс-информ, 2002. — 624 с.
8. Ласица О.И. Аллергический ринит (RhinitisAlergica) //Астма та алергія. — 2002. — № 3-4. — С. 58-70.
9. Машковский М.А., Мутина ЕС, Каминка М.Э. Фенкарол и его применение в терапии аллергических заболеваний // Клиническая мед. — 1978. — №11. — С22-28.
10. Ногалер А.М., Хрящева П.И., Шуфина М.М. Опыт применения нового антиаллергического препарата фенкарола.// Советская мед. —1981. — №5.
11. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.б. Аллергические заболевания. — Москва: Триада-Х, 1999. — С. 102-112.
12. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии / В. Н. Федосеева, Г. В. Порядин и др.-Львов, 1997. — С. 189-193.
13. Телфаст — эффективное противовоспалительное средство при лечении больных бронхиальной астмой, сочетающейся с круглогодичным аллергическим ринитом / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, В. И. Игнатъева и др. // Астма та алергія. — 2002. — №1. — С. 13-16.
14. Фещенко Ю.И., Яшина А.А., Игнатъева В.И. Диагностика и лечение больных аллергическим ринитом, сочетающимся с бронхиальной астмой // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 1999. — № 3. — С. 217-227.
15. Яковлев М., Скоробогатов В.И., Свистов А.С. Антиаритмические свойства блокатора H1-гистаминовых рецепторов фенкарола в эксперименте // Фармакология и токсикология. — 1991. — №5. — С. 25-26.
16. Яшина А.А., Горovenko Н.Г., Полянская МЛ., Москаленко СМ. Антигистаминный препарат фенкарол в лечении комбинированной патологии — аллергического ринита и бронхиальной астмы I — II степени // Астма та алергія. — 2003. — № 2-3. — С. 40-49.
17. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report // J. Allergy Clin. Immunol. —2001. — Vol. 108. — P. 147-334.
18. Breborowicz A., Burchardt B., Pieklik H. Asthma, Allergic rhinitis and atopic dermatitis in school children // Pneumonol. Alergol. Pol. — 1995. — Vol. 63. — P. 157-161.
19. Calderon M.A., Devalia J.L, Prior A.J. A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured from nasal biopsy specimens of atopic. patients with and without rhinitis, and nonatopic subjects without rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 99. — P. 65-76.
20. Church K Martin. H1-antihistamines and inflammation // Clin. Exp. Allergy. — 2001. — Vol. 3. — P. 1341-1343.
21. Church K Martin. Histamine Receptors, inverse agonism, and allergy // Allergy Clin. Immunol. Int. — 2004. — Vol. 16. — P. 112-116.
22. Code F., Guenin S.P., Rique H. Structure and expression of the human histamine H4-receptor gene // Biochem. Biophys. Res. Commun. —2001.-Vol. 284.-P. 301 —309.
23. Histamine H4-receptor mediates chemo-taxis and calcium mobilization of mast cells / Hofstra C. L, Desai P. J. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 305. — P. 1212-1221.
24. Muether P.S., Gwaltney JM. Variant effect of first and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the reflex in the common cold // Clinical Infectious Disease. —2001. Vol. 33. — P. 1483 — 1488.
25. Nguyen T., Shapiro D.A. et al. Discovery of a novel member of the histamine receptor family // Mol. Pharmacol. — 2001. — Vol. 59. — P. 427433.
26. O'Really M., Alpert R. et al. Identification of a histamine H4-receptor on human eosinophils: Role on eosinophil chemotaxis // J. Recept. Sic Transdust Res. — 2002. — Vol. 22. — P. 433-448.
27. Pipkom U. Mediators and nasal allergy // C Exp. Allergy. — 1989. — Vol. 585-589.
28. Ross A.M., Fleming DM. Incidence of alter rhinitis in general practice, 1981-199 // B.A — 1994. № 308. — P. 897-900.
29. Trigger G., Davies R. Local antihistamine // C Exp. Allergy. — 1996. — Vol. 26. — P. 1108-1111.
30. Wang D., Clement P., Smitz J. Effect of H1 and H2 antagonists on nasal symptoms and maditor release in atopic patients after nasal allergen challenge during the pollen season // Clin Exp. Allergy. — 1996. — Vol. 116. — P. 91-96.

С.Н. НЕДЕЛЬСКАЯ, Е.Д. КУЗНЕЦОВА, И.В. СОЛОДОВА,
В.И. МАЗУР, Т.Г. БЕССИКАЛО

ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В ОСТРЫЙ ПЕРИОД

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение, антигистаминные препараты.

Атопический дерматит (АД) — одно из наиболее распространенных в мире кожных заболеваний у младенцев и детей. Дебют АД возникает в течение первых 6 мес жизни в 45% случаев, в течение первого года жизни — в 60% и до 5-летнего возраста — в 85% [2, 3].

АД — важная медикосоциальная проблема, так как его распространенность неуклонно растет, отмечено более раннее появление первых признаков заболевания у детей с 1-2-месячного возраста (по некоторым данным в 47% случаев); увеличилась частота тяжелых форм АД с расширением площади поражения кожи; возросла доля больных с хроническим рецидивирующим течением, торпидным к традиционной терапии; значительно снижается качество жизни больных АД, что связано с психосоматическими нарушениями и косметическими дефектами [5].

Заболеваемость АД по данным ВОЗ, достигает 15 и более на 1000 населения и увеличивается во всем мире, что обуславливается неблагоприятной экологической обстановкой, загрязнением окружающей среды.

Термин «атопический дерматит» определяет иммунологическую (аллергическую) концепцию патогенеза заболевания, основанную на понятии атопии как генетически обусловленной способности организма к выработке высокой концентрации общего и специфического IgE в ответ на воздействие аллергенов и триггеров окружающей среды.

Причинные факторы (триггеры)

- Аллергенные:
 - пищевые;
 - бытовые;
 - пыльцевые;
 - эпидермальные;
 - грибковые;
 - бактериальные;
 - вакцинальные.
- Неаллергенные:
 - психоэмоциональные;
 - метеорологические;
 - табачный дым;
 - пищевые добавки;
 - ксенобиотики;
 - поллютанты.

Факторы, которые усиливают действие триггеров:

- климатогеографические;
- нарушение характера питания;
- нарушение ухода за кожей;
- бытовые;

- вакцинация;
- психологический стресс;
- ОРВИ.

АД — раннее и частое клиническое проявление атопии у детей, представляет собой хроническое генетически обусловленное аллергическое воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы, приводящее к повреждению всех слоев эпидермиса и характеризующееся возрастной морфологией высыпаний, локализацией, стадийностью и склонностью к рецидивирующему течению [6].

Так как кожа является органом мишенью, наружная терапия, в частности уход за кожей, очень важна. Современные средства ухода за кожей (увлажняющие и смягчающие) входят в стандартную терапию АД. Они обладают глюкокортикоидсберегающим эффектом и используются для достижения и поддержания контроля над симптомами заболевания. К этой группе средств относят индифферентные кремы, мази, лосьоны, масляные ванны, а также ванны с добавлением различных смягчающих и увлажняющих кожу компонентов. Смягчающие средства поддерживают кожу в увлажненном состоянии и могут уменьшать зуд. Их следует наносить регулярно, не менее 2 раз в сутки, в том числе после каждого мытья или купания, даже в те периоды, когда симптомов АД нет [1]. Мази и кремы более эффективно восстанавливают поврежденный гидролипидный слой эпидермиса, чем лосьоны. В Украине для ухода за кожей существуют различные средства лечебно-косметической серии: «Мустела СтелАтопия» (Mustela), «Авен» (Avene), «АДерма» (ADerma), «Топикрем» (Topicrem), «Виши» (Vichy), «Урьяж» (Uriage), «Биодерма» (Bioderma).

В связи с особенностями патогенетического механизма атопического дерматита, а именно, активацией Th2-лимфоцитов и В-клеток сопровождающейся IgE-опосредованными реакциями и продукцией цитокинов, одним из ведущих компонентов в лечении больных АД является воздействие на медиаторный механизм воспалительной реакции, в частности блокирование на том или ином уровне участия в ней гистамина.

Антигистаминные препараты (АГП) — основные патогенетические препараты терапии при обострении АД, они уменьшают связывание гистамина с гистаминовыми рецепторами клеток мишеней аллергической реакции, что снижает выраженность

симптомов, обусловленных гистамином (отек, гиперемия, зуд). У большинства детей отмечается положительный эффект от применения антигистаминных препаратов. Однако АГП первого поколения обладают рядом побочных эффектов. Они проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая сонливость, обуславливают нарушение координации движений, головокружение, снижение концентрации внимания, обладают М-холинергическим (атропиноподобным) действием, способны вызвать тахифилаксию. У АГП первого поколения короткий период полувыведения, поэтому их необходимо принимать несколько раз в день. При длительном применении они могут вызвать нарушения зрения, мочеиспускания, увеличение массы тела [4].

Поэтому выбор конкретного препарата определяют перечисленные ниже положения [5].

Из-за седативного эффекта назначение антигистаминных препаратов первого поколения курсами у детей школьного возраста ограничено.

Седативный эффект, создаваемый антигистаминными препаратами первого поколения, оказывает положительный эффект у детей с нарушением сна, у гипервозбудимых детей раннего возраста. Выраженность седативного эффекта пропорциональна степени угнетения кожного зуда за счет воздействия на его центральные механизмы. В связи с этим применение антигистаминных препаратов первого поколения (особенно «Пиполфена», «Димедрола», «Супрастина») лучше назначать в период выраженного кожного зуда у детей любого возраста.

В случае развития тахифилаксии (снижения эффективности препарата при длительном использовании антигистаминных средств первого поколения у ряда детей может потребоваться отмена лекарства или его замена. Поэтому, если планируется длительное лечебное или профилактическое применение антигистаминного препарата, терапию рациональнее начинать с антигистаминных препаратов второго поколения.

Антигистаминные препараты второго поколения («Кларитин», «Кестин», «Зиртек») тормозят развитие как ранней, так и поздней фазы аллергического воспаления, что, вероятно, может обуславливать их превентивное действие. При этом максимальная интенсивность блокирова-

ния поздней фазы аллергического воспаления развивается в течение месяца с начала их регулярного применения [5, 7].

Основной симптом АД — зуд. Он появляется первым при обострении заболевания и регрессирует последним, доставляет пациенту дискомфорт, нарушает сон и активную деятельность, обуславливает психоэмоциональные нарушения, снижает качество жизни. Механизм развития зуда — высвобождение гистамина из тучных клеток, фиксированных в тканях (в случае АД — в коже).

С учетом этих особенностей весьма эффективным в патогенетической терапии при обострении АД является «Фенкарол». В отличие от классических антигистаминных препаратов он активирует диаминооксидазу — фермент, расщепляющий гистамин. Этот механизм вызывает уменьшение концентрации тканевого гистамина, повышение противоаллергического эффекта и эффективность «Фенкарола» у больных, устойчивых к другим противогистаминным препаратам.

«Фенкарол» обладает низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ и не оказывает существенного снотворного и угнетающего действия на ЦНС. Он не обладает М-холинолитическим и адренолитическим действием (не вызывает сухости слизистых оболочек полости рта, носа, горла, бронхов, расстройства мочеиспускания, гипотензии и др.), не оказывает местного анестезирующего действия,

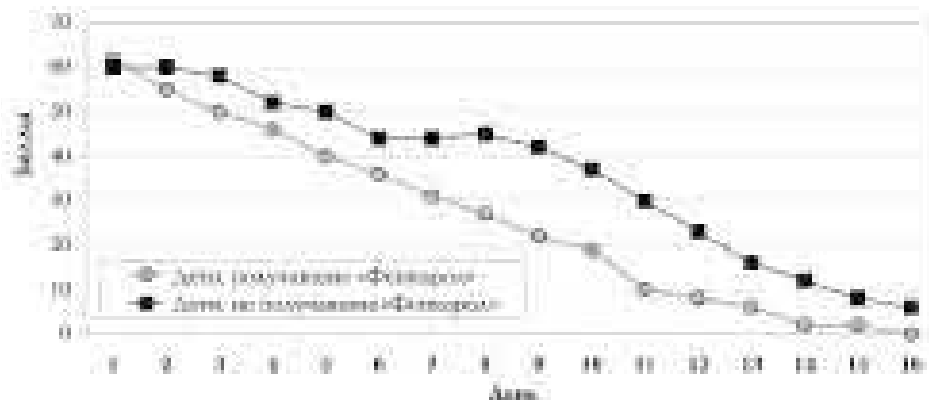


Рис. 1. Динамика индекса SCORAD

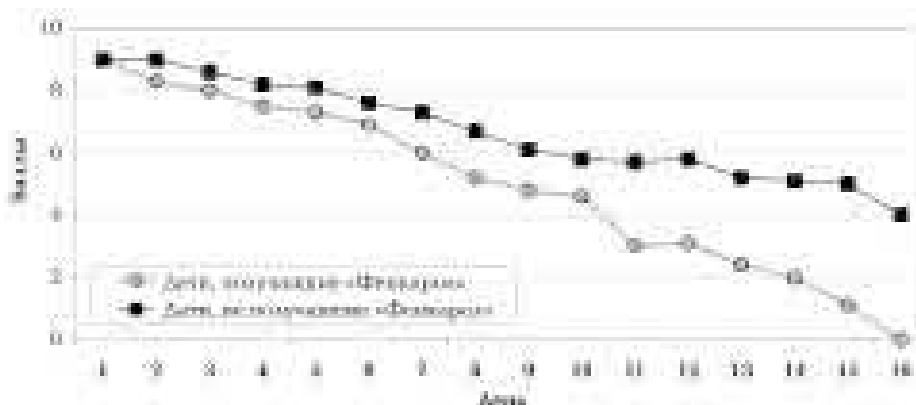


Рис. 2. Динамика выраженности зуда у детей в аллергическом дерматите

при длительном использовании не вызывает развития тахифилаксии. В целом «Фенкарол» занимает промежуточное положение между АГП первого и второго поколений, хотя отсутствие седативного эффекта позволяет скорее отнести его ко второму.

Следует заметить, что «Фенкарол» разрешен к применению у детей раннего возраста [7].

Материалы и методы исследования

Обследовано 42 ребенка с атопическим дерматитом в стадии обострения. Средний возраст больных составил $(10 \pm 2,6)$ года. Пациенты были разделены на две группы: 1-я — 24 ребенка, получавших традиционное лечение при обострении АД + «Фенкарол» в возрастной дозировке; 2-я — группа сравнения, включающая 18 детей, которым была назначена традиционная терапия и клемастин в возрастной дозировке. Дети были рандомизированы по полу, возрасту, тяжести течения и обострения АД. Тяжесть обострения оценивали по шкале SCORAD (Scoring of atopic dermatitis). До начала лечения этот индекс составил $62 \pm 8,3$ в 1-й группе и $60 \pm 6,7$ во 2-й. В ходе лечения оценивали динамику индекса SCORAD. Выраженность зуда оценивали отдельно по субъективной 10-балльной шкале. Ребенка просили отметить на линейке выраженность данного симптома.

Результаты и их обсуждение

Динамика выраженности зуда и индекса SCORAD в ходе лечения представлены на рис. 1 и 2.

В группе детей, получавших «Фенкарол», симптоматика регрессировала значительно быстрее, причем к 16-му дню у ребенка наступала полная ремиссия. У пациентов, которым была назначена базисная терапия клемастином, к концу 2-й недели лечения сохранялся выраженный зуд (8 баллов), и к 16-му дню, когда видимых симптомов со стороны кожи почти не наблюдалось, сохранялся зуд в 4 балла.

Мы предложили детям и их родителям оценить состояние через 2 нед после терапии по следующей шкале: 1 — отличный результат (исчезли все симптомы); 2 — хороший результат (большинство сим-

птомов исчезло); 3 — удовлетворительный результат (некоторое улучшение); 4 — отрицательный результат (лечение без какого-либо эффекта).

Результаты приведены в таблице.

Таблица

Оценка пациентами своего состояния после 2 нед лечения

Результат	Дети, получавшие «Фенкарол» (n = 24)	Дети, получавшие АГП 1-го поколения (n = 18)
Отличный	17 (71%)*	9 (50%)
Хороший	6 (25%)*	3 (17%)
Удовлетворительный	1* (4%)	6 (33%)
Отрицательный	0	0

Примечание. * $P < 0,05$, достоверные различия по сравнению с группой детей, не получавших «Фенкарол».

В 96% случаев, когда в терапию был включен «Фенкарол», пациенты оценили эффект как отличный и хороший, в то время как в группе сравнения этот процент составил только 67% (различия достоверны).

10 (54,1%) детей, принимавших «Фенкарол», отмечали значительное улучшение состояния уже на 3-й день, что выражалось в спокойном сне и нормальной дневной активности за счет значительного уменьшения зуда. В группе сравнения на это указали только 3 (17%) детей ($P < 0,05$).

Ни у кого из детей не было сонливости и других побочных реакций при приеме «Фенкарола», переносимость препарата оценена нами как удовлетворительная.

Выводы

Препарат «Фенкарол» является эффективным антигистаминным средством в комплексном лечении больных атопическим дерматитом.

«Фенкарол» значительно уменьшает зуд и полностью купирует его через 2 нед от начала терапии.

Препарат «Фенкарол» безопасен, не обладает седативным эффектом, его хорошо переносят больные.

1. Аллергический ринит, атопический дерматит: образовательная программа для педиатров // Педиатрическая фармакология. — 2007. — № 4. (прилож.). — 64 с.
2. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии: Рекомендации для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева — М.: Медицина для всех, 2003. — 56 с.
3. Гладкий А. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: консенсус ЕААСI/AAAAI/PRACTALL // Здоровье Украины. — 2006. — № 10. — С. 4—6.
4. Гуцин И.С. Антигистаминные препараты: пособие для врачей. — М., 2000. — 55 с.
5. Пампура А. Н., Чебуркин А. А. Современные подходы к терапии атопического дерматита // www.medlinks.ru/article.php?sid = 23716.
6. Руденко И.Б. Атопический дерматит // Здоровье Украины. — 2006. — № 3. — С. 12—15.
7. Самсыгина Г.А. Проблемы терапии атопического дерматита у грудных детей // Лечащий врач. — 2005. — № 3. — С. 24—26.

НЕЗАБУДКИН С.Н., АНТОНОВА Т.И., РОСТОВА А.В.

ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*Россия, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия
Центр восстановительного лечения для детей с аллергическими заболеваниями*

Одним из важных компонентов персистенции и формирования тяжести бронхиальной астмы (БА) является бронхиальная гиперреактивность и это нашло отражение в основных документах, регламентирующих диагностику, профилактику и лечение бронхиальной астмы. (GINA 2006 г., Национальная программа “Бронхиальная астма у детей” 2006г). Бронхиальная астма — хроническое заболевание, в основе которого лежит аллергическое воспаление бронхов...

Хроническое аллергическое воспаление при бронхиальной астме обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром.

Гиперреактивность дыхательных путей имеет наследственный компонент и тесно связана с уровнем IgE в сыворотке и воспалением дыхательных путей. Тенденция к выработке повышенного количества общего IgE в сыворотке наследуется совместно с гиперреактивностью дыхательных путей; ген, контролирующей гиперреактивность дыхательных путей располагается рядом с ключевой точкой, которая регулирует уровни IgE в сыворотке и располагается в хромосоме 5q.

Основные известные механизмы развития неспецифической гиперреактивности бронхиального дерева (НГБД):

- Изменение поведения гладкой мускулатуры бронхов в ответ на воздействие триггеров, ирритантов.
- Снижение эластичности в результате хронического воспаления (триптаза, катионные белки, эозинофилы).
- Гиперплазия гладкой мускулатуры.
- Повышение гиперреактивности периферических афферентных рецепторов бронхов (баро-, хемо, ирритантных).
- Изменение реактивности эфферентных рецепторов бронхов (M1— холинорецепторов, β_2 -адренорецепторов, альфа1-адренорецепторов, H1, 2-гистаминорецепторов, серотонинорецепторов и др.)
- Изменение ответных реакций со стороны ЦНС (эндорфины, энкефалины, серотонин, норадреналин, аденозин, нейропептиды).
- Гиперсекреция слизи (у 30 % больных).

- Метаплазия и гиперплазия секреторных клеток (провоспалительные ИЛ4, ИЛ9, ИЛ13, нейропептиды, эластаза, химаза, лейкотриены, холинэргия и др.)

Большинство астмологов отмечают, что в последнее десятилетие НГБД играет ведущую роль в формировании обострений и существенном снижении качества жизни у больных БА. Данное обстоятельство, прежде всего, связано с урбанизацией, а именно:

- Увеличением в атмосфере ингаляторных ирритантов (двуокись серы, окиси железа, свинца и др.)
- Изменением образа жизни, которое привело к необходимости длительного пребывания в закрытых помещениях (работа, дом, учеба, транспорт), в которых содержится значительное количество различных раздражающих веществ — табачный дым, резкие запахи духов, лака, краски и др.
- Снижением физической активности, способствующей детренированности и развитию бронхиальной обструкции при минимальной физической нагрузке у части больных БА.
- Хроническим стрессом, который сопровождает всех жителей городов, а в ряде случаев и в сельской местности.
- Катастрофическим ростом “болезней цивилизации”, которые требуют приема медикаментов (бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, антибиотиков), повышающих гиперреактивность бронхов.
- Кроме того, важное значение отводится метеофакторам (холодный воздух, ветер, изменение атмосферного давления) в возникновении обострений БА у метеозависимых больных.

Объективными методами выявления и оценки степени тяжести НГБД у больных БА традиционно являются ингаляционные провокационные (проверочные) тесты (ИПТ) с возрастающими дозами гистамина, метахолина, двуокиси серы и холодного воздуха. В многочисленных исследованиях показано, что функциональные показатели, характеризующие НГБД, изменяются в динамике у пациента при изменении режима базисной противовоспалительной терапии, периода заболевания, сезона года. В то же время, диапазон индивидуальных колебаний невелик; уровень восприимчивости бронхов у больного БА является индивидуальным, относительно

стабильным на протяжении месяцев и лет [Трусова О.В., 2004].

Антигистаминные препараты обладают защитным эффектом в отношении стимулов непрямого действия и гистамина [Woolcock et al., 1991]. В наших предыдущих работах было показано, что ингаляции кромогликата натрия (интала) в течение 5 дней (20 мг 4 раза в день) практически не влияло на чувствительность бронхов к возрастающим дозам гистамина и ацетилхолина; рефлексотерапия (иглоукалывание, лазеропунктура, точечный массаж) существенно повышали устойчивость бронхов к ингаляциям медиаторов (Незабудкин С.Н., 1993, Незабудкин С.Н. и соавтор., 2000).

Длительное влияние на НГБД оказывают кромоны и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [Стандартизация тестов легочной функции..., 1993; ATS, 1999; GINA 2002; Lazarus et al., 2001; The Childhood..., 2000]. Максимальный эффект ИГКС достигается через несколько недель их применения. Тем не менее, у ряда пациентов длительный прием высоких доз ИГКС не приводит к желаемому снижению НГБД и исчезновению обструкции, что свидетельствует о наличии необратимых изменений (гипертрофия гладкой мускулатуры, утолщение базальной мембраны) [Barnes, 1989]. Снижение степени НГБД на фоне терапии ИГКС может не сопровождаться улучшением спирометрических показателей [Barnes, 1990].

Влияние ИГКС на НГБД зависит от дозы и длительности лечения. По данным Jenkins et al. (1992) наибольшие изменения, отмечаются у пациентов, которые ранее не получали ИГКС и стартовали с высоких доз (2400 мкг). Среднее время достижения наилучшего возможного уровня ГВБ составило 4 месяца. Эффект сохранялся через 3 месяца после снижения дозы ИГКС в 2 раза.

По данным Vathenen et al. (1991), супрессорный эффект, который ИГКС оказывают на НГБД, является относительно коротким. В плацебо-контролируемом исследовании максимальное улучшение отмечено на 42 день лечения. После отмены препарата НГБД возвратилась к исходному уровню в течение 1 недели. Быстрое исчезновение эффекта ИГКС после отмены отмечают и другие исследователи [De Vaets et al., 1990]. Существуют данные о том, что кромоны снижают НГБД и препятствуют ее нарастанию в период цветения [Аверьянов А.В. и соавт., 1999; Barnes, 1990; Woolcock et al., 1991].

Противоречивость данных литературы в отношении влияния медикаментозной терапии явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель работы: уточнить роль НГБД в формировании тяжести БА и определить эффективность различных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения в снижении НГБД, а также определить наиболее оптимальный терапевтический комплекс для превентивного лечения больных БА.

Для выявления НГБД и определения степени ее выраженности кроме анамнеза, применяли

объективные ингаляционные проверочные тесты (ИПТ) с возрастающими концентрациями гистамина с использованием специальных ингалирующих устройств (PARI Провотест 1).

Материал: Для проведения ИПТ отобрали 125 детей в возрасте 8-18 лет с диагнозом БА легкой (85 детей) и средней степени тяжести (40 детей). У 105 больных выявлен аллергический ринит (у 90 детей легкой и у 15 детей средней степени тяжести). При аллергологическом обследовании определена сенсibilизация:

- Бытовая — 49 детей;
- Пыльцевая — 11 детей;
- Эпидермальная — 12 детей;
- Сочетанная — 53 детей.

У всех больных уровень общего IgE в плазме крови был существенно повышен.

Критерии отбора больных для исследования:

- Наличие НГБД по данным анамнеза;
- Отсутствие базисной терапии в течение 3 месяцев и более;
- Отсутствие ОРЗ в течение 4 недель и более;

Методы исследования:

ИПТ проводили в ремиссии заболевания, в утренние часы (с 9 до 12) на аппарате PARI Провотест 1. Для ингаляций использовали свежеприготовленные 0,01 %, 0,12 % и 0,8 % растворы гистамина. Перед началом теста проводили аускультацию и записывали исходную спирограмму. ИПТ не проводили, если исходный ОФВ1 был менее 80 % от должного значения.

Ингаляции гистамина проводили в нарастающей концентрации с интервалом между ингаляциями 3 минуты. После каждой ингаляции проводили повторную аускультацию и спирометрию.

При появлении после ингаляции у пациента кашля, сухих свистящих хрипов в легких и/или снижения показателя ОФВ1, выявленного при проведении спирографии, на 15 % и более, данную концентрацию гистамина считали пороговой и дальнейшие ингаляции прекращали. Спровоцированный бронхоспазм купировали ингаляцией короткодействующего бронхолитика.

В зависимости от концентрации гистамина, которая вызывала бронхиальную обструкцию нами выделены 9 порогов чувствительности бронхиального дерева (таблица 1):

- 1-3 пороги (2, 4, 8 мкг гистамина) соответствуют выявленной высокой НГБД;
- 4-6 пороги (25, 50, 100 мкг гистамина) — средней НГБД;
- 7-9 пороги (200, 400, 800 мкг гистамина) — низкой НГБД.

Для оценки влияния медикаментозной и немедикаментозной терапии на НГБД пациентам с положительным ИПТ с гистамином назначали различные методы лечения. После проведения курса лечения вновь проводили ингаляционный проверочный тест с гистамином.

Таблица 1

Протокол проверочного теста с гистамином

Порядок чувствительности к гистамину	Доза гистамина, мкг	Кумулятивная доза гистамина, мкг	Вестибулярная гиперреактивность бронхов
1 2 3 4	0,01 % раствор 2 4 8	2 6 14	высокая
4 3 2 1	0,12 % раствор 25 50 100	29 80 189	средняя
1 2 3 4	0,8 % раствор 200 400 800	309 709 1509	низкая

Результаты исследования:

Таблица 2

Сопоставление степени тяжести БА с выраженностью НГБД по данным ИРТ с гистамином

Степень тяжести бронхиальной астмы	n	Степень НГБД по данным ИРТ с гистамином			
		Не выявлена n-19	Низкая n-12	Средняя n-31	Высокая n-13
Легкой степени	85	12	55	15	3
Средней степени тяжести	40	7	7	16	10

У 80 % больных (81 ребенок) отмечено совпадение данных по степени тяжести БА и степени выраженности НГБД по данным ИРТ с гистамином, $r=0,01$ (таблица 2).

Таблица 3

Сопоставление степени выраженности НГБД по данным анамнеза и данным ИРТ с гистамином

Степень выраженности НГБД по данным анамнеза	Степень выраженности НГБД по данным ИРТ с гистамином			Итого
	Высокая	Средняя	Низкая	
Высокая	10	2	1	13
Средняя	10	19	2	31
Низкая	1	10	51	62
Не выявлена	0	7	12	19
Итого	21	38	66	125

Проверочный тест с гистамином оказался положительным у 88 % (108) больных с НГБД (таблица 3). Совпадение данных анамнеза с выраженностью НГБД и данными ИРТ с гистамином отмечена у 79 % (100) больных, $r=0,8$.

Таблица 4

Динамика симптомов аллергического ринита у больных БА на фоне лечения (в баллах)

Методы лечения	n, чел.	Симптомы ринита								P
		ноздие		ринорея		заложенность носа		нарушение сна		
		до	после	до	после	до	после	до	после	
Беклазон	23	2,6	2,51	2,9	2,7	2,4	2,5	2,3	2,2	<0,1
Тайфед	22	2,8	2,9	2,9	2,7	2,4	2,0	2,2	2,1	<0,1
Фенкарот	24	2,4	1,1	3,1	1,8	2,2	1,2	2,0	1,2	<0,01
Рефлексотерапия	16	2,5	2,2	3,0	2,6	2,4	2,0	2,1	1,8	<0,1
Галотермия	20	2,3	2,2	3,0	2,6	2,4	2,3	2,0	1,9	<0,1

Примечание: 1 балл-легко, 2 балла-умеренно, 3-высокие симптомы.

Таблица 5

Влияние лечения на симптомы аллергического ринита у больных с БА

Методы лечения	Динамика симптомов ринита			
	чихание	ринорея	заложенность носа	нарушение сна
Беклазон	+	+	+	+
Тайфед	++	++	++	++
Фенкарот	+++	+++	++	++
Рефлексотерапия	+	+	+	+
Галотермия	+	+	+	+

Таблица 6

Динамика порога чувствительности бронхов к ингаляции гистамина на фоне лечения

Методы лечения	n, чел.	Средний порог чувствительности, среднее и крайние значения (мг) гистамина			P	Срок наступления эффекта
		До лечения	После лечения	P		
Беклазон	19	31 (26-44)	200 (143-234)	<0,01	1 месяц	
Тайфед	15	160 (110-210)	302 (230-342)	<0,01	1 месяц	
Фенкарот	18	34 (30-72)	376 (310-390)	<0,01	7 дней	
Рефлексотерапия	19	165 (120-220)	613 (510-686)	<0,01	3 дня	
Галотермия	15	238 (162-285)	260 (168-310)	<0,1	14 дней	
Рефлексотерапия-плацебо	19	196 (121-36)	139 (120-152)	<0,1	3 дня	

Методы лечения:

Для данной цели нами выделено 6 групп пациентов:

- 1 группа (15 детей): в течение 1 месяца назначали ИГКС: Беклазон в суточной дозе 500 мкг (по 250 мкг 2 раза в сутки);
- 2 группа (15 детей): терапия кромонами: Тайлед в суточной дозе 12 мг (по 4 мг 3 раза в сутки) в течение 1 месяца;
- 3 группа (15 детей): назначали антигистаминный препарат: Фенкарол (хифенадин) в по 15 мг 2 раза в сутки детям с 8 до 12 лет, по 25 мг 3 раза в сутки детям старше 12 лет в течение 7 дней;
- 4 группа (15 детей): сеансы рефлексотерапии (3–дневный курс) по следующим точкам акупунктуры:
1 сеанс – 2 хэ-гу (GI 4) 2 цюй-чи (GI 11) 2 цзусань–ли (E 36)
2 сеанс – 2 цзянь-юй (GI 15) 2 цзянь-цзин (VB 21) да-чжуй (VG 14)
3 сеанс – 2 ле-цюе (P 7) 2 чжао-хай (R 6) тань-чжун (YC 17);
- 5 группа (15 детей): курс галотерапии (10 сеансов в течение 14 дней).
- 6 группа (10 детей): для исследования плацебо–эффекта иглорефлексотерапии иглы вводили бессистемно вне точек акупунктуры;

Критерии оценки эффективности лечения:

- Изменение устойчивости бронхов к ингалициям возрастающих доз гистамина;
- учет потребности больного в селективных β-агонистах;
- наличие ночных симптомов БА (нарушение сна, связанные с затруднением дыхания, кашлем);
- оценка физической активности;
- функциональные показатели внешнего дыхания (ОФВ1, ПСВ);
- динамика симптомов НГБД (кашель и затруднение дыхания при контакте с холодным влаж-

ным воздухом, резкими запахами, после физической нагрузки, изменение метеофакторов и др.).

При оценке таблиц 4 и 5 понятно отсутствие эффекта в отношении аллергического ринита при использовании ИГКС, тайледа в связи с влиянием этих методов только на бронхо-легочную систему (отсутствие системного воздействия).

Рефлексотерапия, при проведении которой использовали точки с направленностью на бронхо-легочную систему, оказала умеренное влияние на симптомы ринита. Галотерапия незначительно повлияла на симптомы ринита за счет положительного влияния на мукоцилиарный клиренс, а также за счёт бактериостатического действия и уменьшения воспалительного процесса в бронхах.

Фенкарол отчетливо влияет на симптомы ринита в связи с выраженным системным воздействием:

- Снижением чувствительности H1-рецепторов;
- Инактивацией гистамина в плазме крови (повышение активности ДАО);
- Антисеротониновым эффектом;

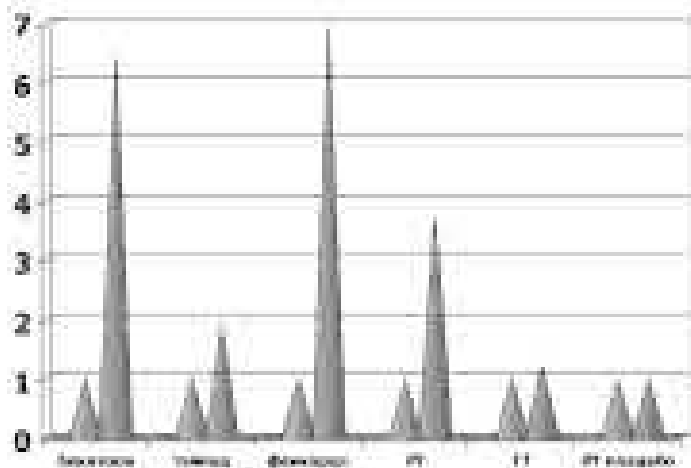
Результаты исследования показали:

1. Беклазон, тайлед, фенкарол и рефлексотерапия существенно снизили чувствительность бронхов к ингалициям гистамина (рисунок 1):

- Ингаляции Беклазона в 6,5 раза;
- Ингаляции Тайледа – в 1,9 раза;
- Прием Фенкарола – в 7 раз;
- Рефлексотерапия – в 3,7 раза;
- Галотерапия в незначительной степени повлияла на НГБД (снижение в 1,2 раза);
- Рефлексотерапия-плацебо не повлияла на гиперреактивность бронхов.

2. Отмечены различные сроки снижения гиперреактивности бронхов:

- Ингаляции Беклазона и Тайледа – через 1 месяц;
- Прием Фенкарола – через 7 дней;
- Рефлексотерапия – через 3 дня;
- Галотерапия – через 10 дней.



Динамика порога чувствительности бронхов к ингалициям гистамина на фоне лечения (рисунок 1).

Таблица 7

Оценка эффективности комплексного лечения

Критерий эффективности	В течение 1 месяца до лечения	В течение 1 месяца на фоне лечения
Средняя потребность в β ₂ -агонистах в дозах	42±6,7	9,0±3,3
Ночные симптомы	3,3±0,7	0,5±0,1
Физическая активность	Снижена у 3 чел.	Снижена у 3 чел.
Вариабельность показателей ПКСВ в %	26±3,1%	18±1,9%
Частота симптомов НГБД	62±9,4	13±2,1

Механизмы реализации влияния на НГБД различных методов лечения:

- Топические ИГКС – выраженный противовоспалительный эффект; снижение отека слизистых оболочек; повышение чувствительности β₂-адрено-рецепторов и снижение чувствительности М1– холинорецепторов (повышение 3,5цАМФ/3,5цГМФ); уменьшение напряженности гладкой мускулатуры; уменьшение дискринии.

Тайлед (недокромил натрия) – увеличение стабильности мембран тучных клеток; снижение выброса медиаторов аллергии; уменьшение активности фосфодиэстеразы; накопление цАМФ; противовоспалительный эффект – снижение активности фосфолипазы А₂, ЦОГ, ЛОГ, ЛТ, ПГФ₂.

Фенкарол – снижение чувствительности Н1 рецепторов; увеличение активности ДАО (инактивация гистамина в плазме крови); антисеротониновый эффект (уменьшение тонуса гладкой мускулатуры).

Рефлексотерапия – снижение чувствительности афферентных рецепторов; увеличение выделения эндогенных морфинов и нейропептидов специфическими нейронами; повышение чувствительности β₂-адренорецепторов, снижение чувствительности М1-холинорецепторов (3,5цАМФ/3,5цГМФ) и Н1-рецепторов; повышение активности моноаминоксидазы, диаминооксидазы (гистаминазы); блокада прохождения афферентных импульсов на уровне желатинозной субстанции боковых рогов спинного мозга; умеренный противовоспалительный эффект – повышение свободного кортизола и АКТГ в плазме крови.

С учетом полученных данных о различных сроках наступления эффекта в отношении НГБД при использовании разных методов лечения нами проведено изучение клинической эффективности терапевтического комплекса.

Схема превентивного лечения НГБД у больных БА:

- ИГКС или Тайлед и Фенкарол (20 дней);
- Присоединение ИРТ через 2 недели;
- Отмена Фенкарола через 20 дней;

Данную схему лечения начинали применять у больных с проявлениями НГБД, которая требовала коррекции. Получили лечение 20 детей с легкой и средней степени тяжести персистирующей БА

с НГБД, подтвержденной анамнезом и данными ИПТ с гистамином.

Из таблицы 7 следует, что проведение комплексного лечения существенно повлияло на основные показатели контроля течения БА: снизилась потребность в β-агонистах в 4,5 раза, ночные симптомы – в 6 раз, частота симптомов НГБД – в 4,5 раза, снижение физической активности осталось только у троих больных. При клинической оценке эффективности превентивного лечения отмечено:

- Положительный результат – 17 детей;
- Отличный результат (отсутствие проявлений НГБД при контакте с триггером) – 8 детей;
- Хороший результат (обострения протекают легче, купируются самостоятельно) – 9 детей;
- Отсутствие эффекта – 3 ребенка;

ВЫВОДЫ:

- Подтверждено участие в механизмах НГБД воспаления бронхов, медиаторов анафилактики (гистамина, серотонина) и ряда нейрогуморальных механизмов (изменение чувствительности афферентных и эфферентных рецепторов и центральных механизмов регуляции тонуса бронхов);
- Показана высокая эффективность в отношении лечения НГБД тайледа (недокромил натрия), ИГКС, фенкарола (хифенадина) и рефлексотерапии.
- Выявлены различные сроки наступления лечебного эффекта при использовании различных методов терапии.
- ИПТ с гистамином с высокой степенью достоверности позволяет выявить не только наличие НГБД, но и степень ее выраженности.
- ИПТ с гистамином может быть рекомендован для широкого применения при выборе базового лечения больных бронхиальной астмой с НГБД.

Учитывая, что основные препараты для базового лечения бронхиальной астмы (недокромил натрия и ингаляционные кортикостероиды) приводят к снижению НГБД только после 3-4-х недель их применения целесообразно в начале превентивного лечения использовать фенкарол (хифенадин) и рефлексотерапию.

1. Аверьянов А.В., Пашкова Т.Л., Чучалин А.Г. Влияние недокромила натрия на кашель и функцию внешнего дыхания у больных кашлевым вариантом бронхиальной астмы // Пульмонология (приложение: мат. 9-го Нац. конгресса по болезням органов дыхания). — 1999. — С. 6
2. Незабудкин С.Н. Рефлексотерапия и специфическая гипосенсибилизация в комплексном лечении больных клинико-патогенетическими вариантами респираторных аллергозов: Дисс... д-ра мед. наук — СПб, 1993. — 269 с.
3. Стандартизация тестов легочной функции. Официальный отчет Европейского Респираторного Общества // Пульмонология. — 1993 (Приложение). 92 с.
4. Незабудкин С.Н. и соавтор. / Контролируемые исследования при оценке превентивной эффективности рефлексотерапии и галотерапии у больных поллинозом и бронхиальной астмой // "Аллергология" — 2000, — №1, — с. 17 — 19.
5. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики" // Второе издание. — М.: Издательский дом "Русский врач", 2006. — 100 с.
6. Трусова О.В. Реактивность бронхов у детей, больных бронхиальной астмой, и влияние на нее различных факторов: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 165 с.
7. [ATS, 1999] Guidelines for methacholine and exercise challenge testing — 1999. The official statement of the American Thoracic Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161, № 1. — P. 309-329.
8. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunology. — 1989. — Vol. 83, № 6. — P. 1013-1025.
9. Barnes P.J. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness // Am. Rev. Resp. Dis. — 1990. -Vol. 141, № 2, pt. 2. (Suppl). — P. 70 S-76 S.
10. De Baets F.M., Goeteyn M., Kerrebijn K.F. The effect of two months of treatment with inhaled budesonide on bronchial responsiveness to histamine and house-dust mite allergen in asthmatic children // Am. Rev. Resp. Dis. — 1990. — Vol. 142. — P. 581-586.
11. [GINA, 2006] Global Strategy for Asthma management and prevention. Revised 2006, 103 p. [цитаты даны по российскому изданию: Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: «Атмосфера», 2007, 103 с.]
12. Jenkins C., Goldberg H., Woolcock A.J. The effect of high dose inhaled budesonide on lung function and bronchial responsiveness to histamine in patients with asthma // Am. Rev. Respir. Dis. — 1992. — Vol. 145. — Abstr. 461.
13. Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V., Chinchilli V.M., Lemanske R.F. Jr, Sorkness C.A. Long-acting beta2agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial // JAMA. — 2001. — Vol. 285. P. 2583-2593.
14. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma // N. Engl. J. Med. 2000. — Vol. 343. P. 1054-1063.
15. Vathenen A.S., Knox A.J., Wisniewski A., Tattersfield A.E. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma // Am. Rev. Respir. Dis. — 1991. — Vol. 143, № 6. — P. 1317-1321.
16. Woolcock A.J., Salome C.M., Keena V.A. Reducing the severity of bronchial hyperresponsiveness // Am. Respir. Crit. Care Med. — 1991. — Vol. 143, № 3, pt. 2. — P. S75-S77.

О.М. ОХОТНИКОВА, Г.А. ГАЙДУЧИК

МІСЦЕ Н1-АНТИГІСТАМІНІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ БРОНХООБСТРУКЦІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Резюме. В статті представлені результати клінічного дослідження по изучению ефективності Н1-антигістамінного препарату Фенкарол у 50 дітей раннього віку з рецидивами обструктивного бронхіта і обостренням бронхіальної астми з підтвердженою сенсibiliзацією к інфекційним алергенам. Показано виражене антиалергічне діяння Фенкарола, проявляючея положительною динамікою клінічних симптомів бронхообструкції і зниженням рівня інфекційної сенсibiliзації. Доказана хороша переносимість препарату дітьми перших 3 лет життя.

Ключевые слова: Н1-антигистамины, Фенкарол, инфекционная сенсibiliзация, бронхиальная астма, рецидивы обструктивного бронхита, дети раннего возраста.

Summary. In the article the results of clinical research are given from the investigation of effectiveness of antihistaminic preparation Phencarolum for the children of early age with a recurrence obstructive bronchitis and bronchial asthma, that have a sensitization to the infection allergens. Preparation had the expressed antiallergic action which appears in the positive dynamics of clinical symptoms of obstructive diseases and decline of level of sensitization to the infection allergens, and also it's good tolerability of the medicine.

Keywords: antihistaminic preparates, Phencarolum, infection sensitization, bronchial asthma, recurrence obstructive bronchitis in early children.

Поширеність алергічних захворювань, щорічний ріст цієї патології в усьому світі, алергічний «марш», що починається у ранньому віці й супроводжує хворого протягом усього його життя, перетворили проблему алергії в глобальну медично-соціальну. Особливої уваги заслуговує проблема росту захворюваності на бронхіальну астму (БА) серед дитячого населення. Необхідно зауважити, що астма значно «помолодшала», і зараз її діагностують у дітей першого року і навіть перших місяців життя [1, 6]. У більшості випадків БА дебютує рецидивами обструктивного бронхіту (ОБ) [1, 7].

Кінець ХХ століття ознаменувався безпрецедентним ростом інфекційної патології в усьому світі. Це відбулося як за рахунок повернення раніше «переможених» інфекцій, так і в зв'язку з появою нових нозологічних форм, і, головним чином, за рахунок отримання незаперечних доказів ролі інфекційних агентів у етіопатогенезі багатьох так званих «соматичних» захворювань, в першу чергу, практично всієї бронхолегеневої патології [4, 12, 13]. Так, синдроми гострої бронхообструкції — обструктивний бронхіт, бронхіоліт, дермо-респіраторний синдром, а також, що особливо тривожно, хронічна бронхообструкція — БА — у дітей раннього віку прямо пов'язані з дією різних вірусно-бактеріально-грибкових асоціацій [1, 3, 9, 10]. Є дані [12-14], що свідчать про зв'язок розвитку БА зі впливом інфекційних факторів (стафілококи,

стрептококи, протей, кишкова і синьо-гнійна палички, грибки, пневмоцисти та ін.). Деякі дослідники [1, 7] пов'язують можливий розвиток астми з персистенцією бактеріальних антигенів за умов наявності хронічних вогнищ інфекції, що локалізуються безпосередньо у носоглотці.

Хронічне алергічне запалення у разі БА зумовлює розвиток бронхіальної гіперреактивності. Гостра алергічна бронхоконстрикція виникає внаслідок ІgЕ-залежного вивільнення з мастоцитів гістаміну, простагландинів і лейкотрієнів, що викликає розвиток гострого спазму гладеньких м'язів бронхів. Цей процес розглядають як ранню астматичну реакцію у відповідь на провокацію аероалергенами [11].

Гіперреактивність бронхів має спадковий компонент і тісно пов'язана з рівнем ІgЕ у сироватці та запаленням дихальних шляхів. Тенденція до вироблення підвищеної кількості загального ІgЕ у сироватці впадає разом з гіперреактивністю бронхів. Ген, що контролює гіперреактивність дихальних шляхів, знаходиться поряд з ключовою точкою, яка регулює рівні ІgЕ у сироватці й локалізується у хромосомі 5q [2].

Однією з найважливіших проблем, що обговорюються алергологами всього світу, є можливість ефективного використання лікарських засобів з метою профілактики формування астми у дітей раннього віку. Враховуючи етапність становлення сенсibiliзації і формування алергічних захворю-

вань, особливого значення набуває тактика лікаря щодо запобігання формуванню БА у дітей із сімей з анамнезом, обтяженим алергією, і вже клінічно значущими проявами алергії.

У практичній медицині H_1 -антигістамінні препарати є однією з найчастіше застосовуваних груп медикаментів. Багаторічна історія використання показала їхню високу ефективність у лікуванні алергічних захворювань, однак до протоколу лікування БА у дітей відповідно до сучасних міжнародних поглядів їх не занесено [1].

Аналізуючи вищевикладене, логічним видається використання H_1 -антигістамінних препаратів у комплексній терапії бронхообструктивних захворювань у дітей раннього віку, які мають сенсibilізацію до різних за походженням, в тому числі й інфекційних, алергенів. Нашу увагу привернув Фенкарол – один із оригінальних препаратів для лікування алергічних захворювань, що за низкою параметрів не має аналогів у світі.

Фенкарол (похідне хінуклідилкарбінолу) належить до 2-го покоління H_1 -антигістамінних засобів. За механізмом дії препарат суттєво відрізняється від інших H_1 -антигістамінів: він не тільки блокує H_1 -рецептори гістаміну, але й здатний активувати фермент діаміноксидазу (гістаміназу), яка розщеплює до 30% ендogenous гістаміну, що сприяє зменшенню його вмісту у тканинах і забезпечує додаткову протиалергічну активність препарату. Цим пояснюється ефективність Фенкаролу у пацієнтів, стійких до інших H_1 -антигістамінів [5, 8]. Він має низьку ліпофільність, тому погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і не чинить якоїсь суттєвої пригнічувальної дії на ЦНС. Слід відмітити переваги Фенкаролу щодо інших препаратів 2-го покоління: він не тільки не чинить аритмогенного впливу, а, навпаки, створює протиаритмічний ефект. Протисвербїжні властивості Фенкаролу вищі, ніж будь-якого іншого H_1 -антигістаміну. Фенкарол завдяки антисеротоніновій дії і здатності руйнувати гістамін у тканинах сприяє бронходилатації, що дозволяє використовувати препарат у комплексній терапії захворювань органів дихання з клінічними ознаками бронхообструкції. За даними деяких авторів [5, 9] Фенкарол є високоефективним препаратом у лікуванні багатьох алергічних захворювань (полінозу, кропивниці, набряку Квінке, ринокон'юнктивіту, atopічного дерматиту), викликаних харчовими, медикаментозними, епідермальними, побутовими і грибковими алергенами. Показано високу ефективність Фенкаролу у ліквідації гіперреактивності бронхів у дітей 8–18 років з БА. Це стало підставою для вивчення результативності лікування Фенкаролом бронхообструктивного синдрому у дітей перших років життя.

Мета дослідження – підвищення ефективності комплексної терапії епізодів бронхообструкції у дітей раннього віку з ОБ і загостренням БА з допомогою H_1 -антигістамінного препарату Фенкарол.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 60 дітей (хлопчиків – 42, дівчаток – 18) віком від 1 до 3 років, розподілених на групи:

- а) хворі з рецидивами ОБ – 30 дітей, які отримували Фенкарол;
- б) діти з інфекційно-зумовленим загостренням БА – 20 хворих, яким також було призначено Фенкарол;
- в) група порівняння – 10 дітей з інфекційно-зумовленим загостренням БА, яким Фенкаролу не призначали.

До перебування у клініці базової терапії хворі не отримували. Фонове лікування у стаціонарі складалося тільки із сальбутамолу і амброксолу у разі легких проявів бронхообструкції, а за наявності середньотяжких симптомів, крім цього, призначали інфузійну терапію з введенням еуфіліну.

Здійснювали відповідні клініко-лабораторні дослідження (загальні аналізи крові й сечі; визначення загального білка, білірубину та його фракцій, АЛТ, АСТ, холестерину, глюкози, креатиніну, α -амілази, лужної фосфатази, кальцію, фосфору, заліза; імунологічне дослідження II рівня; визначення рівня загального IgE у сироватці крові; визначення специфічних IgE-антитіл до харчових та інгаляційних алергенів, а також до грибкових і бактеріальних алергенів у крові).

Фенкарол призначали випадковим методом дозою 5 мг тричі на день протягом 20 днів у складі комплексної терапії. Щодо всіх хворих здійснювали бальне оцінювання симптомів бронхообструкції (експіраторна задишка, кашель і свистячі хрипи) у момент госпіталізації та під час усього курсу лікування: 0 – симптому немає, 1 – слабкий, 2 – помірний, 3 – сильний. Враховували кількість разів застосування β_2 -агоністів (сальбутамол) і тривалість стаціонарного лікування.

Діагноз і ступінь тяжкості БА верифіковано згідно з «Протоколом діагностики і лікування алергічних захворювань» (2005 р.) на підставі клініко-анамнестичних критеріїв. Атопічну астму діагностовано у 66,7% дітей, змішану – у 33,3%. Переважали діти із середньотяжким (59,6%) і легким (40,4%) проявами бронхообструкції. Хворі з тяжкими ознаками у дослідженні не брали участі.

У більшості дітей відмічався обтяжений сімейний (80,2%, з них 64,5% – по лінії матері) і перинатальний (60,5%) анамнез, харчова і медикаментозна алергія (77,1%), паління в сім'ї (54,1%), раннє штучне вигодовування (70,6%). Частоту наявності у хворих інших алергічних реакцій і захворювань наведено у таблиці 1.

Дані таблиці 1 свідчать про ранній дебют алергічної патології у дітей з БА. Значення харчової сенсibilізації як етапу розвитку алергічних процесів підкреслює висока частота (56,6%) харчової алергії, яка простежується у дітей з БА, що в $1,6 \pm 0,3$ рази більше, ніж у дітей з рецидивами ОБ. Це підтверджується ранніми проявами atopічного дерматиту

Таблиця 1

Частота супутньої алергічної патології у дітей з БА і дітей з рецидивами ОБ

Алергічні реакції та захворювання	Діти з ОБ (n=30)		Діти з БА (n=30)		Рівень значущості
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Харчова алергія	10*	34,6	17**	56,6	8
Медикаментозна алергія	7	23,1	5	19,7	4
Поствакцинальна алергія	5	15,4	7	22,4	3
Полівалентна алергія	6	21,0	22	72,4	9
Атопічний дерматит	10	34,6	19	64,5	5
Алергічний риніт	-	-	2	7,9	8
Інгаляційна алергія	-	-	10	32,9	2
Інсектна алергія	-	-	1	3,5	1
Поліорганна алергія	12	38,5	23	75,0	9

Примітка: * – $p < 0,01$, стандартна помилка 4,98;

довірчі границі: 0,1-0,5;

** – $p > 0,5$, стандартна помилка 0,14; довірчі границі: 0,89-8,0

у хворих з БА, частота яких майже в $2 \pm 0,4$ рази перевищує його наявність у дітей із рецидивами ОБ. Високий рівень сенсibilізації сприяє раннім проявам інших системних і місцевих алергічних проявів у дітей з БА, а саме: медикаментозній алергії (передусім, на антибіотики пеніцилінової і цефалоспоринової груп, вакцинальні препарати – у 1/4 дітей з БА) і навіть симптомам інгаляційної та інсектної алергії (за даними анамнезу), які раніше не спостерігалися у дітей з рецидивами ОБ. Поширення і збільшення сенсibilізації підтверджуються і раннім розвитком у пацієнтів з БА полівалентної та поліорганної алергії (72,4 і 75,0% відповідно). Характерним для дітей з БА був розвиток алергічного риніту у 7,9% випадків. Таким чином, у багатьох дітей відмічалася поєднана алергічна патологія, що стало додатковим підґрунтям для призначення Фенкаролу.

Результати досліджень та їх обговорення

Імунний статус дітей з БА і рецидивами ОБ характеризувався збільшенням відносної кількості CD3+-лімфоцитів, що свідчить про їхню активацію, підсиленням функціональної активності фагоцитів і характерним для атопії низьким вмістом IgA майже вдвічі. Рівень секреторного IgA у слині був знижений практично втричі у 72% дітей, нормальні цифри відмічалися тільки у 28% пацієнтів.

В усіх дітей з БА і ОБ з носоглотки виявляли індигенну мікрофлору: частіше визначали Streptococcus mitis (47,1% випадків) і Streptococcus pyogenes (40,4%). Факультативні мікроорганізми були представлені, в основному, Staphylococcus aureus, а патогенні й умовно-патогенні – Candida albicans.

Рівень загального IgE був високим у 58,3% обстежених, нормальні концентрації його визначалися у 42,2% хворих. Результати алергологічного дослідження (табл. 2) підтверджують наявність полівалентної сенсibilізації практично в усіх обстежених дітей, що відповідає даним анамнезу.

Серед харчових алергенів продукцію специфічних IgE-антитіл помір-

Таблиця 2

Частота виявлення IgE-специфічних антитіл залежно від їх рівня до різних алергенів у дітей раннього віку, хворих на обструктивний бронхіт і бронхіальну астму

Назва алергена	негативний	низький	помірний	високий
Куряче яйце	57,1	17,1	17,1	8,7
Коров'яче молоко	14,0	8,5	14,3	7,2
М'ясо: яловичина	92,3	7,7	-	-
курки	58,3	16,7	20,8	4,2
качки	50,0	-	25,0	25,0
Риба: хек	33,3	11,1	33,3	22,3
Кукурудза	66,7	-	33,3	-
Мандарин	73,3	26,7	-	-
Лимон	65,0	10,0	25,0	-
Апельсин	75,0	18,8	6,2	-
Жовток курячого яйця	63,6	27,3	-	9,1
Крупа рисова	55,6	22,2	22,2	-
Крупа гречана	88,2	11,8	-	-
Мука пшенична	54,5	27,3	18,2	-
Пил: домашній	69,0	24,1	6,9	-
бібліотечний	44,4	11,2	44,4	-
Волосся людини	85,7	14,3	-	-
Пір'я подушки	69,6	21,8	4,1	4,1
Шерсть собаки	95,6	4,4	-	-
Шерсть kota	95,4	4,6	-	-
Шерсть морської свинки	33,3	50,0	16,7	-
D. pteronissinus	23,2	17,9	51,2	7,7
D. farinea	17,6	29,4	38,3	14,7
Амброзія	36,7	30,0	23,3	10,0
Полин	75,0	25,0	-	-
Лобода	78,6	14,3	7,1	-
Береза	80,0	20,0	-	-
Тимофіївка	46,2	33,3	38,5	-
Соняшник	72,7	18,2	9,1	-
Пирій	60,0	6,7	26,6	6,7
Циклохен	80,0	20,0	-	-

ного і високого рівнів викликали алергени хека (66,7%), коров'ячого молока (50,0%), м'яса качки (50,0%), курячого яйця (42,9%), курячого м'яса (41,7%), жовтка курячого яйця (36,4%). Помірні й низькі рівні IgE-антитіл відмічено до алергенів пшеничної муки (45,5%), рисової крупи (44,4%), кукурудзи (33,3%), лимона і апельсина (по 25%). Низький рівень сенсibiлізації виявлено до алергенів мандарина (26,7%), гречаної крупи (11,8%) і яловичини (7,7%). До побутових алергенів частіше IgE-антитіла помірного і високого рівнів вироблялись до алергенів домашніх кліщів – Dermatophagoides farinae (82,4%) і D. pteronyssinus (76,8%), а також пір'я подушки (26%). Помірні й низькі рівні IgE-антитіл визначалися у відповідь на алергени бібліотечного (55,6%) і домашнього (31,0%) пилу та шерсті морської свинки (56,7%). Низький рівень цих показників відмічено на алергени волосся людини (14,3%), шерсті kota (4,6%) і собаки (4,6%). Щодо пилоквих алергенів, то в більшості випадків середні й високі рівні IgE-антитіл визначалися до алергенів пилку амброзії (63,3%) і пирію (40,0%), а помірні й низькі їхні рівні – до пилку тимофіївки (71,8%), соняшника (28,0%) і лободи (21,4%). Низький рівень IgE-антитіл відмічено до пилку полину (25,0%), берези і циклохену (по 20,0%). Отже, хворим на БА вже в ранньому дитинстві притаманні широкий спектр і значний рівень сенсibiлізації до різних за походженням і шляхом введення алергенів.

Щодо характеру інфекційної сенсibiлізації на фоні лікування Фенкаролом, слід навести такі цікаві дані (табл. 3 і 4), за якими високий рівень IgE-антитіл виявлено до Aspergillus flavus (у 4% дітей з БА), Alternaria tenius (у 2%). Найчастіше помірний рівень IgE-антитіл виявлявся до антигенів Streptococcus faecalis (у 18%), Candida albicans (у 20%), Penicillium tardum (у 8%), Aspergillus niger (у 4%), Streptococcus pneumoniae (у 4%), Staphylococcus aureus (у 6%), Streptococcus pyogenes (у 6%), Cladosporium herbarum (у 6%). Низькі концентрації IgE-антитіл виявлено до антигенів Staphylococcus epidermidis (у 14%) і Branchamella catarrhalis (6%). Таким чином, лише у 6 малюків з рецидивами ОБ і у 3 дітей з БА не виявлено IgE-антитіл до грибкових і бактеріальних алергенів. З поліпшенням стану хворих, що відбувалося на фоні лікування Фенкаролом,

Таблиця 3

Частота виявлення специфічних IgE-антитіл до бактеріальних і грибкових алергенів у дітей раннього віку з рецидивами обструктивного бронхіту до та після лікування Фенкаролом

Назва алергена	Кількість дітей (n=30)	Рівні специфічних IgE-антитіл, %					
		низький		помірний		високий	
		до	після	до	після	до	після
Streptococcus faecalis	13	28	22	16	12	–	–
Aspergillus flavus	15	28	20	18	12	–	–
Alternaria tenius	14	22	18	22	19	–	–
Candida albicans	10	20	17	13	10	–	–
Penicillium tardum	4	10	8	3	2	–	–
Aspergillus niger	11	32	26	4	1	–	–
Streptococcus pneumoniae	4	11	8	2	–	–	–
Staphylococcus aureus	9	26	20	4	2	–	–
Staphylococcus epidermidis	4	13	9	–	–	–	–
Streptococcus pyogenes	3	4	3	6	–	–	–
Cladosporium herbarum	2	4	3	2	1	–	–
Branchamella catarrhalis	1	2	–	1	–	–	–

Таблиця 4

Частота виявлення специфічних IgE-антитіл до бактеріальних і грибкових алергенів у дітей раннього віку з бронхіальною астмою до та після лікування Фенкаролом

Назва алергена	Кількість дітей (n=20)	Рівні специфічних IgE-антитіл, %					
		низький		помірний		високий	
		до	після	до	після	до	після
Streptococcus faecalis	10	32	28	18	12	–	–
Aspergillus flavus	9	26	20	19	12	4	–
Alternaria tenius	7	20	15	15	10	2	–
Candida albicans	11	32	26	23	18	–	–
Penicillium tardum	16	42	36	38	32	–	–
Aspergillus niger	15	52	42	23	18	–	–
Streptococcus pneumoniae	5	14	10	11	8	–	–
Staphylococcus aureus	8	28	20	12	6	–	–
Staphylococcus epidermidis	3	15	9	–	–	–	–
Streptococcus pyogenes	2	4	3	6	2	–	–
Cladosporium herbarum	4	16	8	4	1	–	–
Branchamella catarrhalis	2	6	4	4	–	–	–

в цілому рівень сенсibilізації до інфекційних алергенів мав тенденцію до зниження ($0,05 < p < 0,1$), що наочно демонструє рисунок 1.

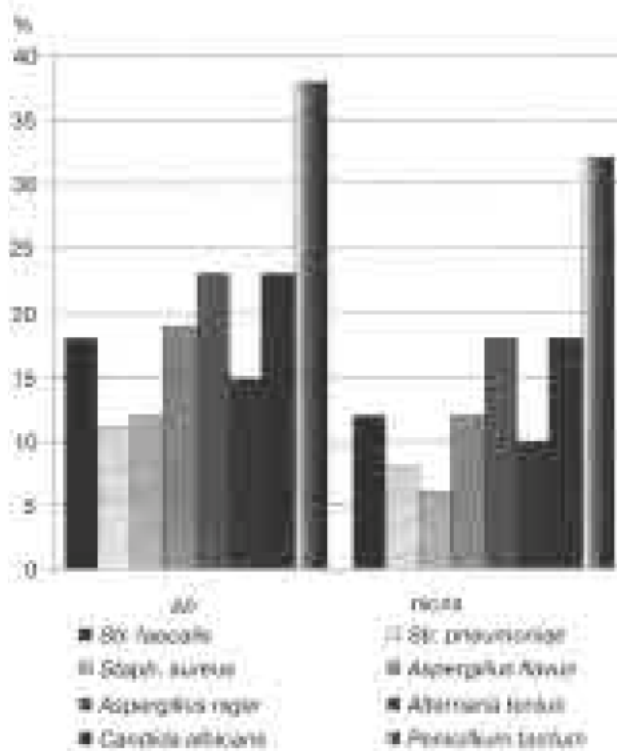


Рис. 1. Динаміка частоти виявлення помірних рівнів специфічних IgE-антитіл до бактеріальних і грибкових алергенів у дітей з бронхіальною астмою на фоні 20-денного курсу Фенкаролу

Аналіз ефективності Фенкаролу виявив позитивну клінічну динаміку у більшості пацієнтів (87,7%), які отримували препарат, незалежно від ступеня вираженості бронхообструкції (рис. 2).

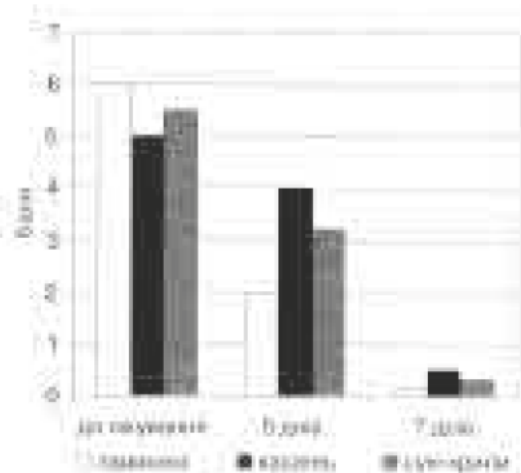


Рис. 2. Динаміка основних клінічних симптомів бронхообструкції на фоні 20-денного курсу Фенкаролу у дітей з ОБ і БА

Суб'єктивно поліпшення стану відмічалось у дітей з ОБ і БА, яких лікували Фенкаролом, вже через $3,75 \pm 0,2$ днів: задишка і свистячі хрипи значно зменшилися, кашель став рідшим і продуктивнішим, зменшилася потреба у сальбутамолі, підвищилася фізична активність, нормалізувався сон. Через 5 днів лікування відмічено достовірну ($p < 0,05$) регресію всіх клінічних симптомів бронхообструкції, а через 7 днів їх було практично ліквідовано (див. рис. 2). Відповідно потреба у сальбутамолі зменшилася з $5,3 \pm 0,2$ до $0,2 \pm 0,01$ інгаляцій на добу. Терміни перебування хворих, які отримували Фенкарол, у стаціонарі склали в середньому $6,25 \pm 0,28$ днів, що суттєво ($p < 0,05$) менше числа днів ($9,76 \pm 0,84$) стаціонарного лікування дітей групи порівняння. Суттєвих відмінностей між дітьми з ОБ і БА не було ($p < 0,05$). У дітей, які не отримували Фенкаролу, не відмічено якихось змін у динаміці IgE-антитіл до досліджуваних інфекційних алергенів.

Слід зауважити, що на фоні лікування Фенкаролом у всіх хворих із супутньою алергічною патологією (атопічний дерматит, алергічний риніт) відмічено суттєве поліпшення їхнього перебігу.

Пероральний прийом препарату характеризувався доброю переносимістю: у жодної дитини не виявлено будь-яких побічних реакцій. У всіх дітей протягом всього періоду лікування Фенкаролом були нормальні біохімічні показники крові, що свідчить про безпеку 20-денного курсу терапії.

Висновки

1. У дітей раннього віку з рецидивами ОБ і БА виявлено широкий спектр і високий рівень сенсibilізації до різних інфекційних, а також бактеріальних і грибкових алергенів.
2. Відмічено позитивний прямий і опосередкований вплив Фенкаролу на перебіг інфекційно-опосередкованих епізодів ОБ і загострень БА у дітей раннього віку: скорочення термінів клінічних проявів бронхообструкції, а також зниження частоти інфекційно-зумовлених епізодів БА.
3. Призначення Фенкаролу особливо показано дітям із середньотяжкими і легкими симптомами гострої бронхообструкції та поєднанням з іншою алергічною патологією (атопічним дерматитом та/або алергічним ринітом – дермореспіраторним синдромом).
4. Висока терапевтична ефективність Фенкаролу разом із відсутністю суттєвих побічних реакцій і безпекою 20-денного лікування дозволяє рекомендувати його для широкого застосування у стаціонарних і амбулаторних умовах, в тому числі й для лікування дітей перших років життя.

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.). М: Атмосфера; 2007: 103.
2. Горовенко Н.Г. Генетика бронхиальной астмы. Нова медицина 2003; 1 (6): 22-23.
3. Кузьменко Л.Г., Соколов А.Л., Капустин И.В. и др. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза, хламидиоза. Педиатрия 1999; 1: 15-20.
4. Кузьменко Л.Г. Значение внутриклеточных патогенов в формировании хронических бронхолегочных заболеваний. Детские инфекции 2003; 1: 54-57.
5. Лусс Л.В., Ильина И.М., Мастернак Ю.Л. Аллергия, астма и клиническая иммунология 2003; 4 (7): 9-13.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» Второе издание. М: ИД «Русский врач»; 2006: 100.
7. Охотнікова О.М. Алергійний «марш» у дітей – актуальна проблема сучасності. Практ. медицина 2006; 5-6: 11-17.
8. Феденко Е.С. Аллергия, астма и клиническая иммунология 2003; 6 (7): 10-12.
9. Шмидт Е.И., Тец В.В. Роль бактерий в аллергии. Общая патология. Г.Б. Федосеева (ред.). СПб: Нормед-Издат; 2001: 51-78.
10. Юлиш Е.И., Гадецкая С.Г. Гипериммуноглобулинемия Е при бронхообструктивном синдроме у детей с респираторным хламидиозом. Матеріали ІІІ Всеукр. наук.-практ. конф. «Питання імунології в педіатрії». Перинатологія та педіатрія. 2003; (3): 82-83.
11. Holgate S. Mediator and cytokine mechanisms in asthma. Thorax. 1993; 48: 103-109.
12. Gern J.E. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 497-502.
13. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. Clin. Chest. Med. 2000; 21: 301-313. 14. Martinez F.D. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 95-99.

А. С. ПЕРЕВЕРЗЕВ, В. В. РОССИХИН, А. Н. АДАМЕНКО

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИТРОФУРАНОВ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ¹

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В работе обсуждается клиническая эффективность уроантисептического препарата Фурамаг. Фурамаг удобен в применении, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, вызывает низкий процент побочных явлений. Фурамаг показал высокую клиническую эффективность для лечения воспалительных заболеваний мужской и женской репродуктивной системы. Эти свойства делают Фурамаг препаратом выбора в терапии инфекций мочеполовой системы, что позволяет рекомендовать его для широкого клинического применения.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, Фурамаг.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение воспалительных заболеваний мочеполовой системы как у мужчин, так и у женщин представляет собой довольно сложную задачу. Трудности, в первую очередь, связаны с повышением резистентности микроорганизмов к имеющимся антибактериальным препаратам. Кроме того, за последние годы значительно возросла частота воспалительных заболеваний, вызванных атипичными микроорганизмами (микоплазмы, хламидии, уреоплазмы и др.), которые чувствительны к ограниченному числу препаратов.

Появление на фармацевтическом рынке большого количества новых уроантисептических и антибактериальных препаратов затрудняет правильный выбор. Немаловажное значение приобретает и экономическая сторона вопроса, поскольку для пациента экономически более выгодны короткие курсы лечения высокоэффективными антибиотиками. Эти и другие причины обуславливают важность всесторонней клинической оценки каждого из новых антибактериальных препаратов.

Препарат нитрофурановой группы Фурамаг является эффективным уроантисептическим средством с широким спектром действия. Одна капсула Фурамага содержит: фурагин растворимый 0,05 г, магния карбонат основной 0,05 г, тальк 0,003 г.

Фурамаг — новая пероральная лекарственная форма фурагина растворимого, разработанная в Институте органического синтеза АН Латвии. Фурамаг растворимый (синоним: солафур) занимает прочное место в арсенале современных химиотерапевтических средств благодаря высокой антибактериальной активности, широкому спектру действия и низкой токсичности.

Наличие основного карбоната магния в составе Фурамага обеспечивает лучшую биодоступность

фурагина растворимого, вследствие чего препарат оказывает более выраженный терапевтический эффект и может применяться в более низких дозах, чем фурагин растворимый в чистом виде.

Химическое название и структурная формула действующих веществ:

Фурагин растворимый — калиевая соль 1-[3-(5-нитро-2-фурил)алпилиденамино] гидантоина; магния карбонат основной $3\text{MgCO}_3/3\text{H}_2\text{O}$.

Антибактериальный спектр. По спектру антибактериального действия Фурамаг аналогичен фурагину растворимому. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) препарата задерживают рост как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus haemolyticus*; *Staphylococcus albus haemolyticus*; *Staphylococcus viridans*; *Bacillus mycoides*; *Salmonella typhosa*; *S. Paratyphi A*; *S. paratyphi B*; *S. Lypnimumim*; *Shigella tixeneri, type 2*; *Sh. sonnet*; *Escherichia coli*; *Aerobacter aerogenes*; *Proteus vulgaris*; *Proteus mirabilis*; *Proteus rettgeri*; *Pioliis morganii*.

Фурамаг всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и в значительных концентрациях накапливается в тканях организма, особенно в отделах мочевыводящих путей, почках, мочевом пузыре, предстательной железе, органах малого таза у женщин. Данная особенность препарата делает его привлекательным для лечения воспалительных заболеваний этих органов.

Целью исследований было изучение клинической эффективности Фурамага при различных инфекциях мочеполовой системы у мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проведены обследование и терапия 96 пациентов: 68 мужчин с различными заболеваниями придаточных половых желез и 28 женщин с диагнозом хронического цистита и «бактериального эндоцервицита».

¹ Предварительные результаты исследования за 2002 год

Фурамаг назначался внутрь после еды в дозе 0,05-0,1 г 3 раза в день. Длительность назначения составляла 7-10 дней. Повторный курс лечения проводился при необходимости после 10-14-дневного перерыва.

У всех больных изучены клинические симптомы и результаты лабораторных исследований: общий анализ крови, мочи, 3-стаканное исследование мочи, анализ секрета предстательной железы, отделяемого из уретры, бактериологическое исследование отделяемого половых желез с последующим определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. В соответствии с установленными диагнозами больные были распределены на пять групп (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по диагнозам

Диагноз	Количество больных
Хронический уретрит	17
Хронический простатит	21
Хронический простатитуретрит	17
Хронический эпидидимит	13
Хронический эндцервицит и хронический бактериальный цистит	28
Всего	96

Для оценки антимикробной активности Фурамага измеряли диаметр зоны подавления роста микроорганизмов. Зона диаметром 17 мм и более указывала на высокую чувствительность микроорганизмов к Фурамагу, 13-16 мм – умеренную. Отсутствие чувствительности констатировали при диаметре зоны от 0 до 12 мм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты бактериологических исследований больных и антимикробной активности Фурамага приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Диаметр зоны подавления роста микроорганизмов

Диаметр, мм	Абс.	%
Отсутствует	12	12,5
0-12	3	3,1
13-14	1	1,04
14-16	5	5,21
17-19	15	15,6
20-21	25	26,04
22-23	16	16,7
24 и больше	19	19,8
Всего	96	100

Степень чувствительности микроорганизмов к Фурамагу

Возбудитель	Высокая	Умеренная	Отсутствие	Всего
E. Coli	14	1	0	15
Staph. Aureus	9	3	0	12
Staph. Saprophyticus	13	2	0	15
Klebsiella	4	0	0	4
Pseudomonas	5	0	0	5
Strept. α-β-haemolyticus	1	2	3	6
Strept. Faecalis	1	1	4	6
Proteus mirabilis	10	2	0	12
Enterobacter aerog.	7	2	0	9
Всего	75	14	7	96

Курс терапии у всех больных начинали после клинического и лабораторного подтверждения диагноза.

Необходимо отметить, что лечение больных во всех случаях было комплексным и включало в себя, кроме Фурамага, также биогенные стимуляторы (биоглобон, актовегин), поливитамины.

У тех больных, у которых были обнаружены трихомонады, лечение начинали с назначения тинидазола или трихопола по стандартным схемам.

В тех случаях, когда чувствительность микроорганизмов к Фурамагу была недостаточной, лечение больных проводили другим антибиотиком, согласно антибиотикограмме. Эти пациенты не были учтены при анализе эффективности лечения. Таким образом, количество больных уменьшилось и составило 84 пациента, т.к. из исследования исключены те больные, у которых антимикробная активность к Фурамагу была низкой или вообще отсутствовала.

Длительность курса терапии была различной в разных группах больных и зависела от давности заболевания, эффективности ранее проведенного лечения, а также от локализации инфекционно-воспалительного процесса.

Эффективность лечения и выздоровления оценивали по стойкому исчезновению клинических симптомов, нормализации лабораторных показателей при контрольных исследованиях. При этом использованы результаты наиболее информативных лабораторных исследований: у мужчин - анализ секрета предстательной железы, а у женщин - исследование клинических анализов мочи и содержимого цервикального канала (табл. 4 и 5).

Как видно из приведенных данных, и у мужчин, и у женщин имеются достоверные улучшения результатов лабораторных исследований, свидетельствующие об эффективной санации очагов воспаления.

Побочные эффекты имели место в 4,87% случаев: тошнота – у 2 (2,43%) больных, диарея – у одного (1,22%), боли в животе – у одного (1,22%). После

Таблица 4

Результаты лабораторного исследования секрета предстательной железы

Показатели	До лечения	После лечения	Достоверная разница
Количество лейкоцитов (в поле зрения х 200)	68±19,4	9,1±5,1	p<0,05
Количество эпителиальных клеток (в поле зрения х 200)	15±4,2	4,0±1,7	p<0,05
Количество лецитиновых зерен	1,8±0,03	2,4±0,11	p<0,05
Кристаллизация секрета (± 1, ++-2, +++ -3)	1,1 ±0,2	2,8±0,2	p<0,05

Таблица 5

Результаты лабораторного исследования содержимого цервикального канала

Лабораторные показатели	До лечения	После лечения	Достоверная разница
Лейкоциты (в поле зрения х 200)	58±13,2	12±3,4	p<0,05
Эпителий (в поле зрения х 200)	33±6,4	5,7±2,1	p<0,05
Эритроциты (в поле зрения х 200)	23±10,1	5,3±2,7	p>0,05
Микрофлора (1 – мало, 2 – умеренное кол-во, 3 – много)	2,2±0,3	1,4±0,7	p>0,05

одновременного назначения хлористого кальция или диазолина эти проявления побочного действия полностью исчезали. Отмены препарата или уменьшения дозы ни в одном случае не понадобилось.

У пациентов-мужчин, страдающих хроническим простатитом и уретритом, а также у женщин с хроническим циститом и эндоцервицитом Фурамаг продемонстрировал высокий лечебный эффект. У больных хроническим эпидидимитом Фурамаг оказался малоэффективным. Последнее можно объяснить умеренной чувствительностью данного штамма возбудителя к препарату, предшествующей длительностью патологического процесса и непродолжительным курсом лечения.

У большинства больных (73%) лечебный эффект наступал уже на третий день. Высокая терапевтическая активность позволяет рекомендовать Фурамаг в тех случаях, когда затруднительно провести антибиотикограмму и приходится назначать антибакте-

риальный препарат до лабораторного определения лекарственной чувствительности.

И, наконец, возможность мототерапии, высокая эффективность, низкий процент побочных явлений и экономичность выгодно выделяют Фурамаг среди других уроантисептических препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Фурамаг является высокоэффективным уроантисептическим препаратом для лечения воспалительных заболеваний мужской и женской репродуктивной системы.
2. Фурамаг удобен в применении, хорошо всасывается в ЖКТ, вызывает низкий процент побочных явлений.
3. Вышеперечисленные свойства делают Фурамаг препаратом выбора в терапии инфекций мочеполовой системы, что позволяет рекомендовать его для широкого клинического применения.

О.С. Переверзев, В.В. Розсичин, О.Н. Адаменко
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НІТРОФУРАНІВ В УРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

У роботі обговорюються клінічна ефективність уроантисептичного препарату Фурамаг. Фурамаг зручний в застосуванні, добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, викликає низький процент побічних явищ. Фурамаг показав високу клінічну ефективність для лікування запальних захворювань чоловічої та жіночої репродуктивної системи. Дані властивості роблять Фурамаг препаратом вибору в терапії інфекцій сечостатевої системи, що дозволяє рекомендувати його для широкого клінічного застосування.

Ключові слова: урогенітальні інфекції, Фурамаг.

A.S.Pereverzev, V.V. Rossichin, A.N.Adamenko
CLINICAL EFFICIENCY OF NITROFURANS IN UROGYCAL PRACTICE

The paper discusses clinical efficiency of the uroantiseptical agent Furamag. Furamag is an agent of the nitrofuranes group. The present author has carried out observation and therapy of 96 patients: 69 males suffering various kinds of phologotic diseases of appendage sexual glands, and 26 females with diagnosis «bacterial cystols and endocervicitis». In male patiens suffering chronic prostatitis and urethritis, as well as in females suffering cystitis endocervitis. Furamag demonstrated high therapeutical activity. In 72.3% of the patiens, medicinal effect was manifested as soon as on the third day. Collateral action occurred in 4.87% of the cases. High efficiency and good adsorbability in the gastroenteric tract, convinience of application, and low percentage of collateral phenomena makes it possible to recommend Furamag for broad application in clinical practice.

Key words: urogenital infection, Furamag.

І.В. БАГДАСАРОВА, Г.Д. СУСЛОВА, А.Л. РИКОВ, В.А. НАЗАРЕНКО

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ФУРАМАГ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ

Інститут нефрології АМН України

Резюме. Изучено действие препарата Фурамаг («ОлайнФарм», Латвия) при его применении в комплексной терапии пиелонефрита у детей. Препарат Фурамаг является новой пероральной формой фурагина растворимого. Препарат применялся у 30 детей основной группы в возрасте от 1 года до 14 лет с различными формами пиелонефрита. Контрольную группу составили 10 детей с подобными заболеваниями в возрасте от 1 до 10 лет. Выявлена высокая эффективность Фурамага при его использовании в комплексной терапии пиелонефрита у детей, что проявилось более быстрым улучшением общего состояния и нормализацией анализов мочи у детей основной группы по сравнению с контрольной. Кроме того, лечение данным препаратом хорошо переносилось детьми как раннего, так и более старшего детского возраста. Таким образом, препарат Фурамаг может быть рекомендован для использования в комплексной терапии пиелонефрита у детей в возрасте после 1 года.

Summary. This work was focused on the study of preparation Furamag («OlaïneFarm», Latvia) effect at its utilization in infants' complex treatment of pyelonephritis. Furamag preparation is a new peroral form of soluble Furagin. The preparation was utilized at 30 infants of experimental group aged from 1 to 14 years old with pyelonephritis different types. The control group was composed of 10 infants with similar diseases aged from 1 to 10 years old. This study showed high efficiency of Furamag at its utilization in infants' complex treatment of pyelonephritis, this fact was confirmed by accelerated improvement of general state of health and urine tests normalization in infants from the experimental group in comparison with those from the control one. Moreover, the treatment with this preparation was beard better in both minor and major infants. Thus the Furamag preparation must be recommended for utilization at complex treatment of pyelonephritis in the infants aged more then 1 year.

ПІЄЛОНЕФРИТ займає провідне місце за частотою виявлення в практиці сучасної педіатричної нефрології. В умовах підвищення резистентності патогенної флори до традиційних антибактеріальних препаратів, збільшення частоти вторинних піелонефритів у дітей, зв'язаних з природженими аномаліями розвитку сечової системи і, відповідно, почасти резистентних до терапії, особливо актуальним стає пошук і розробка схем адекватної антибактеріальної терапії з застосуванням сучасних високо-ефективних препаратів з вираженою антимикробною дією та мінімальними побічними ефектами [3]. Важливу роль як у лікуванні активної стадії піелонефриту, так і в профілактиці рецидивів захворювання, відіграє призначення препаратів уросептичного ряду. Однак в останні роки традиційні уросептики втратили виражену ефективність у зв'язку з резистентністю до них бактеріальної флори, що зростає. Поява на ринку препарату Фурамаг («ОлайнФарм», Латвія) багато в чому дозволила вирішити проблему уросептичної терапії піелонефритів. Фурамаг є новою пероральною формою вискоєфективного антибактеріального препарату – розчинного фурагіну, розробленою в Інституті органічного синтезу Латвійської Академії наук. Наявність в складі пре-

парату основного карбонату магнію забезпечує кращу біодоступність, внаслідок чого препарат справляє більш виражений терапевтичний ефект і може застосовуватися в більш низьких дозах, ніж чистий фурагін [1-4].

Матеріали та методи. Дію препарату вивчали в умовах відділення дитячої нефрології Інституту нефрології АМН України. До основної групи увійшли 30 дітей віком від 1 до 14 років з різними формами гострого і хронічного піелонефриту. Контрольну групу склали 15 дітей віком від 1 до 10 років з подібною патологією. Розподіл дітей обох груп за статтю та формами піелонефриту показано в таблиці 1.

Діагноз піелонефриту всім дітям верифікували за допомогою комплексного клінічного, лабораторного, рентгенологічного та мікробіологічного обстеження. Всі діти вступали до стаціонару в активній стадії захворювання.

Пацієнтам основної групи призначали комплексну антибактеріальну терапію з застосуванням антибіотиків пеніцилінового або цефалоспоринового ряду та Фурамагу дозою 5 мг на кг маси тіла. Дітям контрольної групи проводили традиційне лікування з використанням антибіотиків тих же груп та інших уросептиків.

Таблиця 1

Розподіл дітей залежно від статі та форми захворювання

Показники	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 15)
Хлопчики	2 (6,7%)	2 (13,3%)
Дівчатка	28 (93,3%)	13 (86,7%)
Гострий необструктивний пієлонефрит	15(50%)	5 (33,3%)
Гострий вторинний пієлонефрит	3 (10%)	2(13,3%)
Хронічний необструктивний пієлонефрит	7 (23%)	2(13,3%)
Хронічний обструктивний пієлонефрит	5 (17%)	6 (40%)

Контроль терапії здійснювали на 5, 10 та 15-ту добу від початку лікування в обох групах шляхом проведення клініко-лабораторного обстеження. Показниками ефективності були наявність позитивної динаміки загального стану пацієнтів, нормалізація аналізів крові та сечі, ліквідація бактеріурії.

Результати досліджень та їх обговорення. Клінічні дані пацієнтів обох груп до початку терапії наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Клінічні дані пацієнтів основної та контрольної груп до призначення лікування

Показники	Основна група	Контрольна група
Гострий початок захворювання	20 (66,7%)	10 (66,7%)
Лихоманка понад 38°C	17 (56,7%)	10(66,7%)
Дизуричні явища	18(60%)	9 (60%)
Виражена інтоксикація	18 (60%)	11 (73,3%)

Як видно з представлених даних таблиці 2, у більшій частині пацієнтів обох груп до призначення терапії відмічалась виражена клінічна картина активної стадії пієлонефриту. Частота виявлення клінічної симптоматики в групах достовірних різниць не мала.

Результати лабораторного обстеження хворих обох груп перед початком лікування (табл. 3) свідчили про наявність змін, характерних для вираженого мікробно-запального процесу в нирках.

Спектр збудників в основній та контрольній групах представлено в таблиці 4. Здебільшого в усіх пацієнтів пієлонефрит викликався умовно-патогенними штамми кишкової палички.

В усіх випадках виявлений збудник мав чутливість до Фурамагу in vitro.

В результаті терапії, що проводилась, поліпшення загального стану та ліквідація клінічних проявів захворювання в основній групі з 3 по 5-ту добу від початку терапії настала у 20 (67%) пацієнтів, з 5 до 7-му – у 8 (27%), більше ніж через 7 діб – у 2 (7%) дітей, тоді як в контрольній групі клінічні прояви регресували з 3 по 5-ту добу від початку лікування у 4 (27%) хворих, з 5 по 7-му – у 6 (40%) і пізніше 7-ої доби – у 5 (33%) пацієнтів (табл. 5).

Таблиця 3

Результати лабораторного обстеження хворих до призначення терапії

Показники	Основна група	Контрольна група
Показники периферичної крові		
Гемоглобін (г/л)	122,3±4,06	115±3,49
Лейкоцити крові (10 ⁹ /л)	9,57±0,88	8,0±0,72
Паличкоядерні нейтрофіли (%)	6,1 ±0,86	5,2±1,23
Сегментоядерні нейтрофіли (%)	64,56±2,52	58,7±3,36
ШОЕ (мм/год)	29±4,62	18,7±3,56
Біохімічні показники		
Загальний білок сироватки (г/л)	74,77±2,04	78,112,55
Холестерин (ммоль/л)	4,69±0,24	5,46±2,32
Креатинін (ммоль/л)	0,038±0,019	0,054±0,004
Показники сечі		
Лейкоцити (10 ⁶ /л)	83,2±11,6	69,1±18,3
Еритроцити (10 ⁶ /л)	1,4±0,3	8,48±7,0
Питома вага	1018±1,45	1018±1,76
Бактеріальне число (КОЕ/мл)	10 ⁵	10 ⁵

Таблиця 4

Спектр збудників в обох групах

Збудники	Основна група	Контрольна група
E. Coli	15 (50%)	10 (66,7%)
Str. Faecalis	4 (13,2%)	0
Pr. Mirabilis	2 (6,6%)	0
Змішана флора	4(13,2%)	1 (6,7%)
Росту не виявлено	5 (17%)	4 (26,7%)

Таблиця 5

Динаміка поліпшення загального стану у пацієнтів основної та контрольної груп

Групи пацієнтів	Поліпшення загального стану		
	5-та доба	7-ма доба	більше 7 діб
Основна	20 (67%)	8 (27%)	2 (7%)
Контрольна	4 (27%)	6 (40%)	5 (33%)

Повна нормалізація аналізів сечі в основній групі до 5-го дня лікування настала у 17 (55%) хворих, до 10-го дня – у 6 (20%), до 15-го дня – у 5 (17%); не настало нормалізації аналізів сечі у 2 (7%) дітей. Ліквідація патологічного сечового синдрому в контрольній групі на 5-ту добу відмічалась у 3 (20%) дітей, на 10-ту – також у 3 (20%), на 15-ту – у 6 (40%); не спостерігалось повної нормалізації аналізів сечі у 3 (20%) пацієнтів (табл. 6).

Динаміка нормалізації аналізів сечі у пацієнтів обох груп

Групи пацієнтів	Нормалізація аналізів сечі			
	5-та доба	10-та доба	15-та доба	не настала до 15-ої доби
Основна	17 (55%)	6 (20%)	5 (17%)	2 (7%)
Контрольна	3 (20%)	3 (20%)	6 (40%)	3 (20%)

До 15-ої доби лікування повної нормалізації гематологічних показників не задокументовано в жодному випадку як в основній, так і контрольній групі, одна ліквідація лейкоцитозу в основній групі спостерігалась у 18 (60%) хворих, в контрольній – у 7 (47%), відсутність нейтрофільного зрушення спостерігалась до 15-го дня терапії в основній групі у 15 (50%) пацієнтів, в контрольній – у (40%).

Слід зазначити, що побічних ефектів та ускладнень терапії в основній групі не відмічалось. Діти віком від 1 до 14 років переносили лікування Фурамагом добре, на відміну від інших уросептиків нітрофуранового ряду, для яких характерні побічні явища у вигляді блювання та диспепсичних розладів.

Висновки. Таким чином, при використанні препарату Фурамаг у комплексному лікуванні пієлонефриту в дитячому віці спостерігалася більш швидка

позитивна динаміка клінічних проявів захворювання (поліпшення загального стану уже на 3-5-ту добу у 67% хворих основної групи, тоді як в контрольній групі в даний термін загальний стан поліпшився лише у 27% дітей), ліквідація патологічного сечового синдрому та нормалізація гематологічного сечового синдрому та нормалізація гематологічних показників до 5-го дня у 55% пацієнтів основної групи і лише у 20% – контрольної), порівняно зі схемами лікування, що передбачають використання інших уросептичних препаратів. Все зазначене, а також відсутність побічних ефектів, типових при використанні препаратів нітрофуранового ряду в дитячому віці, дозволяють рекомендувати Фурамаг для застосування в комплексній терапії пієлонефриту як в активній стадії, так і для тривалих курсів протирецидивної терапії в практиці педіатричної нефрології у дітей після першого року життя.

1. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике // Здоровье мужчины, – 2002, – № 3 – С. 24-26.
2. Палій І.Г., Шифріс І.М., Шевченко Ю.М. Схема лікування неускладнених мікробно-запальних захворювань сечових шляхів у дорослих // Вісн. Вінницького держ. мед. ун-ту. – 2002. – № 2. – С. 490-492.
3. Пасечніков С.П., Мітченко М.В. Застосування Фурамагу при лікуванні гострого пієлонефриту// Урологія – 2002. – № 4. – С. 16-20.
4. Фурамаг в комплексной терапии обострений хронического пиелонефрита / И.И. Горбинская, М.А. Гринев, С.Е. Шаповалова, Т.М. Дидора // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5. – № 3.

С.В.ЯКОВЛЕВ¹, Л.А.ЛОГВИНОВ², И.А.КЛОЧКОВ², С.В.ПОЛИКАРПОВА³,
 А.Г.ПАНИН⁴, Л.А.КОВЫРШИНА⁴, А.Г.БОЙЦОВ⁴,
 С.И.БОВА⁵, С.Б.РЫЧОВА⁵, О.М.ШЕРЕМЕТ⁶

КЛИНИЧЕСКАЯ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ФУРАМАГ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЦИСТИТОМ

¹Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова;

²Городская поликлиника №30 ВАО г. Москвы;

³Городская клиническая больница №15 г. Москвы;

⁴Государственная медицинская академия им. И. М. Мечникова, Санкт-Петербург;

⁵РОКБ №2, Ростов-на-Дону; ⁶МУЗ ГБ №20, Ростов-на-Дону

ВВЕДЕНИЕ

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей являются наиболее частыми бактериальными инфекциями человека в амбулаторной практике. К ним относятся острый цистит и пиелонефрит у женщин. Примерно у 60% женщин в течение жизни развивается по крайней мере один эпизод острого цистита, из них у 1/3 заболевание характеризуется рецидивирующим течением.

Острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей характеризуются как моноинфекции, т.е. вызываются, как правило, одним возбудителем, причем на долю наиболее частого — *Escherichia coli* — приходится около 80–90% всех случаев заболевания. В остальных случаях возбудителями являются другие энтеробактерии — *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, среди грамположительных бактерий клиническое значение имеют только *Staphylococcus saprophyticus* и *Enterococcus faecalis* [1,2].

В последние годы, по данным европейских и отечественных исследований, наблюдаются отчетливые тенденции к росту устойчивости уропатогенных штаммов *E.coli* к антибактериальным препаратам, которые традиционно широко назначаются при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей, прежде всего к ампициллину (устойчивость >30%) и ко-тримоксазолу (20–30%), нефторированным хинолонам (5–27%) [1, 3–5]. Неблагоприятной тенденцией является повышение устойчивости также к амоксициллин/клавуланату и фторированным хинолонам (ципрофлоксацину, норфлоксацину и др.), в некоторых странах Европы до 9 и 15%, соответственно [6]. Исследование антибиотикочувствительности возбудителей острых внебольничных мочевых инфекций в Москве также показало высокий уровень устойчивости *E.coli* к ампициллину (43,5%), ампициллин/сульбактаму (28,5%), ко-тримоксазолу (31%), налидиксовой кислоте (21%) и фторхинолонам — ципрофлоксацину (15,5%) и левофлоксацину (15%) [7]. На этом фоне сохраняется низкий уровень устойчивости *E.coli* к нитрофуранам и цефалоспо-

ринам III поколения (в пределах 5%) [6–7]. В этой связи в современных условиях возрастает значение нитрофуранов в эмпирической терапии острых неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

Нитрофураны характеризуются высокой природной активностью против всех значимых возбудителей внебольничных мочевых инфекций. Традиционные препараты этой группы — нитрофурантоин и Фурагин (фуразидин) зарекомендовали себя как надежные и безопасные средства лечения и профилактики острого неосложненного цистита, эффективность которых подтверждена в контролируемых клинических исследованиях. Современные рекомендации [1–3,8] в эпоху глобального роста устойчивости уропатогенов к ампициллину и ко-тримоксазолу обосновывают в качестве эмпирической терапии острого цистита назначение фторхинолона в течение 3 дней или фосфомицина однократно или нитрофурана в течение 7 дней.

Новый препарат нитрофуранов — Фурамаг — представляет собой лекарственную форму Фурагина — фуразидина калиевую соль и карбонат магния основной. Благодаря двухкомпонентному составу Фурамага не происходит превращения хорошо растворимой калиевой соли фуразидина в плохо растворимое соединение (Фурагин), что обеспечивает более полное всасывание препарата в тонком кишечнике. Биодоступность Фурамага в 2,5–3 раза выше, чем биодоступность Фурагина. Более высокая степень биодоступности Фурамага позволяет получить терапевтический эффект в меньших дозах и уменьшить количество побочных эффектов. (Разовая доза Фурамага — 50 мг, разовая доза Фурагина — 100 мг.) В результате исследования сравнительной фармакокинетики показано, что концентрация фуразидина в моче после приема капсулы Фурамага 100 мг в 5–6 раз выше, чем в случае применения таблетки Фурагина в той же дозе.

Высокая эффективность нитрофуранов показана в клинических исследованиях при лечении острых неосложненных мочевых инфекций и профилак-

тическом применении. Настоящее исследование предпринято с целью изучить эффективность препарата Фурамаг при лечении острого цистита более коротким курсом — в течение 5 дней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Многоцентровое проспективное открытое контролируемое сравнительное исследование клинической и бактериологической эффективности препарата Фурамаг в течение 5 или 7 дней при остром цистите у женщин.

Пациенты. В исследование включались женщины в возрасте старше 16 лет с документированным диагнозом острого цистита. В исследование не включались пациентки с гиперчувствительностью в анамнезе к нитрофуранам, серьезной фоновой патологией, затрудняющей оценку терапии (сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечная или почечная недостаточность), вовлечением верхних отделов мочевыводящих путей (пиелонефрит), а также получавшие ранее предшествующую антибактериальную терапию по поводу данной инфекции. У всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие.

Критерии диагноза острого цистита

1. Клинические
 - а. Дизурия
 - б. Боли и рези при мочеиспускании
 - в. Позывы к мочеиспусканию
 - г. Учащенное мочеиспускание
2. Лабораторные
 - а. Лейкоцитурия
 - б. Гематурия
 - в. Бактериурия $>10^4$ КОЕ/мл

Клинические центры и сроки проведения.

Исследование проведено в 3 медицинских учреждениях (Москва, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону). Время проведения исследования — 2004–2005 гг.

Режимы антибактериальной терапии. Пациенты, отвечающие критериям включения/исключения, были рандомизированы в одну из двух групп лечения.

Пациенты группы 1 получали препарат Фурамаг в течение 5 дней.

Пациенты группы 2 получали препарат Фурамаг в течение 7 дней.

Режим дозирования препарата Фурамаг в обеих группах был одинаковый — по 50 мг 3 раза в сутки.

Клинические и лабораторные исследования. На всех включенных в исследование пациентов заполнялись индивидуальные регистрационные карты, в которые вносились данные анамнеза и истории настоящего заболевания, клинические признаки инфекции, данные физического и лабораторного обследования, результаты бактериологических исследований (выделенные микроорганизмы и их количество, определение чувствительности к антибиотикам) до и после проведенного лечения.

До начала лечения (визит 1) у всех больных исследовали общий анализ крови и мочи, бактериологическое исследование мочи. Выраженность клинических симптомов заболевания (рези при мочеиспускании, дискомфорт или болезненность внизу живота, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, позывы на мочеиспускание) оценивалась в баллах: 0 — нет; 1 — легкая; 2 — умеренная; 3 — выраженная. Частота мочеиспускания ночью: 0 — нет; 1 — 1 раз; 2–2 раза; 3–3 раза и более. Потребность в анальгетиках: 0 — нет; 1–1 таблетка в сутки; 2–2 таблетки в сутки; 3 — 3 таблетки и более в сутки.

Бактериологическое исследование мочи включало посев биоматериала на искусственные питательные среды, выделение чистой культуры возбудителя и ее количественная оценка в КОЕ/мл, изучение чувствительности микроорганизмов к фуразидину и другим антибактериальным препаратам (ампициллин, амоксициллин/клавуланат, цефазолин, цефотаксим, гентамицин, налидиксовая кислота, цiproфлоксацин, ко-тримоксазол) с использованием стандартных дисков с антибиотиками. Бактериологические исследования в Москве, Санкт-Петербурге и Ростове-на-Дону проводились в центральных лабораториях.

Второй визит проводили на 3-й (группа 1) или 5-й (группа 2) день лечения, во время которого оценивали выраженность клинических симптомов заболевания в баллах, исследовали общий анализ мочи, производили подсчет оставшегося лекарственного препарата.

Во время 3-го визита (1–3-й день дня после окончания терапии) производили забор мочи для контрольного общего и бактериологического исследования, проводили оценку клинической эффективности лечения.

Четвертый визит проводили через 2 недели после окончания курса антибактериальной терапии, во время которого оценивали наличие и выраженность клинических симптомов заболевания в баллах, проводили заключительную оценку клинической и бактериологической эффективности лечения и переносимости.

Во время исследования пациенты заполняли опросные листы, где фиксировали динамику симптомов заболевания и нежелательные явления и оценивали результаты применения препарата.

Оценка эффективности лечения

Оценку клинической эффективности проводили по следующим критериям:

- Выздоровление — исчезновение симптомов заболевания и отсутствие потребности в дополнительном назначении антибактериальных препаратов
- Отсутствие эффекта
- Невозможно оценить

Оценку бактериологической эффективности проводили по следующим критериям:

- Эрадикация — исчезновения возбудителя при контрольном исследовании

- Персистенция — повторное выделение из мочи первичного возбудителя
- Суперинфекция — выделение из мочи при повторном исследовании нового микроорганизма при сохранении клинических симптомов инфекции
- Невозможно оценить

Первичными параметрами эффективности лечения были частота эрадикации возбудителя после лечения (бактериологическая эффективность) и частота выздоровления через 2 недели после окончания лечения (клиническая эффективность).

Статистический анализ. Обработку данных осуществляли методами вариационной статистики. Рассчитывали значения средних величин и стандартного квадратического отклонения ($M \pm \sigma$) для параметрических величин и частоту встречаемости признака для непараметрических величин. Сравнение величин проводили с помощью метода χ^2 и Стьюдента. Достоверными принимали различия с уровнем значимости $p < 0,05$. Различия в клинической и бактериологической эффективности режимов терапии оценивали с помощью метода Wilson и расчетом 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Рассчитывали относительный риск (RR) достижения положительного эффекта 5-дневного курса лечения по сравнению с 7-дневным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов. В исследование было включено 114 пациентов с документированным диагнозом острого цистита, из них 105 были пригодны для итоговой оценки клинической эффективности лечения (анализ «по Протоколу»). Девять пациентов выбыли из исследования, так как не были проведены контрольные исследования после терапии.

Из 105 пациентов, включенных в исследование и пригодных для анализа эффективности терапии Фурамагом, 54 составили группу 1 (5 дней терапии), 51-группу 2 (7 дней терапии). Оценка бактериологической эффективности лечения проведена у 67 (63,8%) пациентов, у которых до лечения был выявлен возбудитель в диагностически значимом количестве, из этих пациентов 33 были в группе 1 и 34 — во второй.

Характеристика пациентов, включенных в анализ эффективности терапии, представлена в табл. 1. Возраст включенных в исследование пациентов составил от 18 до 70 лет, средний возраст $40,4 \pm 14,6$ года, около 30% женщин были в постменопаузе, различия между группами были недостоверны. В качестве провоцирующего фактора острого цистита в обеих группах преобладало переохлаждение — 79,6% и 82,4%, по 3 пациентки в каждой группе связывали начало заболевания с сексуальной активностью. По 4 пациентки в каждой группе имели фоновую гинекологическую патологию.

Наиболее частыми симптомами острого цистита в обеих группах были рези при мочеиспускании, позывы и учащенное мочеиспускание (в 88-98%), реже

отмечались ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря (в 78-80%) и потребность в приеме анальгетиков (в 71-72%); субфебрильная лихорадка наблюдалась у 18 и 10 пациенток соответственно. Наиболее выраженными симптомами в соответствии с бальной оценкой были рези и позывы к мочеиспусканию. Частота и выраженность симптомов острого цистита не различались между больными 1 и 2-й группами за исключением частоты приема анальгетических препаратов, которая была выше в группе 1 ($p=0,036$). Средние сроки начала лечения от даты возникновения заболевания также не различались между группами — 1,6 и 2,1 дня соответственно.

Клиническая эффективность. У большинства больных на фоне терапии Фурамагом был достигнут быстрый клинический эффект, который характеризовался практически полным исчезновением основных симптомов острого цистита уже ко 2-му визиту (3-й день лечения в группе 1 и 5-й день лечения в группе 2) примерно у 90% женщин (табл. 2). Следует отметить отсутствие различий между группами в частоте исчезновения симптомов к 3 и 5 дням лечения, а также выраженности симптомов в бальной оценке (рис. 1).



Итоговая оценка результатов лечения Фурамагом представлена в табл. 3. Лечение было расценено как эффективное у большинства больных, причем выздоровление среди пациентов группы 1 и 2 было достигнуто в 92,6 и 90,2% через 1-3 дня после окончания лечения и к визиту 4 (2 недели после окончания лечения) эти цифры увеличились до 96%. У 2 пациенток в каждой группе клинический эффект оценить не представлялось возможным из-за досрочного прекращения лечения (3 в результате побочных эффектов, 1 — из-за недостаточной эффективности, по мнению больной, и отказа от дальнейшего наблюдения). Не было зарегистрировано случаев неэффективности терапии Фурамагом или развития рецидивов инфекции в течение 2 недели после окончания лечения.

Отмечена отчетливая тенденция к сокращению сроков нетрудоспособности при более коротком курсе применения Фурамага ($5,33 \pm 0,77$ и $6,06 \pm 1,43$ дня соответственно, $p=0,077$).

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в анализ клинической эффективности (анализа «по протоколу») (здесь и далее N(n))

Характеристика	Фурамаг 150 мг/сут		p
	Группа 1 (3 дня лечения)	Группа 2 (7 дней лечения)	
Число пациентов: N (%)	54 (100)	51 (100)	
Возраст, лет:			
среднее	39,7±16,0	40,2±15,8	0,31
диапазон	21-78	24-87	
Число пациентов в соответствии с [1]	18 (33,3)	19 (37,3)	0,73
Срок начала лечения от даты возникновения заболевания, дни:			
среднее	1,9±0,3	2,4±0,3	0,79
диапазон	0-7	0-8	
Клиника заболевания (данные):			
гемоглобин, г/л	42 (79,6)	42 (82,4)	0,79
гемокритический коэффициент	4,7±0,2	4,7±0,2	0,94
наличие симптомов декомпенсации, n (%)			
рвотные позывы/рвотание	11 (20,4)	10 (20,0)	0,3
одышка	52 (96,3)	49 (96,1)	0,96
частоты монотропизации	49 (90,7)	43 (84,3)	0,48
одышечности в анамнезе	36 (72,3)	36 (70,6)	0,41
радикулярного нервного поражения	42 (77,8)	41 (80,4)	0,3
гипоксия	16 (33,3)	10 (19,6)	0,17
Выходимость (эпитала в Батлак до лечения)			
рвотные позывы/рвотание	2 (3,7)	1 (2,0)	0,3
одышка	2 (3,7)	1 (2,0)	0,63
частоты монотропизации	1 (1,9)	1 (2,0)	0,38
одышечности в анамнезе	1 (1,9)	1 (2,0)	0,38
радикулярного нервного поражения	1 (1,9)	1 (2,0)	0,79
Медальоны, у которых медальоны/медальоны не выданы	10 (18,5)	14 (27,3)	0,6

Примечание: p – уровень значимости различия достоверно при p < 0,05.

Таблица 2. Исчезновение клинических симптомов острого цистита во втором и третьем вылете у больных, получивших фурамаг в течение 3 или 7 дней

Результат	Число (%) пациентов		p	95% ДИ*
	Группа 1 (3 дня лечения)	Группа 2 (7 дней лечения)		
Рвотные позывы/рвотание	11 (20,4)	10 (20,0)	0,81	-0,118; 0,038
Одышка	11 (20,4)	10 (20,0)	1,0	-0,103; 0,11
Частоты монотропизации	43 (79,6)	38 (74,5)	0,24	-0,118; 0,028
Одышечность в анамнезе	37 (68,5)	34 (66,7)	1,0	-0,091; 0,099
Радикулярное нервного поражения	42 (77,8)	41 (80,4)	0,32	-0,092; 0,199
Гипоксия	16 (33,3)	10 (19,6)	1,0	-0,10; 0,11

Вылет 1 – 3-8 дней в группе 1 (3 дня лечения) и 5-8 дней в группе 2 (7 дней лечения)

95% ДИ – 95% доверительный интервал для различия между группами

p – уровень значимости различия достоверно при p < 0,05

Таблица 3. Результаты сравнения препарата фурамаг в течение 3 или 7 дней у больных острым циститом

Результат	Число (%) пациентов		p	RR (95% ДИ*)
	Группа 1 (3 дня лечения)	Группа 2 (7 дней лечения)		
Вылет 3 – 1 – 3 дня (полное выздоровление) (пациенты)				
выздоровление	30 (55,6)	48 (94,1)	0,001	1,67 (1,09; 2,48)
отказание	2 (3,7)	3 (5,9)		
невозможность вылета	2 (3,7)	0		
Вылет 4 – 2 недели (полное выздоровление) (пациенты)				
полное выздоровление	10 (18,5)	49 (96,1)	1,0	1,0 (0,83; 1,20)
отказание	1	2		
невозможность вылета	1	0		
Бактериологический эффект:				
отказание	11 (20,4)	13 (25,3)	0,65	1,07 (0,61; 1,86)
полное выздоровление	1	1		
невозможность вылета	1	0		
радикулярного поражения	2 (3,7)	1 (2,0)	0,8	1,03 (0,11; 1,92)

Примечание: RR – относительный риск возникновения эффекта в группе 2 дней лечения по сравнению с 3-дневной терапией

ДИ – 95% доверительный интервал относительного риска возникновения эффекта

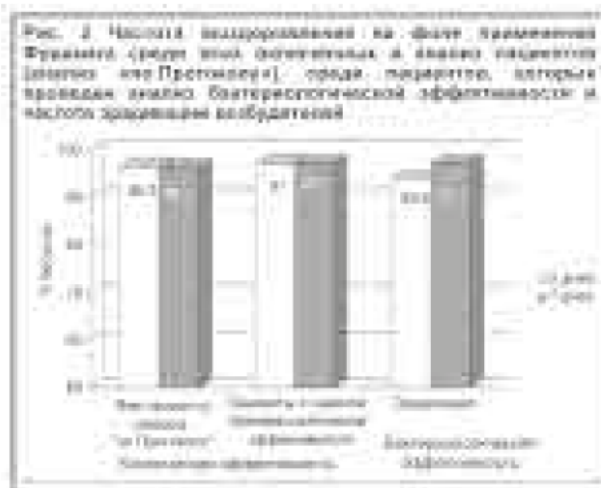
p – уровень значимости различия достоверно при p < 0,05

Побочные эффекты зарегистрированы у 5 (4,8%) больных, все характеризовались тошнотой.

Досрочное прекращение лечения из-за побочных явлений потребовалось у 2 больных группы 2 и 1 больной группы 1, различия не достоверны.

Бактериологическая эффективность. Клинически значимые микроорганизмы до лечения были выделены у 67 пациентов. Всего было выделено 70 штаммов микроорганизмов, наиболее частым возбудителем была кишечная палочка (67,1%), реже

встречались *Staphylococcus saprophyticus* (12,9%) и *Enterococcus faecalis* (8,6%). Другие микроорганизмы были представлены представителями семейства *Enterobacteriaceae* – *Enterobacter agglomerans* (3), *Proteus mirabilis u vulgaris* (3), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Providencia stuartii* (1). Структура возбудителей острого цистита у женщин, включенных в исследование, представлена на рис. 2.



У 67 больных с установленной этиологией острого цистита проведена оценка бактериологической эффективности лечения Фурамагом, из них 33 пациентки были из группы 1, 34 – из группы 2. Средний возраст этих больных ($40,4 \pm 17,0$ и $38,6 \pm 18,0$ лет), а также средние сроки начала лечения от возникновения заболевания ($1,6 \pm 1,8$ и $1,7 \pm 1,9$ дня соответственно) существенно не различались между группами.

Результаты оценки клинической эффективности лечения в подгруппе больных с установленной этиологией острого цистита были сходными с данными среди всех пациентов и также не различались в зависимости от сроков лечения (рис. 2).

Бактериологическая эффективность лечения была сходной в двух группах больных: эрадикация возбудителя наблюдалась у 94 и 97% больных группы 1 и 2; персистирование возбудителя (*S.saprophyticus*) отмечено только у 1 пациентки 1 группы, причем этот штамм был чувствителен к Фурамагу (фуразидину) и клиническая эффективность лечения была расценена как хорошая (см. табл. 3 и рис. 2).

В табл. 4 представлены данные по чувствительности выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам. Наиболее высокая чувствительность *E.coli* отмечена к цефотаксиму (91,5%) и гентамицину (92,3%), хорошая чувствительность наблюдалась

также к Фурамагу (87%) и ципрофлоксацину (85,1%), более низкая – к амоксициллину/клавуланату (80,9%) и ко-тримоксазолу (76,6%). Слабая чувствительность *E.coli* отмечена к налидиксовой кислоте (66,7%), цефазолину (65,4%) и ампициллину (53,3%). Другие представители грамотрицательных бактерий проявляли меньшую чувствительность ко всем антибиотикам, к фуразидину (Фурамаг) было чувствительно 3 из 6 выделенных штаммов. *S.saprophyticus* проявлял наибольшую чувствительность к Фурамагу, ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу, а *E.faecalis* – к ампициллину, амоксициллину/клавуланату и Фурамагу. При суммарной оценке всех выделенных в исследовании грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, чувствительность к изученным антибактериальным препаратам располагалась в следующем порядке: цефотаксим (84,3%), Фурамаг (83,6%), гентамицин (82,9%), амоксициллин/клавуланат (80,6%), ципрофлоксацин (76,5%), ко-тримоксазол (72,1%), цефазолин (53,1%), налидиксовая кислота (50%), ампициллин (46,1%). Таким образом, фуразидин (Фурамаг) *in vitro* оказался одним из самых активных антибактериальных препаратов в отношении внебольничных штаммов уропатогенов.

Оценка лечения пациентами. Опросные листы были сданы 55 пациентами. Все больные отметили, что симптомы заболевания исчезали ко 2-5-му дню лечения, средний срок исчезновения симптомов составил $2,91 \pm 0,88$ дня (95% ДИ 2,60; 3,22). Большинство больных 52/55 отметило итоговый результат лечения Фурамагом как «помогло», что составило 94,5%, 2 (3,6%) пациентов охарактеризовали результат лечения как «скорее помогло», 1 пациентка посчитала, что лечение «скорее не помогло».

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование убедительно показало, что короткий 5-дневный курс лечения острого цистита Фурамагом не уступает 7-дневному курсу терапии как по клинической эффективности, так и по эрадикации возбудителей. Кроме того, выявлена отчетливая тенденция к сокращению длительности нетрудоспособности при более коротком курсе применения Фурамага в среднем на 1 день ($p=0,077$), а также небольшое уменьшение частоты побочных реакций на 2,2%.

В практических рекомендациях Европы и США по антибактериальной терапии острого цистита в качестве основных средств обычно рекомендуются ко-тримоксазол, фторхинолоны, фосфомицин или

Таблица 4. Чувствительность (%) выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Микроорганизмы	Фурамаг	Амоксициллин	АМКС/КВ	Цефотаксим	Ципрофлоксацин	Гентамицин	Налидиксовая кислота	Цефазолин	Ампициллин	Ко-тримоксазол
<i>Enterobacteriaceae</i>	87,0	53,3	80,9	65,4	84,8	82,9	66,7	65,4	53,3	76,6
Другие	87,0	53,3	80,9	65,4	84,8	82,9	66,7	65,4	53,3	76,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	97	97	97	97	97	97	97	97	97	97
<i>Enterococcus faecalis</i>	87	87	87	87	87	87	87	87	87	87

Примечание: Н.Э. – исследование не проводилось, АМКС/КВ – амоксициллин/клавуланат

нитрофурантоин [3, 8-9]. В контролируемых исследованиях показана эффективность ко-тримоксазола и фторхинолона в коротких, 3-дневных курсах терапии [1-3, 10], а нитрофуранов — в более длительных, 7-дневных курсах. Хотя эффективность бета-лактамов показана в 5-7-дневных курсах лечения, они обычно не рекомендуются в качестве средств I ряда [8, 9].

Среди нитрофурановых препаратов за рубежом широко используется нитрофурантоин, в нашей стране более распространен Фурагин. Несмотря на то что с позиций фармакологии и фармакокинетики нитрофураны оптимальны для лечения неосложненных мочевых инфекций [3], они обычно рекомендуются в качестве альтернативных средств по причине более длительных курсов лечения и соответственно большей частоты побочных реакций [2]. Основными побочными эффектами нитрофуранов являются тошнота и рвота, которые обычно наблюдаются при суточной дозе свыше 200 мг. Новый препарат группы нитрофуранов Фурамаг, содержащий в лекарственной форме помимо фуразидина магния карбонат, характеризуется значительно более высокой биодоступностью при приеме внутрь, что позволяет достигать стабильных терапевтических концентраций в моче при применении в меньшей дозе — 150 мг в сутки, по сравнению с нитрофурантоином (400 мг в сутки) и фуразидином (300 мг в сутки). Это объясняет меньшую частоту побочных эффектов при применении Фурамага по сравнению с другими нитрофуранами. В нашем исследовании отмечена хорошая переносимость Фурамага, частота желудочно-кишечных побочных реакций составила около 5%. При этом возможность уменьшения длительности курса терапии также способствует улучшению переносимости лечения.

Проведенное исследование показало высокую эффективность Фурамага при лечении острого цистита, клиническая эффективность составила 96% независимо от длительности терапии. При этом следует подчеркнуть, что высокая эффективность Фурамага достигнута не только у молодых женщин, где такой эффект прогнозируем, но и у женщин в постменопаузе (около 30% включенных в исследование пациентов), а также у больных пожилого возраста (10% женщин были старше 60 лет). Клинический эффект на фоне применения Фурамага был достигнут в короткие сроки, исчезновение основных симптомов острого цистита к 3-м суткам лечения наблюдалось у 90-94% пациентов. Это еще раз подтверждает возможность эффективного применения короткого 5-дневного курса применения Фурамага при остром цистите.

Наиболее важный показатель эффективности лечения острого цистита — эрадикация возбудителя, так как в этом случае достигается более полный клинический эффект и снижается риск селекции резистентных штаммов уропатогенов, а также уменьшается риск возникновения рецидивов заболевания. Показатель эрадикации возбудителей острого цистита в конце курса терапии Фурамагом был очень высо-

ким и составил 95,5%; персистенция возбудителя отмечена только в 1 (1,5%) случае.

Следует подчеркнуть высокую природную активность Фурамага *in vitro* в отношении не только *E.coli*, но и грамположительных возбудителей острого цистита (*S.saprophyticus*, *E.faecalis*), доля которых в этиологии заболевания составила 22%. В настоящее время нитрофураны являются одними из самых активных антибактериальных препаратов в отношении возбудителей острого цистита, учитывая возросшую в последние годы устойчивость *E.coli* к нефторированным и фторированным хинолонам, пенициллинам (в том числе защищенным), ко-тримоксазолу. Процент чувствительных штаммов основных уропатогенов (*E.coli*, *S.saprophyticus*) к фуразидину был достаточно высоким — соответственно 87, 89 и 83%; по этому показателю Фурамаг уступал только цефотаксиму, был равен гентамицину и превосходил ципрофлоксацин, амоксициллин/клавуланат и ко-тримоксазол. Сходные результаты по высокой чувствительности внебольничных уропатогенов к нитрофуранам и снижению чувствительности к ципрофлоксацину, амоксициллин/клавуланату, ко-тримоксазолу приводятся в других зарубежных и отечественных исследованиях [1, 3—7]. В отечественных данных 2005 г [7] чувствительность *E.coli* к Фурамагу, цефотаксиму, гентамицину составила соответственно 89, 98 и 88%, что превышало чувствительность этого микроорганизма к защищенным пенициллинам (72%), налидиксовой кислоте (79%), ципрофлоксацину (85%), ко-тримоксазолу (69%). В этом же исследовании выявлена 100% чувствительность *E.faecalis* и *Staphylococcus spp.* к Фурамагу, который по этому показателю превышал другие антибиотики.

Полученные в настоящем исследовании результаты имеют большое практическое значение, так как в эпоху возрастающей устойчивости возбудителей внебольничных мочевых инфекций ко многим антибиотикам наблюдается ренессанс нитрофуранов, резистентность к которым развивается медленно. Доказанная эффективность Фурамага при лечении острого цистита в коротких 5-дневных курсах обосновывает возможность широкого и безопасного применения этого препарата не только у молодых женщин, но и у женщин в постменопаузе. Высокая эффективность нитрофуранов не только при лечении, но и при длительной профилактике часто рецидивирующих мочевых инфекций показана в многочисленных контролируемых исследованиях [13-15], в связи с чем эти препараты в настоящее время рассматриваются как ведущие средства профилактики рецидивирующего цистита [16, 17].

Другое важное место нитрофуранов в урологии — возможность применения для лечения острых мочевых инфекций и бессимптомной бактериурии у беременных женщин, при которых многие антибактериальные препараты противопоказаны (фторхинолоны, ко-тримоксазол, триметоприм). Нитрофураны, как и β-лактамы антибиотики рассматриваются

как препараты выбора при лечении мочевых инфекций у беременных женщин [16-19]. Результаты фармакоэпидемиологического исследования в Скандинавских странах показали, что при лечении мочевых инфекций у беременных женщин врачи примерно в 1/3 случаев отдают предпочтение нитрофуранам [20]. Следует подчеркнуть, что безопасность нитрофуранов (нитрофурантоина и Фурагина) при беременности и отсутствие у препаратов тератогенных или эмбриотоксических свойств доказана в больших популяционных исследованиях [21-22].

ВЫВОДЫ

1. Препарат Фурамаг в дозе 150 мг в сутки высокоэффективен (96%) при лечении острого неосложненного цистита и характеризуется хорошей переносимостью; у большинства пациентов симптомы заболевания исчезают к 3-му дню лечения.
2. Эрадикация возбудителей острого цистита на фоне применения Фурамага достигается в 95,5% случаев.
3. Клиническая и бактериологическая эффективность Фурамага не различается при 5- и 7-дневном курсе лечения.
4. Наиболее частые возбудители внебольничных инфекций мочевых путей (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*) в 83—89% были чувствительны к Фурамагу, что было выше чувствительности этих микроорганизмов к амоксициллин/клавуланату, ципрофлоксацину, ко-тримоксазолу, налидиксовой кислоте, цефазолину и ампициллину.
5. Пятидневный курс Фурамага (150 мг в сутки) может быть рекомендован при острых неосложненных инфекциях мочевыводящих путей у женщин, в том числе в постменопаузе.

1. Hooton TM, Besser R, Foxman B, et al. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy Clin Infect Dis 2004; 39: 75-80.
2. Blondeau JM. Current issues in the management of urinary tract infections. Drugs 2004; 64(6): 611-28.
3. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. Ann Intern Med 2001; 135: 41-50.
4. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA 1999; 281: 736-8.
5. Wiedermann B. Changing resistance patterns in urinary tract infections: global perspectives and treatment consequences. Clin Drug Invest 2001; 21 (Suppl 1): 1-24.
6. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 69-76.
7. Сидоренко СВ., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. Антибиотики и химиотерапия 2005; 50(1): 3-10.
8. Warren JW, Abrutyn E, Rebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women: Infectious Disease Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29(4): 745-58.
9. Naber KG, Bergman B, Bishop MC et al. EA U guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Eur Urol 2001; 40(5): 576-88.
10. Iravani A, Klimbergl Briefer C et al. A trial comparing low-dose, shortcourse ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. J Antimicrob Chemother 1999; 43 (Suppl A): 67-75.
11. Iravani A, Tice AD, McCarty J et al. Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. Arch Intern Med 1995; 155(5): 485-94.
12. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. Canad Med Ass J 2004; 170(4): 469-73.
13. Brumfitt W, Hamilton-Miller J. Efficacy and safety of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. J Antimicrob Chemother 1988; 42: 363-71.
14. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infections: a double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1980; 92: 770-5.
15. Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller J, Gargan RA. A clinical comparison between Macrochantin and trimethoprim for prophylaxis in women with recurrent urinary infections. J Antimicrob Chemother 1985; 16: 11-20.
16. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. J Antimicrob Chemother 2000; 46 (Suppl S1): 23-7.
17. Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women. Infection 1992; 20 (Suppl 3): S203-5.
18. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? J Antimicrob Chemother 2000; 46 (Suppl S1): 29—34.
19. Reeves DS. A perspective on the safety of antibacterials used to treat urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 1994; 33 (Suppl A): 111-20.
20. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? Intern J Antimicrob Agents 2001; 17: 283-5.
21. Ben David S, Einarson T, Ben David Y et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. Fundament Clin Pharmacology 1995; 9: 503-7.
22. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of furazolidone, a nitrofurantoin derivative treatment during pregnancy. Clin Nephrol 2000; 53(4): 257—63.

М.А. МАМАЕВА, кандидат медицинских наук

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия,
Санкт-Петербург, Россия

Инфекции мочевой системы (ИМС) широко распространены в детском возрасте (около 18 случаев на 1000 детей) [1], при этом за последние два десятилетия частота нефрологической патологии у детей возросла практически в 2,5 раза [2]. ИМС успешно лечатся далеко не во всех случаях, поэтому после первого эпизода нередко рецидивируют уже в течение ближайших 3 мес., что требует проведения повторных курсов антибактериальной терапии. От правильности выбора стартовой терапии ИМС зависит в конечном итоге не только эффективность лечения, но и прогноз заболевания. Однако большое количество антибактериальных средств, выпускаемых в настоящее время различными фармацевтическими фирмами, наличие нескольких торговых названий одного и того же препарата часто ставят врача перед трудным выбором. Кроме того, в последние годы отмечается рост антибиотикорезистентности, которая является следствием нерационального и необоснованного применения антимикробных препаратов. В результате многие известные и широко распространенные антибиотики оказываются малоэффективными [3]. Некоторые антибактериальные средства, успешно применяемые у взрослых, имеют возрастные противопоказания и/или обладают нежелательными и даже опасными побочными действиями. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы антимикробного лечения ИМС у детей.

ИМС — это воспалительный процесс в мочевой системе без специального указания на этиологию, локализацию (мочевые пути или почечная паренхима) и определения его характера [4]. В периоде новорожденности ИМС регистрируются преимущественно у мальчиков (3%), к 1 году встречаются реже (1-2%), заболеваемость снижается в дошкольном возрасте (0,5%) и в пубертатном периоде (0,1%). У девочек частота ИМС с возрастом увеличивается: на 1-м году — 2,7%, в дошкольном возрасте — 4,7%, в школьном возрасте — до 1,9% [5].

Клинические проявления ИМС варьируют от тяжелого септического процесса у новорожденных до бессимптомного течения в более старшем возрасте. Для острого пиелонефрита характерны гипертермия, увеличение и отечность почек на УЗИ, симптомы интоксикации, положительный титр С-реактивного белка в крови, ускорение СОЭ, воспалительный сдвиг в лейкоцитарной формуле. Афебрильные расстройства мочеиспускания на фоне

бактериурии, лейкоцитурии и гематурии более характерны для поражения дистальных отделов мочевыводящих путей (цистит, уретрит). Кардинальным признаком ИМС считается бактериурия свыше 10⁵ микробных тел в 1 мл мочи, собранной из средней части струи при свободном мочеиспускании, или любая степень бактериурии в моче, полученной при надлобковой пункции [6].

Факторы риска при ИМС делятся на 2 большие группы: связанные с вирулентными свойствами возбудителя и относящиеся к анатомо-физиологическим особенностям больного. В большинстве случаев возбудителем ИМС является *E. coli* (53-86%), реже — *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneum.* (2-8,5%), а также *Pseudomonas aerug.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* (3-6%). В ряде случаев ИМС у детей обусловлены хламидиями, мико- или уреоплазмой, а также грибковой флорой [7]. Часто при микробиологическом исследовании мочи обнаруживается несколько возбудителей ИМС. Иногда микроорганизмы не высеваются, что может быть связано с переходом бактерий в L-формы и протопласты [5]. Уропатогенными свойствами обладают микробы с наличием на клеточной мембране р-фимбрий, способствующих лучшей адгезии микроорганизма на эпителии мочевыводящего тракта с последующим восхождением по нему. Некоторые микробы обладают гемолизирующими свойствами, снижающими эффективность иммунной защиты, а также способностью расщеплять мочевины, вызывая ощелачивание мочи и риск формирования конкрементов [6]. Однако для возникновения ИМС недостаточно только микробного агента. Поэтому большое значение имеют предрасполагающие факторы со стороны макроорганизма: нарушения уродинамики, в т. ч. нейрогенные дисфункции мочевого пузыря и пузырно-мочеточниковый рефлюкс, аномалии развития органов мочевой системы, нарушение целостности эпителиального покрова мочевого пузыря и местной иммунной защиты.

При острых ИМС и обострениях хронических главным принципом лечения является незамедлительность антимикробной терапии во избежание повреждающего действия микробного воспаления на почки. Поэтому стартовый препарат выбирается, как правило, эмпирически, на основе знаний этиологической характеристики вероятных возбудителей и их потенциальной чувствительности к данному препарату, а также исходя из опыта пред-

шествовавшего лечения, клинической симптоматики, возраста больного, доступности лекарственных средств с учетом возможных побочных действий [6]. При отсутствии клинического эффекта через 3 дня эмпирической терапии проводится ее коррекция со сменой антибиотика, учитывая данные посева мочи. При легком течении ИМС обычно используются пероральные формы антимикробных препаратов. При тяжелом течении рекомендуется «ступенчатая» терапия, которая предусматривает использование в течение первых 3-5 дней парентеральных препаратов с последующей их сменой по мере купирования воспалительного процесса на пероральные препараты [6]. Среднетяжелые и тяжелые формы ИМС рекомендуется лечить в условиях стационара.

Согласно данным опроса педиатров и нефрологов на циклах усовершенствования врачей РМАПО, при лечении ИМС наибольшей популярностью пользуются: фурагин (75-78%), фурадонин (30%), монурал (31%), ко-тримоксазол (22%), нитроксолин (15%), «защищенные пенициллины» (15%) [7]. В зарубежной литературе широко рекомендуется назначение при ИМС ко-тримоксазола, амоксициллина или амоксициллина/клавуланата, ципрофлоксацина [8]. Ципрофлоксацин и норфлоксацин, относящиеся к фторхинолонам, действительно обладают высокой эффективностью при ИМС, широким спектром действия, но в детской практике могут назначаться только по жизненным показаниям из-за потенциальной хондротоксичности [6], а также опасности возникновения острого тубулярного некроза [9].

Ампициллин и амоксициллин для эмпирической терапии ИМС в настоящее время не рекомендуются из-за высокой резистентности флоры к этим препаратам [4]. Оправданным при ИМС у детей является применение «защищенных пенициллинов» на основе амоксициллина с клавулановой кислотой (медоклав, аугментин, амоксиклав), поскольку к ним сохраняется высокая чувствительность *E. coli* мочи (96-97%) [4, 7]. Широкий спектр действия, низкая токсичность, преимущественное выделение с мочой, устойчивость к микробным бета-лактамазам являются достоинствами этих препаратов и позволяют рекомендовать их для эмпирической терапии ИМС до получения результатов бактериологического исследования мочи. Преимуществом препаратов группы амоксициллина/клавуланата является также разнообразие их лекарственных форм для перорального и парентерального применения, в т. ч. с учетом возраста пациента, что делает их очень удобными при назначении «ступенчатой» терапии. Препараты вводятся в 2-3 приема в среднесуточной дозе 40-45 мг/кг по амоксициллину, пероральные формы могут применяться во время еды с целью предупреждения побочных действий в виде расстройств желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), которые встречаются в 0,2-1,5% случаев. Как и при любой антибактериальной терапии, возможны аллергические реакции, чаще в виде кожной сыпи (2,1% случаев) [10].

Похожими характеристиками обладают цефалоспорины II-IV поколений, которые также могут быть рекомендованы в качестве стартовой терапии ИМС, особенно в случае острого пиелонефрита [6]. Они проявляют высокую активность против *E. coli* (цефтазидим, цефтибутен, цефепим) — 96%, против *Enterobacter spp.* — 88% и других возбудителей ИМС, но, в отличие от амоксициллина/клавуланата, практически не действуют на энтерококки, которые являются возбудителями внебольничных ИМС в 8,5% случаев [4]. Цефуроксим рекомендуется для терапии острого цистита, цефтибутен (цедекс) — для пероральной терапии пиелонефрита. Цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим, цефепим используют для лечения тяжелых форм ИМС [4]. Следует заметить, что некоторые цефалоспорины обладают кумулятивной нефротоксичностью, проявляющейся после повторного их применения, нарушают превращения витамина К в организме, приводят к гемorragиям, и, как все β -лактамы, являясь антагонистами γ -аминомасляной кислоты, в высоких дозах вызывают повышение возбудимости центральной нервной системы, нарушая нормальный сон, вызывая галлюцинации, судороги, вегетативные нарушения [9]. Нефротоксичностью обладают аминогликозиды, полимиксины, тетрациклины, амфотерицин В, сульфаниламиды, в т. ч. бактрим и его аналоги (бисептол, Ко-тримоксазол и т.д.) [9]. Последний вызывает кристаллургию, тяжелые аллергические реакции (синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла), которые развиваются в 12-20 раз чаще, чем при применении антибиотиков других классов [4]. Кроме того, чувствительность уропатогенной флоры к Ко-тримоксазолу и его аналогам в настоящее время очень низка [4, 7], что делает нецелесообразным применение этих препаратов в качестве эмпирической терапии ИМС.

Препараты налидиксовой кислоты (невиграмон, неграм), традиционно применявшиеся для лечения ИМС, в настоящее время отошли на второй план из-за растущей к ним резистентности уропатогенной флоры. Они обладают относительно узким спектром активности, не создают терапевтических концентраций в крови и паренхиме почек, что ограничивает их применение на тех этапах заболевания, когда неизвестны возбудитель и локализация воспалительного процесса [4]. В то же время препараты налидиксовой кислоты могут быть достаточно эффективными для лечения острого цистита при определении чувствительности к ним микробной флоры. Детям до 2 лет эти препараты назначать не рекомендуется. Помимо вышеуказанных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта препараты налидиксовой кислоты обладают гепатотоксичностью, а также способны вызывать головные боли, гипертензию, судороги, нарушение зрения, фотодерматозы, изменения со стороны крови.

Препараты пипемидовой кислоты (палин, пимидель, пипем, пипегал) имеют возрастные ограничения и не назначаются детям до 12 лет, хотя для ле-

чения ИМС у взрослых эти препараты применяют очень широко. Производные 8-оксихинолина (5-НОК, нитроколин, 5-нитрокс) в последнее время не отличаются высокой активностью, хотя и назначаются достаточно часто педиатрами. Для эмпирической терапии ИМС эти препараты не рекомендуются, однако, учитывая их антисклеротическое действие, целесообразно включение нитроколина и его аналогов в схемы противорецидивной терапии хронического пиелонефрита у детей, а также их использование при острых ИМС после выявления чувствительной к ним флоры.

В последние годы одним из наиболее эффективных препаратов для лечения острого неосложненного цистита считается монурал (фосфомицина трометамол), который обладает бактерицидным действием в отношении почти всех грам-отрицательных (включая синегнойную палочку) и грамположительных бактерий. Монурал способен ингибировать ранние этапы биосинтеза в бактериальной клетке, к нему отсутствует перекрестная резистентность, препарат выводится с мочой, а одним из наиболее ценных его качеств является антиадгезивное действие, препятствующее адгезии бактерий к эпителию [7]. Это единственный препарат, который назначают детям одной дозой (1 г – детям от 1 до 6 лет и 2 г – детям от 6 до 12 лет), поскольку его высокая концентрация в моче сохраняется в течение 3 сут. [4, 7]. Детям до 1 года препарат не рекомендован.

Неизменной популярностью у нефрологов и педиатров пользуются нитрофураны. Они традиционно относятся к самым доступным по стоимости уросептикам, не имеют возрастных ограничений (кроме периода новорожденности) и, несмотря на широкое многолетнее их использование, сохраняют высокую активность против *E. coli* (98%). Но другие представители современной уропатогенной флоры обладают резистентностью к нитрофурантоину (фурадонину), фуразидину (фурагину) в 27-42% случаев [4]. Механизм действия нитрофуранов полностью не изучен, но он специфичен только для препаратов этой группы. Нитрофураны оказывают прямое действие на цитоплазматическую мембрану, нарушают синтез рибосомных белков микробов, создают высокую концентрацию препарата в моче, но эффективность нитрофуранов возрастает в кислой среде и резко снижается в щелочной. При длительном применении в больших дозах эти препараты могут вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта вплоть до развития гепатопатии. Однако в малых дозах нитрофураны широко применяются для длительных противорецидивных курсов при ИМС у детей, например, при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса или гипорефлекторного нейрогенного мочевого пузыря. Учитывая уникальность препаратов этой группы (особенности механизма действия, «нестареющую» популярность, многолетнюю стабильную эффективность), ученые продолжают поиск новых модификаций нитрофуранов.

В Институте органического синтеза АН Латвии на основе калиевой соли фурагина в сочетании с магнезией карбонатом в соотношении 1:1 была разработана оптимизированная лекарственная форма фурагина для перорального применения под торговым названием «Фурамаг». Магнезия карбонат основной препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин и обеспечивает в тонкой кишке более полное всасывание препарата в виде хорошо растворимой калиевой соли. Фурамаг не изменяет pH мочи и в высоких концентрациях циркулирует в почках. Резистентность микроорганизмов к Фурамагу развивается крайне медленно, а бактериостатический эффект в 2 раза выше, чем у растворимого фурагина. Фурамаг, в отличие от других антимикробных средств, не угнетает, а наоборот, стимулирует иммунную систему организма за счет активации системы комплемента и фагоцитарной активности лейкоцитов [11]. Фурамаг обладает широким спектром действия, активен по отношению к Грам-отрицательной и Грам-положительной флоре, сильнее многих антибиотиков воздействует на стафилококки, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*, а наибольшую активность проявляет против *E. coli*. В отличие от других нитрофуранов, Фурамаг малотоксичен, даже аллергические реакции в виде кожной сыпи отмечаются крайне редко, причем они не требуют отмены препарата, а быстро устраняются антигистаминными средствами. Препарат рекомендуется принимать после еды, запивая большим количеством жидкости. При длительном использовании Фурамага желательнее назначать витамины группы В. Эффективность Фурамага была доказана при клинических испытаниях как у взрослых пациентов, так и у детей старше 1 года, причем не только при острых инфекциях нижних мочевых путей, но и при пиелонефритах [11, 12]. И.В. Багдасарова и др. (2003) представили результаты изучения эффективности Фурамага при лечении пиелонефрита у 30 детей в возрасте 1-14 лет в следующих дозах: для детей до 6 лет – 5 мг/кг в сутки в 2 приема, от 6 до 12 лет – по 0,05 г 2 раза в день, старше 12 лет – по 0,05 г 3 раза в день курсом от 7 до 14 дней. Авторы рекомендуют включать Фурамаг в комплексное лечение пиелонефритов в комбинации с антибиотиками для ускорения ликвидации воспалительного процесса в почках, а также широко использовать препарат для противорецидивного лечения [12].

Нами Фурамаг назначался амбулаторно в качестве эмпирической терапии ИМС 18 детям 6-10 лет с клиническими проявлениями острого цистита в дозах, указанных выше, курсом 5 дней с последующим лечением фитопрепаратами (канефрон, цитрария). Бактериологическое исследование мочи, полученной до лечения, в половине случаев дало отрицательные результаты («стерильный» посев), несмотря на значительную лейкоцитурию, в половине случаев была обнаружена *E. coli* в диагностическом титре. На УЗИ почек грубых аномалий развития и признаков острого пиелонефрита обнаружено не

было. У всех детей на 2-3-и сут. терапии Фурамагом отмечено существенное улучшение, а на 5-6-е сутки — нормализация анализов мочи. Общее состояние не страдало как до, так и после проведенного лечения. У 1 ребенка отмечена аллергическая сыпь (крапивница), которая была купирована антигистаминным препаратом на фоне продолжения курса Фурамага. Результаты анализа мочи оставались нормальными в течение 3-4 месяца наблюдения.

Все вышеизложенное показывает, как возбудитель инфекции пытается выстоять против силы современной медицины. Сегодня наука с трудом, но одерживает верх, однако, если прекратить поиск новых решений этой проблемы, то неизвестно, кто окажется победителем завтра: закаленный в борьбе с антибиотиками микроб или уставшая от множества проблем медицина. А поле боя — организм маленького ребенка.

1. Игнатова М.С. Эволюция представлений о микробновоспалительных заболеваниях органов мочевой системы // Нефрология и диализ. 2001. С. 218-222.
2. Дикова Н.С., Папаян А.В. Распространенность заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей // Материалы 3-го Конгресса педиатров-нефрологов России, 2-4 декабря 2003, СПб., 2003. С. 103-104.
3. Теповег F.C. Глобальная проблема антимикробной резистентности // Рус. мед. журнал. 1996. № 4. С. 217-219.
4. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей: Пособие для врачей / Под ред. Л.С. Страчунского, Н.А. Коровиной. М., 2002. 22 с.
5. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: Сотис, 1997. 718 с.
6. Цыгин А.Н., Зорким С.Н., Лучанинова В.Н. К вопросу о протоколе лечения инфекций мочевыводящих путей в детском возрасте // Материалы 3-го Конгресса педиатров-нефрологов России, 2-4 декабря 2003, СПб., 2003. С. 34-38.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Аль Макрамани Али Ахмед. Антибактериальная терапия цистита у детей // Вопр. совр. терапии. 2002. № 6. С. 52-55.
8. Грэхам-Смит Д.Г, Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. М.: Медицина, 2000, 700 с.
9. Маркова И.В. Принципы выбора лекарственных средств для детей с почечной патологией // Материалы 1-го Конгресса педиатров-нефрологов России, 17-19 сентября 1996, СПб., 1996. С.220-225.
10. Страчунский Л.С., Шевелев А.Н. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у детей // Детский доктор. 2000. № 5. С. 32-33.
11. Руденко А.В., Пирогов В.О. Фурамаг — в лечении воспалительных заболеваний мочевыводящей системы // Урология. 2003. № 1.С.17-23.
12. Багдасарова И.В., Сулова Г.Д., Рыков А.А., Назаренко В.А. Применение препарата «Фурамаг» в комплексном лечении пиелонефрита у детей // Педиатрия, акушерство и гинекология. 2003. № 2. С. 56-58.

В.П. СЛЕПЦОВ, Д.А. ЗАБОЛОТНЫЙ, Т.В. БАБЕНКО, Л.Ф. ПРИТУЛО,
Д.В. ШАЕВСКИЙ, В.В. ПАНАСЕНКО, О.И. РАБИРОВА

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФУРАМАГА В ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

Кафедра детской хирургии

Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского

Реферат

В работе обобщены результаты клинико-микробиологических исследований нового препарата нитрофурановой группы — фурамага в детской хирургии и урологии. Препарат применен у 76 детей с инфекцией верхних и нижних отделов мочевой системы. Доказана высокая активность (81,8 %) фурамага в отношении кишечной палочки — основного возбудителя мочеполовой сферы и золотистого стафилококка (95,5 %). Проведенные микробиологические исследования впервые установили феномен активности фурамага на метициллинрезистентные стафилококки (MRSA), что создает его перспективу широкого использования при гнойно-воспалительных заболеваниях в хирургии детского возраста.

Ключевые слова: фурамаг, лечение, инфекции мочевой системы, стафилококковая инфекция, резистентность.

Реферат

В роботі узагальнені результати клініко-мікробіологічних досліджень нового препарату нитрофуранової групи — фурамагу в дитячій хірургії та урології. Препарат був застосований у 76 дітей з інфекцією верхніх і нижніх відділів сечової системи. Доведена висока активність (81,8 %) фурамагу у відношенні кишкової палички — основного збудника сечостатевої сфери і золотавого стафілококу (95,5 %). Проведені мікробіологічні дослідження вперше установили феномен активності фурамагу на метицилінрезистентні стафілококи (MRSA), що створює його перспективу широкого використання при гнійно-запальних захворюваннях в хірургії дитячого віку.

Ключові слова: фурамаг, лікування, інфекції сечової системи, стафілококова інфекція, резистентність.

SUMMARY

Results of clinico-microbiological researches of the new preparation nitrofungin group — furamag in pediatric surgery and urology generalized in the work. Preparation is used in 76 children with infections of upper and lower department of urinary tract. It was proved a high activity (to 81,8%) of furamag in respect of Escherichia coli — a main stimulant of genitourinary system and staphylococcus aureus (95,6%). Carried out microbiological researches primary determine the phenomenon of furamag activity on methicillin-resistant staphylococci (MRSA) that is created its perspective of wide use at purulent-inflammatory diseases in surgery of children's age.

Key words: furamag, treatment, infection of urinary system, staphylococcosis, resistance.

Вступление

Сегодня для лечения бактериальных инфекций среди около двухсот антибиотиков-оригиналов и около тысячи их аналогов можно найти наиболее оригинальный препарат с достаточно хорошим эффектом его активности. Более того, можно даже подобрать препарат, который был бы относительно недорогим, что немаловажно для наших пациентов.

Одним из таких препаратов является фурамаг, который буквально в последние годы получил широкое использование в лечении воспалительных заболеваний мочеполовой системы у взрослых [2-10] и детей [1].

Фурамаг по классификации антибактериальных средств относится к нитрофуранам, представителям «древних», самых доступных и популярных синтетических антимикробных препаратов. Нитрофураны известны уже 60 лет, когда в 1944 году Додд и Стиллмен впервые описали антибактериальные свойства этих соединений.

Многообразие механизмов действия нитрофуранов, проявляющееся в одновременном бак-

терицидном поражении нескольких мишеней в микробной клетке: рибосомальных белков, ДНК, РНК и гликопептидов клеточной стенки — ставят их в ряд антибиотикоустойчивых препаратов, активно действующих на резистентную флору. Устойчивость бактерий к нитрофуранам развивается медленно, что дает возможность их длительного использования при лечении инфекций. Нитрофураны сохраняют свою активность в отношении микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и другим классам антимикробных химиотерапевтических средств.

Весь перечисленный пакет позитивных эффектов в препаратах нитрофуранового ряда относится к фурамагу — новой пероральной лекарственной формы нитрофурана — фурагина растворимого (синоним — Солафур), разработанного в Институте органического синтеза АН Латвии [11].

По спектру действия фурамаг обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, таких как E.coli, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Staphylococcus sp. и др.

Антибактериальное действие препарата доказано и в отношении бактерий рода *Salmonella*, *Shigella* и *Klebsiella*. Причем, фурамаг оказался более активным, чем другие нитрофураны в отношении штаммов *E.coli*, *K. pneumoniae*. Рост *P. morganii*, *P. vulgaris* подавляется более высокими концентрациями препарата.

По отношению к стафилококкам фурамаг является наиболее активным препаратом из группы нитрофуранов, а к грам-отрицательным бактериям проявляет большую активность, чем многие антибиотики.

Фармакокинетика фурамага положительная. При приеме внутрь фурамаг быстро и хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в основном, в дистальном сегменте тонкой кишки путем пассивной диффузии. Более высокая степень абсорбции наблюдается после предварительного приема пищи.

Благодаря сочетанию фурагина, растворимого с определенным количеством карбоната магния, препарат не расщепляется в кислой среде желудка, что значительно, в 3 раза, повышает его абсорбцию из желудочно-кишечного тракта и в 2 раза увеличивает бактериостатический эффект при одновременном снижении токсичности.

Препарат выводится через почки путем клубочковой фильтрации, экскреции и реабсорбции в почечных канальцах. После приема внутрь концентрации фурамага в моче в 58 раз превышает бактериостатическую, при этом концентрация в крови вдвое превосходит концентрацию фурагина растворимого при одинаковых дозировках. Максимальная концентрация в моче обнаруживается через 3-4 часа. Концентрация фурамага в моче значительно более высокая, чем после приема других препаратов нитрофуранового ряда.

Клинически важным является создание высоких концентраций фурамага в лимфе, что препятствует распространению по лимфатическим путям инфекции, вызванных чувствительными к препарату штаммами микроорганизмов.

Фурамаг имеет широкие показания к применению:

- инфекции мочевыводящей системы (острый и хронический цистит, уретрит, пиелонефрит);
- профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря;
- инфекции желудочно-кишечного тракта;

Таблица 1

Распределение детей с заболеваниями различных отделов инфекции мочевой системы

Заболевание	Количество больных
<i>Инфекции верхних отделов</i>	
Вторичный хронический пиелонефрит	33
Острый калькулезный пиелонефрит	1
<i>Инфекции нижних отделов</i>	
Острый цистит	14
Гипоспадия, первый этап пластики, уретрит	15
Гипоспадия, уретропластика, уретрит	12
Стриктура уретры, уретрит	1

- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии)
- тяжелые гнойно-воспалительные заболевания (сепсис, перитонит, холецистит и др.)

Целью нашего исследования было клиническое изучение эффективности фурамага при различных гнойно-воспалительных заболеваниях в урологии и хирургии детского возраста, протекающих как на фоне грам-отрицательной, так и грам-положительной микробных инфекций.

Материалы и методы

Широкая информация в отечественной литературе о весьма эффективной терапии фурамагом различных инфекций мочеполовой сферы, бактериологические сведения [8, 10], указывающие на высокую чувствительность кишечной палочки (69,8 – 95,4 %) и стафилококков (100 %) к фурамагу, дали нам основание к начальному использованию этого препарата в детской хирургии и урологии как с грам-отрицательной, так и грам-положительной микробной инфекцией.

Более широкое исследование в этом аспекте мы провели в группе урологической патологии с инфекцией мочевой системы (ИМС) всех ее локализаций: почки – пиелонефрит, мочевого пузыря – острый цистит, мочеиспускательный канал – уретрит.

В клинической интерпретации своих исследований мы использовали трактовку инфекции мочевой системы (ИМС) Колесника Н.А. [5], который предлагает выделить инфекцию верхних отделов (почек) и нижних (мочевого пузыря и уретры). Согласно этой классификации, наблюдаемые нами больные представлены в табл. 1.

Из 33 детей с вторичным хроническим пиелонефритом 25 детей поступили впервые с разной патологией: гидронефроз II-IV степени – 14 и пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – 11. 8 детей ранее оперированных по поводу гидронефроза и ПМР, поступили с обострениями инфекции в почках. Активная стадия пиелонефрита и бактериурия была отмечена у 11 детей, лейкоцитурия различной степени

Таблица 2

Спектр высеянных бактерий

Возбудители	Количество больных
<i>Активная стадия пиелонефрита. Бактериурия</i>	
<i>E.coli</i>	9(81,8%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (9, 1 %)
<i>St. epidermidis</i>	1 (9, 1 %)
Всего	11
<i>Вторичный хронический пиелонефрит. Лейкоцитурия</i>	
<i>E.coli</i>	12 (52,1 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (13 %)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (4,4 %)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (4,4 %)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (4,4 %)
Рост флоры не выявлен	5 (21, 7 %)
Всего	23

Чувствительность выделенных культур к оксациллину, фурамагу за 2003 год

№ п/п	Выделенные возбудители	Оксациллин			Фурамаг		
		устойч.	умер. чувств.	чувств.	устойч.	умер. чувств.	чувств.
1.	St. epidermidis (n 37)	13 (35,1%)	4 (10,8%)	20 (54,1%)	7 (18,9%)	4 (10,8%)	26 (70,3%)
2.	St. saprophiticus (n12)	6 (50%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	3 (25%)	8 (66,7%)
3.	St. aureus (n 23)	2 (8,7%)	-	21 (91,3%)	-	1 (4,4%)	22 (95,6%)

(15-40 лейкоцитов в поле зрения) — у 23. Результаты бактериологических исследований мочи в обеих группах больных представлены в табл. 2.

Лечение фурамагом проводилось в дозе 5 мг/кг массы тела ребенка в течение 8-12 дней в зависимости от эффекта. Бактериурия чаще исчезала на 4-5 день (7 детей), реже — на 8-9 день (4 ребенка), лейкоцитурия — на 10-14 день.

При остром цистите фурагин в такой же дозировке назначался детям в комплексе всей терапии. Антибактериальный эффект острого катарального и геморрагического цистита был замечен уже на 2-3 сутки, когда на фоне общего улучшения состояния ребенка отмечались: снижение температуры, прекращение болей и частоты мочеиспускания. Комплексное лечение острого цистита с участием фурамага приносило полный клинический эффект в течение 8-15 дней.

Уретриты при оперативном лечении гипоспадии практически неизбежны. Дело в том, что при многих методах хирургического лечения этой патологии нередким методом отведения мочи является установка постоянного полиэтиленового катетера в мочевого пузырь, через уретру на определенное время. Согласно многолетнему опыту клиницистов, катетер любого синтетического материала на 3-5 сутки вызывает явления уретрита, а на 6-8 сутки возможен и гнойный уретрит. В этой связи постановка постоянного катетера по любому поводу и при лечении гипоспадии в частности требует антибактериальных препаратов, предупреждающих развитие микробной инфекции. Наиболее часто используемым антибиотиком в этом плане в нашей практике был гентамицин, вводимый 1 раз в сутки. Учитывая токсичность этого препарата, особенно для детей, в прошедшем году мы заменили его на фурамаг, который сейчас является основным в профилактике и лечении уретрита, так как снижения антибактериального эффекта в сопоставлении мы не заметили.

Сведения в литературе о значительной активности (94,6-100,0 %) фурамага в отношении стафилококков [8, 10] дают основание клиницистам использовать этот препарат не только в лечении грам-отрицательной инфекции мочеполовых органов, но и в терапии гнойно-воспалительных заболеваний, вызываемых грам-положительными возбудителями. Нас, в частности, интересовали вопросы на какие золотистые стафилококки активен фурамаг: на MRSA- метициллинрезистентные или на MSSA — метициллинчувствительные.

В 2003 году в силу своих возможностей мы изучили чувствительность выделенных штаммов стафилококков к оксациллину и фурамагу (табл. 3).

Проводимая чувствительность стафилококков к оксациллину в клинике — наш обязательный тест, цель которого — определение метициллин (оксациллин) резистентных золотистых (MRSA) или метициллин (оксациллин) чувствительных (MSSA) стафилококков. В нашей таблице прослеживаются интересные сведения чувствительности золотистого стафилококка к фурамагу. Обращает на себя внимание, что из 23 культур золотистых стафилококков резистентных высеяно 2, т.е. устойчивых к оксациллину, а к фурамагу устойчивости у этих культур не отмечается. Иначе говоря, фурамаг активен на резистентные золотистые стафилококки (MRSA). Этот феномен в клинической практике выявлен впервые. Положительная ситуация отмечается и в группе эпидермальных (13 и 7 соответственно) и сапрофитных (6 и 1 соответственно) стафилококков, где число штаммов, устойчивых к оксациллину, значительно больше, чем к фурамагу (табл.3).

Наши бактериологические исследования показали высокую чувствительность стафилококков (эпидермального — 70,2%, сапрофитного — 66,6%, золотистого — 95,6%) к фурамагу и в этой связи дали нам основание к использованию этого препарата в лечении гнойно-воспалительных заболеваний в детской хирургии. Прежде всего, это заболевания с преимущественно стафилококковой этиологией — острый гематогенный остеомиелит и острая деструктивная пневмония.

Выводы

1. Проведенные нами бактериологические исследования чувствительности микробной флоры к фурамагу показали высокую его активность на кишечную палочку и стафилококки.
2. Отмечен бактериологический эффект активности фурамага на MRSA, что ставит его в ряд препаратов, получающих право на его использование в этих серьезных клинических ситуациях.
3. Использование нами фурамага в лечении заболеваний с грамотрицательной инфекцией и стартовые пробы в лечении грамположительной инфекции указывают на перспективность его широкого клинического применения.
4. Препарат обладает реальным финансовым преимуществом в плане доступности для наших пациентов в сравнении с другими антибактериальными средствами.

1. Багдасарова І.С., Сулова Г.Д., Риков А.А., Назаренко В.А. Застосування препарату фурамаг у комплексному лікуванні пієлонефриту у дітей //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – №2. –С.56-58.
2. Горобинская И.И., Гринев М.А., Шаповалова С.В., Дидора Т.М. Фурамаг в комплексной терапии обострений хронического пиелонефрита //Український медичний альманах. – 2002. – Т.5, №3. – С. 1-3.
3. Горпинченко И.И., Сударников И.В., Нуриманов К.Р., Хруленко С.П. Применение препарата Фурамаг в комплексном лечении хронического простатита//Здоровье мужчины. – 2003. – №1. – С.40-42.
4. Довбиш М.А. Застосування Фурамагу для лікування та профілактики інфекцій верхніх сечових шляхів // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. – №1-2. – С.12-14.
5. Дядык А.И., Колесник Н.А. Инфекции почек и мочевыводящих путей. – Донецк, 2003. – 398 с.
6. Клименко В.Н., Варвашеня В.Н., Фуштей В.Г., Тугушев А.С. Применение фурамага у больных хирургического профиля // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики. – Запоріжжя. –2003. – Вип.ІХ. – С.269-272.
7. Палій І.Г., Шифріс І.М, Шевченко Ю.М. Схема лікування неускладнених захворювань сечовидільних шляхів у дорослих //Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту. – 2002. – №2. – С.490-492.
8. Пасечников С.П., Мітченко М.В. Застосування Фурамагу при лікуванні гострого пієлонефриту // Урологія. –2002. – №4. – С. 16-20.
9. Переверзев А.С., Россихин В.В., Аламенко А.Н. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике//Здоровье мужчины. – 2002. – №3. – С.24-26.
10. Руденко А.В., Пирогов В.О. Фурамаг у лікуванні запальних захворювань сечовидільної системи // Урологія. –2003. – №1. – С. 17-23.
11. Слепцов В.П., Бондаренко И.В. Антимикробные препараты в клинической медицине. – Симферополь, 2002. – 224 с.
12. Ягмур Б.Э., Сергеев Н.В., Волицкая Н.В., Орленко В.В. Применение фурамага при некоторых формах урологической патологии // Актуальные проблемы медицины «Наука и образование». Днепропетровск. – 2002. – С.179-181.

Е.Н.ПАДЕЙСКАЯ

ФУРАМАГ В РЯДУ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРОИЗВОДНЫХ 5-НИТРОФУРАНА: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

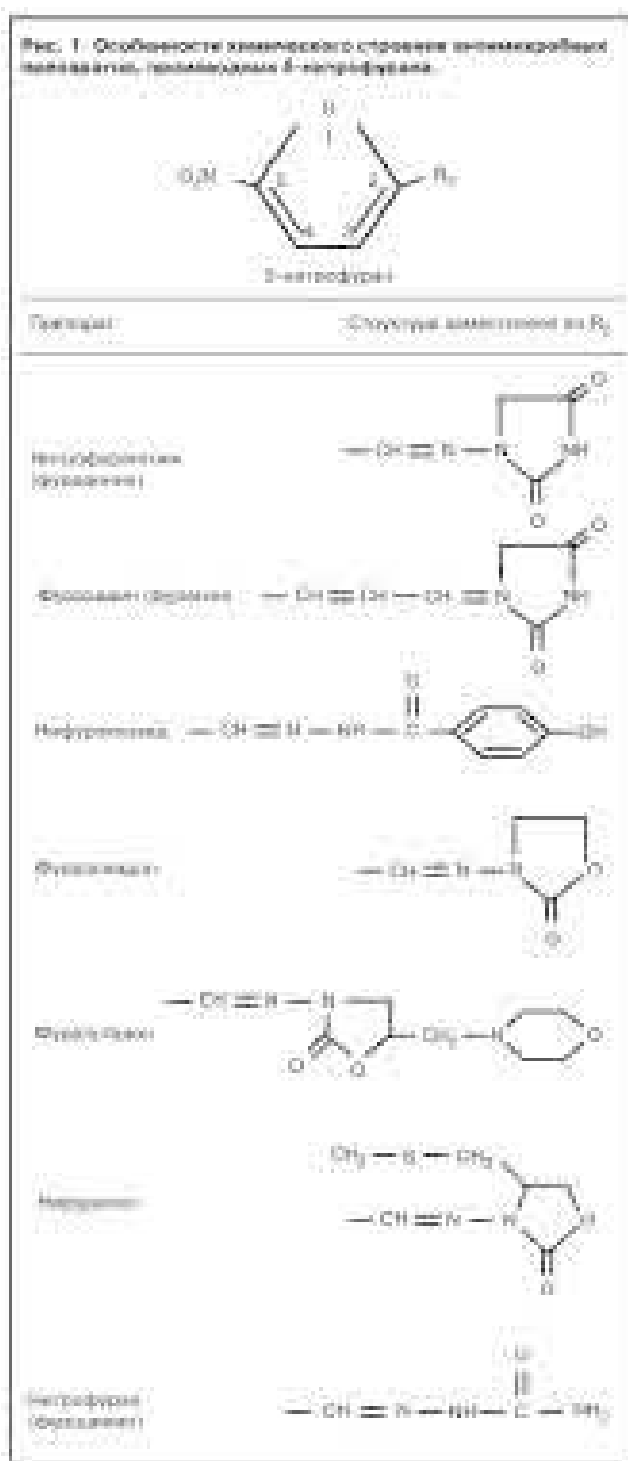
*Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов,
Москва*

В течение 60 лет в медицинской практике и ветеринарии для лечения бактериальных и некоторых протозойных инфекций применяются препараты – производные 5-нитрофурана. Противомикробная активность этого класса химических соединений была впервые установлена в 1944 г. M.Dodd, W.Stillman [1] и сразу привлекла внимание медиков. Исследования показали, что среди многочисленных производных фурана, изучавшихся еще с конца XVIII столетия, противомикробными свойствами характеризуются только соединения, содержащие нитрогруппу (NO₂) строго в положении 5-го фуранового цикла. Различия в активности и спектре действия 5-нитрофуранов с антимикробными свойствами зависят от характера заместителей по положению 2-го цикла (рис. 1) [1–5]. Нитрогруппа имеет существенное значение для проявления антимикробных свойств ряда химических соединений, что хорошо демонстрируется на примере нитрофуранов, нитроимидазолов и хлорамфеникола; получены интересные данные о высокой антимикробной активности 6-нитропроизводных хинолона [6].

Противомикробная активность нитрофуранов, зависимость между строением и действием, возможный механизм антимикробного эффекта и результаты применения в медицине и ветеринарии первых нитрофуранов (девять препаратов) изложены в подробном обзоре [4].

Препараты группы нитрофуранов (точнее, 5-нитрофуранов) являются классическими синтетическими химиотерапевтическими средствами с широким антимикробным спектром действия. Это – второй, после производных сульфаниламида, класс антимикробных лекарственных средств, с преимущественной активностью в отношении достаточно широкого спектра аэробных бактерий; некоторые производные нитрофурана характеризуются также противогрибковым и антипротозойным действием.

Для применения в медицинской практике в 50–60-х годах XX века был предложен ряд различных производных 5-нитрофурана. Затем, в связи с введением в клиническую практику большого числа высокоэффективных химиотерапев-



тических препаратов в других классах химических веществ, которые превышали по степени активности нитрофураны и имели ряд преимуществ по фармакокинетическим и токсикологическим характеристикам, интерес к препаратам рассматриваемой группы снизился. Тем не менее до сих пор нитрофураны применяются в медицинской практике. По-прежнему представляют практический интерес самые первые нитрофураны – нитрофурантоин (фурадонин) и фуразолидон [4, 7], и предложенный несколько позже фуразидин (фурагин) [3]. На фармацевтическом рынке России представлено восемь препаратов этой группы, общая характеристика которых с показаниями к применению приведена в табл. 1.

Фурамаг® («OlainFarm»), разработанный учеными Латвии, – оригинальная комбинированная лекарственная форма 5-нитрофурана фурагина с улучшенной растворимостью и оптимизированными фармакокинетическими и токсикологическими свойствами.

Особенности механизма антимикробного действия, спектр активности, фармакокинетические и токсикологические свойства, а также физико-химические параметры препаратов группы нитрофуранов определяют возможности и их значение для клинической практики.

Антимикробная активность

Антимикробный спектр действия нитрофуранов включает микроорганизмы, имеющие значение в патологии гнойно-воспалительных процессов и кишечных инфекций у человека. К ним относятся: 1) большая группа грам-отрицательных аэробных бактерий – *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus* spp.; 2) грам-положительные аэробные бактерии *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в первую очередь *S. pyogenes*, *E. faecalis*), *Corynebacterium* spp.; 3) патогенные грибы – *Candida albicans*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp.; 4) некоторые протозоа – *Trichomonas vaginalis*, *Lamblia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*. Кроме того, нитрофураны активны в отношении ряда возбудителей гнойных и кишечных инфекций у домашних животных и птиц (коров, лошадей, собак, кошек, кур) [1–5, 7]. Практическое значение для ветеринарии имеет активность нитрофуранов в отношении кокцидий.

По степени активности *in vitro* (исходя из величин минимальных подавляющих и бактерицидных концентраций) в отношении чувствительных видов микроорганизмов нитрофураны уступают фторхинолонам и антибиотикам широкого спек-

Таблица 1. Общая характеристика основных препаратов группы 5-нитрофуранов

Препарат: МНН (торговое название), лекарственная форма	Основная показания для применения	Дополнительные показания (если есть)	Дозы взрослым	Дозы детям
1. Нитрофурантоин (Фурадонин), таблетки по 0,05, 0,1, 0,025 (для детей) и мажарово-дисперсионная лекарственная форма	МНН: инфекции мочеполовой системы	Микоспоридии (в таблеточной форме), патогенные простейшие (в дисперсионной форме), простейшие (в дисперсионной форме) МНН [7]	0,1–0,15 г 3–4 раза в сутки	0–8 лет: 0,1–0,2 г 3–4 приема
2. Фуразолидон (Фурагин), таблетки по 0,05 г	МНН: инфекции мочеполовой системы	Местные применения: вагинальный дисбактериоз (в таблетках)	0,1–0,2 г 3–4 раза в сутки	7–8 лет: 0,1–0,2 г 3–4 приема
3. Нитрофурантоин (Фурадонин), пролонгированная форма, таблетки по 0,2 г, мажарово-дисперсионная форма	МНН: инфекции мочеполовой системы	Противопаразитарное применение (в дисперсионной форме)	0,2 г 4 раза в сутки	0,1–0,2 г 3–4 раза в сутки*
4. Фуразолидон (Фурагин)	МНН: инфекции мочеполовой системы	Не применяется (в форме таблеток)	0,1 г 3–4 г сутки	Редко (0,01–0,05 г*)
5. Фуразолидон (Фурагин), таблетки по 0,05 г (форма для детей) и таблетки по 0,05 г (форма для взрослых) и таблетки по 0,05 г (форма для взрослых)	МНН: инфекции мочеполовой системы	Микрофитоспоридии (в форме для детей), простейшие (в форме для взрослых) МНН	0,1–0,15 г 3–4 раза в сутки (для детей) 0,15 г 3–4 раза в сутки (для взрослых)	0,1 г 3–4 раза в сутки в таблетках
6. Нитрофурантоин (Фурадонин), таблетки по 0,2 г	МНН и синонимы: бактериальные, грибковые, смешанные инфекции	Воспаление артериальной стенки (в форме для детей) и патогенные простейшие	0,2–0,4 г 3–4 раза в сутки	10–20 лет: 0,2–0,4 г 3–4 приема
7. Нитрофурантоин (Фурадонин), пролонгированная форма, таблетки по 0,1 г (0,025 г для детей) и дисперсионная форма, таблетки по 0,2 г, дисперсия (0,025 г), дисперсия (0,025 г) + 1000	МНН и синонимы: инфекции мочеполовой системы, патогенные простейшие	Микрофитоспоридии (в форме для детей) и патогенные простейшие	0,1 г 3–4 раза в сутки	Не применяется
8. Ксифуран, 0,50 г/мл	МНН (не является основным препаратом)	Не применяется (в форме для детей) и патогенные простейшие	Местно (в форме для детей)	Не применяется (в форме для детей)

* – Местное применение пролонгированной формы (МНН)
 * – для детей: дозу нитрофурантоина и фуразолидона строго в зависимости от возраста (МНН, нитрофурантоин)
 МНН – международное непатентованное название

Таблица 2. Антибактериальная активность *in vitro* (МПК, мкг/мл) фуразидина (Фуразидин) в сравнении с нитрофураном (Фуразолидон), нитрофурантоином (Фурантоин) и фуразолидоном (НФ), по данным С. П. Заварзин и соавт., в модификации

Микроорганизм	Фуразидин (Фуразидин)	Нитрофуран (Фуразолидон)	Нитрофурантоин (Фурантоин)	Фуразолидон
Streptococci				
<i>viridans</i>	2.0-4.0	12.0	10.0-20.0	2.00
<i>faecalis</i>	1.1-4.0	12.0	10.0-11.0	1.20
Staphylococci				
<i>aureus</i>	1.0	20.0	10.0	1.0
<i>epidermidis</i>	na	20.0	10.0	na
<i>proteus</i>	0.3	20.0	na	0.2
Shigella				
<i>flexneri</i>	0.10-1.0	0.5-10.0	0.1-10.0	0.45
<i>sonnei</i>	0.7-1.1	na	0.3-8.0	0.35
Escherichia				
<i>coli</i>	1.0	0.0	10.0	0.30
<i>coliformis</i>	1.0	0.0	na	0.00
<i>paratyph</i>	0.00-2.0	10.0	10.0	0.15
<i>typhosa</i>	1.0	na	na	0.02
Enterobacteriaceae				
<i>coliformis</i>	1.1-1.0	0.0-20.0	0.0-10.0	0.07
<i>faecalis</i>	1.0	0.0	0.0-20.0	0.0
<i>coliformis</i> spp.	0.0-1.0	10.0-100.0	0.0	0.00

Примечание: na – нет данных; МПК – минимальная концентрация (МПК), мкг/мл.

тра. Имеется различие в степени активности отдельных нитрофуранов. Сравнительная антибактериальная активность основных препаратов этой группы, наиболее широко применяемых в клинической практике, представлена в табл. 2. Фуразидин характеризуется наибольшей активностью в отношении грам-положительных аэробных бактерий и клостридий, фуразолидон – в отношении грам-отрицательных аэробов.

Нитрофураны неактивны или слабо активны в отношении псевдомонад, большинство нитрофуранов неактивно в отношении анаэробных бактерий.

Для клинической практики имеет значение активность нитрофуранов в отношении условно-патогенных аэробных грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, возбудителей гнойной инфекции, возбудителей бактериальных диарей, в том числе шигеллеза, в отношении холерного вибриона, из группы протозоа – активность в отношении трихомонад, лямблий и дизентерийной амебы.

В зависимости от химической структуры соединения, концентрации препарата и длительности экспозиции нитрофураны оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. Имеется различие между препаратами по широте антибактериального спектра.

Антимикробная активность нитрофуранов *in vitro* в отношении некоторых патогенов коррелирует с активностью препаратов *in vivo* на экспериментальных моделях. Показана активность нитрофуранов (нитрофурантоина, нитрофуразона, фуразолидона, фуралятадона и др.) в опытах на мышах при инфекциях, вызванных энтеробактериями, вибрионами, стафилококками и стрептококками; в опытах на курах и индюшках при инфекциях, вызванных сальмонеллами, стафилококками, кокцидиями [4]. В опытах на мышах при инфекции, вызванной пневмококком, препараты были не активны.

Механизм действия нитрофуранов на микробную клетку складывается из нескольких факторов [3, 4, 7]. Препараты являются акцепторами кислорода и нарушают процесс клеточного дыхания; нитрофураны ингибируют активность ряда дыхательных ферментов клетки (пируватоксидазы, глутатион-редуктазы, альдегиддегидрогеназы). Препараты подвергаются внутриклеточной трансформации: происходит процесс восстановления нитрогруппы под действием бактериальных флавопротеинов. В результате образуются метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое действие. Цитотоксическое действие нитрофуранов в сочетании с нарушением клеточного дыхания обуславливает активность некоторых препаратов (фуразолидон, нифурател) в высоких концентрациях не только в отношении бактерий и протозоа (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба), но и в отношении грибов, в том числе рода кандиды. Препараты ингибируют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени РНК. Механизм действия нитрофуранов нельзя считать полностью расшифрованным, но он специфичен только для препаратов этой группы. Именно поэтому нитрофураны активны в отношении большинства штаммов бактерий, устойчивых к антимикробным препаратам других классов химических веществ.

Биологические жидкости (кровь, сыворотка крови, моча, ликвор и др.) не снижают антибактериальную активность нитрофуранов; активность препаратов не изменяется в присутствии парааминобензойной кислоты и новокаина. Антагонистами нитрофуранов являются витамины группы В, которые могут препятствовать ингибированию нитрофуранами дыхательных ферментов клетки. Указывают на антагонизм между некоторыми нитрофуранами (нитрофурантоином) и хинолонами (налидиксовой кислотой) [7], что может снижать терапевтический эффект хинолона; механизм этого явления не совсем ясен.

По механизму антимикробного действия нитрофураны близки к антисептикам. Однако в отличие от последних нитрофураны менее токсичны (для клеток человека и экспериментальных животных), оказывают химиотерапевтический эффект в эксперименте *in vivo*, могут применяться с целью системного действия (как правило, перорально) и поэтому рассматриваются в группе химиотерапевтических противоинфекционных препаратов.

В настоящее время очевидно, что каждый антимикробный препарат и новый класс химиотерапевтических веществ необходимо оценивать с точки зрения частоты и уровня развития к ним лекарственной резистентности у клинических штаммов микроорганизмов.

К нитрофуранам достаточно медленно развивается резистентность у клинических штаммов микроорганизмов, что является важным свойством этого класса антимикробных веществ. Резистентность носит перекрестный характер только в пределах данного класса веществ. Штаммы бактерий, устойчивые к сульфаниламидам, β -лактамам, аминогликозидам, хлорамфениколу, тетрациклинам, фторхинолонам, остаются чувствительными к нитрофуранам. Вместе с тем при нарушении транспортных систем клетки нельзя исключить развитие перекрестной резистентности между нитрофуранами и другими классами химиотерапевтических препаратов.

Анализ результатов широкого изучения чувствительности клинических штаммов бактерий к спектру антимикробных препаратов подтверждает медленное развитие лекарственной резистентности бактерий к нитрофуранам, несмотря на применение этих препаратов в медицинской практике почти в течение 60 лет [8, 9]. При исследовании в 1999 г. чувствительности микроорганизмов, выделенных от больных инфекциями мочевыводящих путей, к 10 антимикробным препаратам был показан наиболее низкий уровень резистентности энтеробактерий к фторхинолонам (норфлоксацину и ципрофлоксацину) и нитрофурантоину (частота выделения резистентных штаммов составила 2,6–2,9%). К ампициллину и ко-тримоксазолу этот показатель был на уровне 33,3 и 20,3%, к гентамицину и нефторированным хинолонам составил 4,4–5,9% [8].

Биохимические механизмы развития лекарственной резистентности бактерий к нитрофуранам нуждаются в изучении.

Проблема лекарственной резистентности применительно к нитрофуранам в настоящее время не имеет клинического значения. Учитывая длительное использование в медицинской практике (с 1944 г.) и по-прежнему выделение чувствительных к нитрофуранам штаммов, можно прогнозировать дальнейшее достаточно успешное применение некоторых препаратов этой группы в клинике.

Фармакокинетика. Большинство нитрофуранов после введения внутрь достаточно хорошо всасывается, но биодоступность препаратов варьирует от 50 до 90–95%. Практически не всасывается ни-

фуроксазид. Нитрофураны не обеспечивают необходимых терапевтических концентраций в крови и тканях, так как быстро выводятся из организма, главным образом почками, преимущественно путем клубочковой фильтрации. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из крови для большинства препаратов находится в пределах 1 ч (для нитрофурантоина — $1 \pm 0,2$ ч). Концентрации в плазме крови низкие и, кроме того, варьируют в значительных пределах. Терапевтический уровень препаратов (концентрации, значительно превышающие минимальные подавляющие концентрации — МПК) достигается только в моче и в содержимом кишечника. В зависимости от особенностей метаболизма нитрофурана в организме находится и уровень активного препарата в моче. Препараты, которые метаболизируются в организме в меньшей степени, накапливаются в моче в очень высоких концентрациях, обеспечивающих бактерицидное действие в отношении основных возбудителей острых инфекций мочевыводящих путей (ИМВП). К ним относятся нитрофурантоин и фурагин. Именно эти препараты показаны для лечения ИМВП. Из-за быстрого выведения с мочой не обеспечиваются необходимые терапевтические концентрации в ткани почек, что ограничивает эффективность препаратов при пиелонефритах, особенно при хронических формах заболевания. При недостаточности функции почек выведение нитрофуранов значительно замедляется. Фуразолидон интенсивно метаболизируется в организме, в моче неизмененный препарат определяется в пределах до 5% от принятой дозы. Этот нитрофуран имеет основное значение для лечения кишечных инфекций. Частично нитрофураны выводятся с желчью. После приема внутрь, в том числе и благодаря выведению с желчью, некоторые нитрофураны обеспечивают высокие концентрации в содержимом кишечника. Максимальные концентрации в содержимом кишечника достигаются при применении нифуроксазида, в первую очередь за счет низкой всасываемости препарата после приема внутрь.

Важно, что нитрофураны существенно не изменяют нормальную микрофлору кишечника; при терапии нитрофуранами не отмечают интенсивного развития грибов.

Нитрофураны плохо проходят через гистогематические барьеры, некоторые препараты (нитрофурантоин) в незначительных количествах могут проникать в грудное молоко. Следует указать, что ряд фармакокинетических параметров для нитрофуранов изучен недостаточно, в том числе вопросы проникновения через гистогематические барьеры, в частности через плацентарный барьер.

Нитрофураны метаболизируются главным образом в печени, частично в мышечной ткани и стенке кишечника. В процессе метаболизма происходит восстановление нитрогруппы. Метаболиты не обладают антимикробным действием и частично инактивируются в организме. Метаболиты в виде

аминопроизводных нитрофуранов могут характеризоваться токсичностью.

Переносимость, побочные реакции, противопоказания к применению. Нитрофураны характеризуются узкой терапевтической широтой и применяются в низких терапевтических дозах. Рекомендуемые дозы следует строго соблюдать. Превышение дозировок связано с существенным риском нежелательных реакций.

По токсикологическим характеристикам в эксперименте нитрофураны различаются между собой. Нитрофурантоин и нитрофуралин (фурацилин) более токсичны (ЛД₅₀ при введении внутрь на уровне 166 мг/кг), значительно лучше переносятся фурагин (фуразидин) и фуразолидон (ЛД₅₀ 2813 и 1807 мг/кг соответственно). Для фурагина характерна и наиболее высокая максимальная переносимая доза (2000 мг/кг при однократном введении препарата внутривентрикулярно в опытах на мышах) [3].

При применении в клинике переносимость и характер нежелательных реакций в целом однотипны для всех нитрофуранов. Нитрофураны вызывают те же нежелательные реакции, что и другие лекарственные препараты. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечают боль и неприятные ощущения в области желудка или живота, потерю аппетита, тошноту, реже диарею и рвоту. Со стороны печени возможно транзиторное повышение трансаминаз. Аллергические реакции на нитрофураны могут проявляться в виде кожной сыпи и зуда, артралгий и миалгий, эозинофилии, лихорадки, очень редко — анафилактического шока. Аллергические реакции перекрестны ко всем производным 5-нитрофурана. К числу более редких нежелательных реакций, специфичных для нитрофуранов и требующих особого внимания врача, относятся: 1) реакции со стороны дыхательной системы (острый пневмонит — боль в области грудной клетки, кашель, затруднение дыхания, повышение температуры тела) чаще у больных пожилого возраста, появляются в течение первой недели лечения, обычно обратимы после прекращения лечения; 2) реакции со стороны нервной системы в виде головокружения, сонливости и состояния усталости, головной боли; возникновение полинейропатий (онемение, покалывание, жжение кожи лица, периферические нейропатии, мышечная слабость); 3) гематологические реакции (гранулоцитопения, лейкопения, анемия, снижение агрегации тромбоцитов, очень редко — гемолитическая анемия).

Риск возникновения нежелательных реакций возрастает при недостаточности функции почек и применении препаратов, блокирующих канальцевую секрецию. В этом случае снижается и эффективность антибактериальной терапии при инфекции мочевыводящих путей (не обеспечиваются необходимые терапевтические концентрации в моче) и, кроме того, риск нежелательных реакций увеличивается за счет повышения концентрации в крови не только исходного препарата, но и его ме-

таболитов (несмотря на частичную элиминацию с желчью). При недостаточности функции печени риск нежелательных реакций повышается в связи со снижением метаболизма препарата в печени и повышением концентрации свободного нитрофурана в крови. Риск гематологических реакций при терапии нитрофуранами повышается при совместном применении с препаратами, угнетающими кроветворение, у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Нитрофураны противопоказаны детям первого месяца жизни: в связи с недостаточным возрастным развитием ферментных систем высокий риск развития гемолитической анемии.

Необходимо отметить некоторые особенности нежелательных реакций в зависимости от препарата. При терапии **фуразолидоном** и одновременном приеме алкоголя в ряде случаев возможна несовместимость по типу дисульфирамподобных реакций; больной не должен применять алкогольные напитки во время лечения и в течение 4 дней после отмены препарата. Кроме того, фуразолидон действует как ингибитор моноаминоксидазы (МАО), что при превышении дозировки препарата у некоторых больных может вызвать внезапное повышение кровяного давления. Препарат не следует применять одновременно с ингибиторами МАО, в том числе с трициклическими антидепрессантами, избегать употребления продуктов, содержащих тирамин и другие сосудосуживающие амины. **Нитрофурантоин** не следует назначать одновременно с препаратами, оказывающими нейротоксическое и гепатотоксическое действие; при превышении терапевтических доз (от 10 мг/кг в сутки и выше) возможна умеренная задержка сперматогенеза. Больным с заболеваниями дыхательных путей назначать с осторожностью под наблюдением врача (риск развития пневмонита) [7].

Показания к применению. Сразу после введения в клиническую практику нитрофураны рекомендовались для лечения большого круга инфекций. В настоящее время показания к применению нитрофуранов строго ограничены. За последние 40–50 лет разработано большое число высокоактивных антимикробных препаратов с широкими показаниями к применению, значительно более активных, чем нитрофураны.

Основная область применения нитрофуранов как химиотерапевтических препаратов в соответствии с антимикробной активностью и фармакокинетическими свойствами — это бактериальные ИМВП, в первую очередь острые неосложненные процессы, и некоторые острые кишечные инфекции — бактериальные диареи и шигеллез; при лечении холеры — в дополнение к регидратационной и симптоматической терапии [10–13].

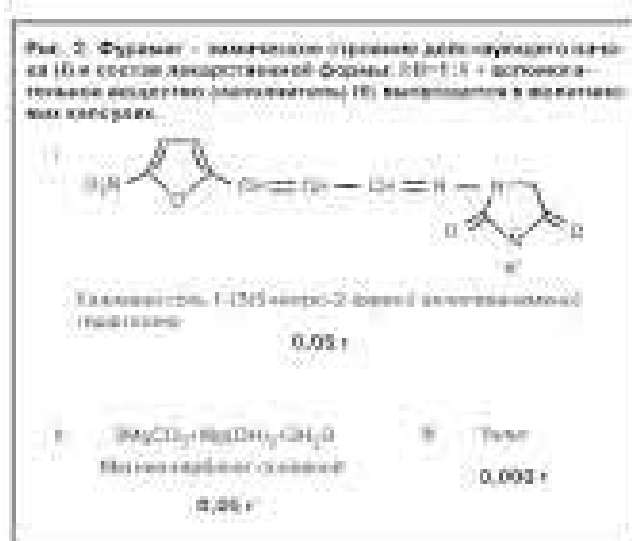
Кроме того, в числе показаний остаются три протозойные инфекции — трихомониаз, лямблиоз и кишечный амебиаз. Однако при протозойных инфекциях нитрофураны менее эффективны, чем препараты группы 5-нитроимидазола [12, 13].

С целью системного действия препараты назначаются перорально.

Практически все нитрофураны могут применяться как местные антисептики при гнойной бактериальной инфекции (острой, неосложненной). Вместе с тем, низкая растворимость препаратов существенно затрудняет разработку как инъекционных форм нитрофуранов, так и оптимальных лекарственных форм для местного применения.

С целью разработки инъекционных форм нитрофуранов и оптимизации биодоступности пероральной лекарственной формы специалистами Института органического синтеза АН Латвии на основе синтезированного нитрофурана фурагина (в России выпускался под названием «Фуразидин») была получена его хорошо растворимая калиевая соль (выпускалась под названием «Солафур») [14]. Фурагин более активен *in vitro*, чем некоторые другие нитрофураны (табл. 2, 3). Фурагин и его калиевая соль были подробно изучены в сравнительных экспериментальных исследованиях [14–16]. Оценка антибактериальных свойств и химиотерапевтической активности показала, что калиевая соль фурагина характеризуется достаточно широким антибактериальным спектром, проявляет химиотерапевтическую активность (опыты на мышах и кроликах) на моделях септицемии, вызванной стафилококком, кишечной палочкой и сальмонеллой, на модели перитонита, вызванного ассоциацией стафилококка и кишечной палочки.

Калиевая соль фурагина существенно лучше (быстрее и более полно) всасывалась после введения внутрь, и после быстрого выведения из крови в моче обеспечивались более высокие концентрации фурагина, чем после введения фурагина основного. Фурагин проявлял высокую активность, в частности, в отношении грам-положительных кокков — возбудителей гнойно-воспалительных процессов, и его калиевая соль применялась с положительным результатом парентерально для лечения некоторых генерализованных форм гнойной инфекции. Фик-



сированная, удобная для применения парентеральной лекарственной формы фурагина калия не была выпущена. Калиевая соль фурагина в виде 1% раствора более успешно (в сравнении с другими нитрофуранами) применялась местно для лечения гнойных ран и ожогов и для введения в полости.

В Институте органического синтеза АН Латвии на основе калиевой соли фурагина в сочетании с магния карбонатом (магния карбонат основной) в соотношении 1:1 удалось разработать оптимизированную лекарственную форму фурагина для перорального применения под торговым названием «Фурамаг» (рис. 2). Магния карбонат основной препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин и обеспечивает в тонкой кишке более полное всасывание препарата в виде хорошо растворимой калиевой соли. В эксперименте установлено, что биодоступность фурагина, растворимого в фурамаге, в 2,5–3 раза выше, чем биодоступность калиевой соли фурагина в капсулах или в таблетках. Более высокая степень биодоступности фурагина при применении в виде фурамага позволяет получить терапевтический эффект в меньших дозах. При применении фурамага перорально калиевая соль фурагина быстро всасывается, главным образом в дистальном сегменте тонкой кишки, выводится почками путем канальцевой секреции и клубочковой фильтрации. В моче достигаются высокие концентрации калиевой соли фурагина, превышающие бактериостатические более чем в 50 раз. Максимальная концентрация калиевой соли фурагина в моче определяется через 3–4 ч после приема препарата внутрь. При применении фурамага в крови достигаются более высокие концентрации нитрофурана, чем при применении других препаратов этой группы. Это является основанием для более подробных исследований возможного системного действия препарата в эксперименте и клинике.

В проблемной лаборатории по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу

Таблица 3. Антибактериальная активность (МПК, мкг/мл) калиевой соли фурагина по отношению к различным бактериям*

Наименование	Количество колоний	Пределы МПК
Staphylococcus aureus	10	0,5–0,6
Staphylococcus albus	2	1,1–11,8
Staphylococcus viridans	1	1,4
Salmonella typhi	8	3,0–2,1
Salmonella paratyphi A	1	2,0
Salmonella dysenteriae B	2	0,6–0,9
Salmonella hochmuelleri	3	2,0–3,7
Shigella flexneri type 2 [†]	2	0,6–1,2
Shigella sonnei	2	0,5–0,6
Escherichia coli	8	2,7–8,0
Aerobacter aerogenes	1	4,1
Bacteriumiformans	1	2,7
Proteus mirabilis	8	0,5–0,6
Proteus morganii	1	80,0
Pseudomonas	1	4,1
Yersinia enterocolitica	1	0,5

*Активность фурагина и калиевой соли фурагина в препарате «Фурамаг» исследована в лаборатории калиевой соли фурагина и калиевой соли фурагина в лаборатории.

лекарственных средств РАМН проведено изучение сравнительной фармакокинетики фурамага и фурагина [17]. У 18 здоровых испытуемых (9 мужчин и 9 женщин) изучена динамика концентрации фурагина в плазме крови и в моче после однократного приема внутрь фурамага (капсулы калиевой соли фурагина с магнием карбонатом основным) или фурагина в таблетках. Препараты назначали в дозе 100 мг на прием (две капсулы по 0,05 г или две таблетки по 0,05 г). Исследования показали, что биодоступность фурамага по отношению к фурагину выше в среднем в 2,5 раза. После введения фурамага показатель АУС для фурагина составил $21,6 \pm 0,8$, а после приема фурагина — $9,1 \pm 0,5$ мкг · ч/мл. Период полуэлиминации для препаратов составил $10,2 \pm 0,4$ и $6,1 \pm 0,5$ ч. Подчеркивается, что фурамаг обеспечивает значительно более высокие (почти в 3 раза) концентрации фурагина в моче по сравнению с уровнем препарата после приема обычных таблеток фурагина. Таким образом, фурамаг обеспечивает лучшее всасывание нитрофурана, более длительное пребывание его в плазме крови, поддержание концентрации в крови в среднем на уровне $1,39 \pm 0,06$ мкг/мл в течение 2–6 ч после приема препарата и очень высокие концентрации в моче уже после однократной дозы [17].

По данным Института органического синтеза АН Латвии, фурамаг малотоксичен. Препарат в остром опыте на мышах и крысах при пероральном введении хорошо переносился в дозах более 1000 мг/кг: острая токсичность для мышей 1400 мг/кг, для крыс 4600 мг/кг. В хроническом опыте на крысах при введении фурамага в суточных дозах 16, 50 и 150 мг/кг в течение 2 мес отмечена его хорошая переносимость: отсутствие изменений и нарушений в поведении животных и каких-либо патологических изменений со стороны крови. Препарат в терапевтических дозах, по данным гистологических исследований, не вызывал патологических изменений в органах животных.

Изучение общетоксического действия фурамага (капсулы по 50 мг) в сравнении с фурагином (таблетки по 50 мг) поведено в опытах на крысах — самцах в Центре по химии лекарственных средств (ЦХЛС-ВНИХФИ, Москва). Препараты вводили животным внутрижелудочно в суточных дозах 100 мг/кг (в 10 раз выше суточной дозы для человека) в течение 2 нед. Отмечена хорошая переносимость препаратов (отсутствие гибели, равное нарастание массы тела); не наблюдали отклонений в поведении и общем состоянии животных, каких-либо изменений морфологических и биохимических показателей крови. При патоморфологическом исследовании отмечены явления очаговой нефропатии, чаще у крыс, получавших фурагин. В других органах морфологических изменений не наблюдали [18].

На первых этапах клинического изучения фурамага в двух исследованиях была достоверно показана эффективность препарата при лечении у 63 больных инфекционно-воспалительных заболеваний моче-

выводящих путей (цистит, пиелит, уретрит, простатит, эпидидимит) в дозе по 0,05 г 3 раза в день в течение 7–10 дней; отмечена хорошая переносимость фурамага. Препарат был также успешно применен у 9 пациентов для профилактики инфекции при оперативных вмешательствах [19, 20]. При применении у больных с инфекциями легких, холециститах и тяжелых формах перитонита фурамаг применяли в комбинированной антибактериальной терапии только у ограниченного числа больных, что не позволяет дать объективную оценку препарату [19].

Большой положительный опыт применения фурамага при урогенитальных инфекциях представлен в опубликованных работах клиницистов Украины.

В Институте урологии АМН Украины проведено изучение чувствительности к фурамагу микрофлоры, выделенной от больных с ИМВП, а фурамаг применен в комплексной терапии у 30 больных в возрасте от 18 до 74 лет для лечения острого неосложненного пиелонефрита [21]. Чувствительность клинических штаммов к фурамагу определена у 335 штаммов, в большинстве случаев (70–94%) чувствительными к нитрофурану были штаммы *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, *E. faecalis*. С высокой частотой выделялись устойчивые штаммы *Proteus spp.* и *K. pneumoniae*, практически все штаммы *P. aeruginosa* и *Acinetobacter anitratus* были устойчивы к фурамагу. В течение первых пяти дней лечения больные получали эмпирическую комбинированную терапию цефтриаксоном внутримышечно по 1 г 1 раз в сутки в комбинации с фурамагом перорально по 0,05 г 3 раза в день. Начиная с 6-го дня лечение проводили этиотропно на основании результатов бактериологических исследований с учетом данных антибиотикограммы. Назначали только фурамаг, также по 0,05 г 3 раза в день в течение 5 дней. В исследование были включены только больные с подтвержденным микробиологическим диагнозом (при бактериурии более 10 000 КОЕ/мл). Хороший клинический эффект получен у 21 больного (80%), удовлетворительный — у 4 (13%); в 2 случаях проведенная терапия была неэффективна: сохранялось повышение температуры тела до фебрильной в вечерние часы и отсутствовала положительная динамика по лабораторным и бактериологическим показателям. Результаты лечения, по данным бактериологических исследований, в зависимости от возбудителя представлены в табл. 4. [21]. Авторы рекомендуют фурамаг как эффективный антибактериальный препарат с хорошей переносимостью для лечения острого пиелонефрита по следующей схеме: в начальной (эмпирической) фазе комбинированно с антибиотиками в течение 5 дней, затем в соответствии с данными бактериологических исследований этиотропно в монотерапии только фурамагом.

В Харьковской медицинской академии постдипломного образования проведено изучение клинической эффективности фурамага при инфекциях мочеполовой системы у 68 мужчин и 28

женщин (всего 96 пациентов). Фурамаг применяли в монотерапии внутрь после еды по 0,05–0,1 г 3 раза в день, курс лечения 7–10 дней. Препарат назначали при условии клинического и лабораторного подтверждения диагноза и применяли для лечения хронического уретрита (17), хронического простатита (21), хронического простатуретрита (17), хронического эпидидимита (13) и хронического эндоцервицита или хронического цистита (28). В случае сопутствующей трихомонадной инфекции применяли препараты группы нитроимидазола по стандартным схемам. Анализ результатов лечения проведен у 84 больных. Фурамаг был высокоэффективен при лечении у мужчин хронических простатита или уретрита и у женщин при терапии хронического цистита или эндоцервицита. Терапевтический эффект в 73% случаев регистрировался уже на 3-й день лечения. Препарат был слабоэффективен в случаях хронического эпидидимита, что связывают с умеренной чувствительностью возбудителя и предшествующим длительным течением патологического процесса; можно предполагать и недостаточную длительность курса лечения. Фурамаг хорошо переносился больными, побочные реакции только со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечены у 4 (4,87%) больных, были умеренно выражены, хорошо купировались симптоматической терапией, отмены препарата не было [22].

Фурамаг в монотерапии по 0,1 г 3 раза в день в течение 14 дней был применен у 67 больных для лечения первичного пиелонефрита, мочекаменной болезни, осложненной пиелонефритом, и для лечения цистита; у 36 пациентов препарат применяли для лечения простатита. Контрольную группу составили 50 больных с урогенитальной инфекцией, в том числе 18 с бактериальным простатитом. Контрольными препаратами были антибиотики или фторхинолоны. При терапии фурамагом получен выраженный терапевтический эффект, причем элиминация возбудителя достигалась в 72% случаев при пиелонефритах и цистите, и в 61% – при лечении хронического простатита. В контрольной группе эти показатели составили 37,5 и 44,4% соответственно. Побочные реакции в группе фурамага отмечены в 8–9% случаев, в контрольной группе – в 22–25%. Кроме того, при применении фурамага не потребовалось отмены препарата или перехода на другую антибактериальную терапию, в контрольной группе замена препаратов по показаниям была проведена в 37–44% случаев [23].

Фурамаг применяли у 40 больных (в возрасте от 21 года до 73 лет) для лечения хронического пиелонефрита (первичный – 8, вторичный – 12 больных) и для лечения цистита (острого – 5, хронического рецидивирующего – 15 больных) [24]. Препарат назначали по 0,05 г или по 0,1 г 3 раза в день, в течение 7–15 дней. До лечения у всех больных регистрировался высокий уровень лейкоцитурии. Курс лечения при остром цистите – 7–10 дней,

при рецидивирующем – 10–12, при пиелонефрите – 10–12 или 12–15 дней в зависимости от тяжести процесса и клинической эффективности. Стойкий лечебный эффект по клиническим, лабораторным и бактериологическим данным получен у 35 больных. Улучшение достигнуто у 3 больных с вторичным калькулезным пиелонефритом после 15 сут применения фурамага. В 2 случаях лечение было неэффективно (возможные причины не обсуждаются). Отмечается хорошая переносимость препарата. Авторы провели также изучение чувствительности к фурамагу 517 клинических штаммов бактерий, выделенных у урологических больных. В 100% случаев выделялись чувствительные к препарату штаммы стафилококков, в 75–98% случаев штаммы стрептококков, в 95,4% – штаммы кишечной палочки; практически все штаммы *Klebsiella pneumoniae* (14 из 15) были также чувствительны к нитрофурану. Из 35 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* 8 (22,8%) были чувствительны к фурамагу, 27 (77,2%) – устойчивы, выделенные единичные штаммы *Acinetobacter* spp были устойчивы к фурамагу [24].

Практически важными представляются результаты изучения эффективности фурамага при лечении пиелонефрита у детей [25]. В отделении детской нефрологии Института нефрологии АМН Украины фурамаг был применен в комплексной терапии у 30 детей в возрасте от 1 года до 14 лет для лечения острого необструктивного пиелонефрита (15), острого вторичного пиелонефрита (3), хронического необструктивного (7) и обструктивного (5) пиелонефрита. Инфекция у 25 больных была подтверждена бактериологическими исследованиями, все выделенные клинические штаммы (*E. coli*, *E. faecalis*, *P. mirabilis*) были чувствительны к фурамагу. Комбинированная антибактериальная терапия включала применение антибиотиков группы пенициллина или цефалоспорины с одновременным назначением фурамага в дозах для детей до 6 лет по 5 мг/кг в сутки в 2 приема, от 6 до 12 лет по 0,05 г 2 раза в день, от 12 лет и старше по 0,05 г 3 раза в день. Длительность применения фурамага определялась особенностями клинического течения заболевания и составляла 7–14 дней. Эффективность комбинированной терапии с включением фурамага сравнивали с эффективностью лечения в контрольной группе больных (15 пациентов с той же патологией в возрасте от 1 года до 10 лет), которые получали антибактериальную терапию только антибиотиками. Комбинированная терапия с включением фурамага обеспечивала более быструю положительную динамику клинических симптомов (улучшение общего состояния на 3–5-е сутки у 67% больных; в контрольной группе – у 27%). Нормализация анализов мочи и гематологических показателей наблюдалась к 5-му дню лечения у 55% в опытной и у 20% в контрольной группах больных. При терапии с включением фурамага дети хорошо переносили лечение, не отмечено

каких-либо нежелательных реакций (в том числе и характерных для нитрофуранов, главным образом со стороны ЖКТ). Авторы рекомендуют фурамаг для комплексной терапии пиелонефритов у детей (от 1 года и старше) в активной стадии процесса и для курсов противорецидивной терапии [25].

Заключение

Учитывая значение нитрофуранов в терапии инфекций мочевыводящих путей, несомненный интерес и практическое значение представляет препарат «Фурамаг» — оптимизированная лекарственная форма нитрофурана — фурагина (фуразидина). Фурагин имеет ряд преимуществ в сравнении с другими нитрофуранами по антибактериальной активности и токсикологическим характеристикам. Использование в фурамаге калиевой соли фурагина (более растворима, чем фурагин) в сочетании с магния карбонатом основным (соотношение 1:1) позволяет улучшить фармакокинетические свойства фурагина: обеспечить большую биодоступность и более оптимальные концентрационные показатели в крови и, что наиболее важно, в моче, применить препарат в меньших дозах, чем другие нитрофураны. Анализ приведенных клинических материалов по изучению терапевтической эффективности фурамага у 341 больного (оценка эффективности проведена у 329 больных) показывает, что препарат был эффективен при урогенитальных инфекциях, не только при острых циститах и уретритах (основное показание для применения нитрофуранов при ИМВП), но и при пиелонефритах (в том числе хронических формах) и при ряде воспалительных процессов урогенитальной системы. Положительным был и первый опыт применения фурамага в комплексной терапии пиелонефритов и циститов у детей (наблюдения на 30 больных в возрасте от 1 года до 14 лет). Подчеркивается хорошая переносимость фурамага в примененных дозах взрослыми и детьми. Практически во всех наблюдениях отмечена высокая чувствительность к фурамагу основных возбудителей бактериальных ИМВП, в том числе стафилококков и кишечной палочки. Обосновано дальнейшее изучение клинической эффективности фурамага с определением оптимальных дозировок при бакте-

риальных инфекциях в урологической практике в моно- и в комбинированной терапии с учетом уже имеющихся данных (в том числе при лечении пиелонефрита) и применение фурамага с целью профилактики инфекции при урологических операциях, цистоскопии и катетеризации. Крайне интересна оценка активности фурамага в отношении полирезистентных штаммов стафилококков, которые в настоящее время рассматриваются как проблемные возбудители тяжелых гнойно-воспалительных процессов. Обоснованы также изучение и оценка эффективности фурамага при острых бактериальных кишечных инфекциях, включая шигеллез, учитывающая чувствительность возбудителей к препарату.

В показаниях к применению фурамага (инструктивные и обобщающие материалы по препарату) указаны инфекционно-воспалительные заболевания легких, холецистит и брюшной тиф. Эти показания нуждаются в обсуждении и вряд ли могут считаться достаточно обоснованными. В настоящее время имеется большая группа антибактериальных препаратов с высокой эффективностью в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей, с хорошими показателями по переносимости, с преимуществами по сравнению с нитрофуранами по широте антибактериального спектра и токсикологическим характеристикам. Для лечения брюшного тифа — тяжелой генерализованной инфекции — также имеются препараты более активные, чем нитрофураны, а главное — обеспечивающие стабильные бактерицидные концентрации в крови, необходимые при лечении генерализованных процессов [7, 13, 14, 26]. Для решения вопроса о применении при холециститах целесообразно изучение концентрации фурамага в желчи.

На примере фурамага очевидно значение исследований по разработке оптимизированных лекарственных форм антимикробных препаратов, повышающих их эффективность и переносимость. Такие исследования представляют и значительный практический интерес, когда разрабатываются экономически доступные химиотерапевтические лекарственные препараты, к которым сохраняется в значительном проценте случаев чувствительность клинических штаммов бактерий.

1. Dodd MC, Stillman WB. The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives. *J Pharmacol Exptl Therap* 1944; 82: 11–8.
2. Dann O, Moller EF. Bacteriostatisch wirkende Nitroverbindungen den Thiophens and Furans. *Chem Ber* 1947; 80: 23–36.
3. Блюгер А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. Рига: Изд. Академии наук латвийской ССР, 1958.
4. Paul HE, Paul MF. The Nitrofurans – Chemotherapeutic properties. – *Experimental Chemotherapy*, Ed. Schnitzer R.J., Hawking F., vol. II, *Chemotherapy of bacterial infections, Part I*, Academic Press, New-York-London, 1964; 307–70.
5. Падейская Е.Н. Синтетические противобактериальные препараты. – *Итоги науки. Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии*, 1965. М., 1967; 7–54.
6. Левшин И.Б. Новые направления в поиске антимикробных средств в ряду производных тиазолидин-4-она и 4-хинолон-3-карбоновой кислоты. Дисс. (научный доклад)... докт. фарм. наук, М., 1999.
7. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. USP DI. Русское издание. М.: РЦ «Фармединфо», 1998; 317–9, 347–51.
8. Страчунский Л.С. Норфлоксацин (Нолицин) в лечении инфекций мочевыводящих путей. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных. Материалы международного симпозиума, М., 1999; 29–32.
9. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2002; 4 (4): 337–46.
10. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита у взрослых. *Инфекции и антимикроб. тер.* 1999; 1 (2): 57–8.
11. Набер К.Г., Бергман Б., Бишоп М.К. и др. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2002; 4 (4): 347–63.
12. Руководство по инфекционным болезням. Ред. Ю.В.Лобзин, А.П.Казанцев. СПб: Комета, 1996.
13. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. М.: Медицина, 2003.
14. Заева С.Н., Алексеева Л.Н. Ратенберг Н.С. Коптелова М.Н. Экспериментальное изучение нового химиотерапевтического препарата фуразидина. В кн. *Фурагин и солафур*. Рига, 1968; 33–40.
15. Заева С.П., Гиллер С.А., Шиманская М.В. и др. Экспериментальное изучение нового химиотерапевтического препарата солафура. Там же, 85–100.
16. Симхович Б.З., Нагобад В.Ю., Гилев А.П. Экскреция фурагина и солафура с мочой у реконвалесцентов при пероральном введении препаратов в виде желатиновых капсул и таблеток. *Эксперим. и клин. фармакотер.* Вып. 14. Рига: Зинатие, 1985; 137–41.
17. Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов фурамаг и фурагин. *Инфекции и антимикроб. тер.*, 2004; в печати.
18. Шарова С.А., Соколова А.С., Чичерина Л.А. и др. Отчет об изучении общетоксических свойств препарата фурамаг, ЦХЛС-ВНИХФИ, М., 2002; 23 с. (материалы фирмы «ОлайнФарм»).
19. Отчет о результатах клинического изучения фурагина растворимого в капсулах в качестве антибактериального химиотерапевтического препарата. Кафедра факультетской хирургии Рижского медицинского института., 1982; 9 с. (материалы фирмы «ОлайнФарм»).
20. Отчет о клиническом испытании фурагина растворимого для приема внутрь при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов. Клиника урологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. Л., 1982; 9 с. (материалы фирмы «ОлайнФарм»).
21. Пасечников С.П., Митченко М.В. Применение Фурамага при лечении острого пиелонефрита. *Урология (Киев)*, 2002; 4: 16–20.
22. Переверзев А.С., Росихин В.В., Адаменко А.Н. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике. *Здоровье мужчины*, 2002; 3: 1–3.
23. Ягмур Б.Э., Сергеев Н.В., Волицкая Н.В. и др. Применение фурамага при некоторых формах урологической патологии. *Актуальные проблемы медицины. Днепропетровск, Наука и образование* 2002; 179–81.
24. Руденко А.В., Пирогов В.О. Фурамаг – в лечении воспалительных заболеваний мочевыводящей системы. *Урология (Киев)*, 2003; 1: 17–23.
25. Багдасарова И.В., Сулова Г.Д., Рыков А.А., Назаренко В.А. Применение препарата «Фурамаг» в комплексном лечении пиелонефрита у детей. *Педиатрия, акушерство и гинекология*, 2003; 2: 56–8.
26. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eds. J.C.Hardman, L.E.Limbird., 10th ed, New York, London, Madrid, 2001.

В.І. ВДОВИЧЕНКО, А.Л. ДЕМИДОВА

«ТЕРАПІЯ ПОРЯТУНКУ» В ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ЗВ'ЯЗКУ ІЗ ЗРОСТАННЯМ РЕЗИСТЕНТНОСТІ HELICOBACTER PYLORI ДО АНТИБІОТИКІВ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького

Актуальність.

З моменту відкриття в 1983 р. Б. Маршаллом (B. Marshall) і Дж. Уорреном (J. Warren) мікроорганізмів *Helicobacter pylori* (Hр) було зроблено чимало спроб зв'язати з даною інфекцією розвиток цілого кола самих різних захворювань. Патогенетичний зв'язок виразкової хвороби шлунка (ВХШ) й дванадцятипалої кишки (ВХДК) на даний час з інфекцією Hр можна вважати безумовно доведеною [1]. Так, 90-95% дуоденальних виразок й 70-80% виразок шлунка асоційовані з інфекцією Hр, тому антихелікобактерна терапія вважається основним стандартом лікування Hр-асоційованих кислотозалежних захворювань. Терапія вважається вдалою, якщо ерадикація Hр перевищує 80%.

Часто причиною невдалої ерадикаційної терапії є резистентність Hр до антибактеріальних препаратів, що застосовуються в схемах терапії [2]. Так, у недавнім огляді [3], що оцінює 20 досліджень, які були проведені в 1999-2003 рр., показано зниження ефективності режиму: блокатор водневої помпи (БВП) + амоксицилін + кларитроміцин від 88 до 18% у випадку кларитроміцин-резистентних штамів Hр.

З часу виходу консенсусу Маастрихт-1 в 1996 р. до консенсусу Маастрихт-3 в 2005 р. погляди на терапію та діагностику Hр-асоційованих захворювань зазнали значних змін: були розширені показання до проведення антихелікобактерної терапії, переглянуті схеми ерадикаційної терапії через зростання резистентності штамів Hр до антибактеріальних препаратів.

Так, визнано недоцільним використання схем з метронідазолом, якщо рівень метронідазол-резистентності штамів Hр в регіоні досягає 40%, а з кларитроміцином, якщо частка резистентних штамів перевищує 15%. За останніми даними [4], резистентність Hр до ряду метронідазолу становить від 15 до 40% у Європі й США, що вище, ніж у Японії (9-12%). Метронідазол-резистентність набагато вища в країнах, що розвиваються і становить від 50 до 80%. Hр-резистентність до кларитроміцину в Європі має регіональні відмінності: більше 20% у Південній Європі, у порівнянні з 3% у Північній Європі. У Канаді й США, вона становить близько 4% й 12%, відповідно. У Японії, резистентність до

кларитроміцину вища (13%), в Ізраїлі й Ірані- 5% й 17% відповідно.

Згідно консенсусу Маастрихт-3 [5], терапія 1-ї лінії збереглася у вигляді потрійних схем (БВП + амоксицилін + кларитроміцин/метронідазол), однак введені обмеження з огляду на рівень резистентності. Терапія 2-ї лінії — квадротерапія (БВП + колоїдний вісмут + метронідазол + тетрациклін) — рекомендувалася для проведення протягом як мінімум 7 діб. Крім того, запропоновані варіанти, так званої «терапії порятунку»:

- БВП + амоксицилін у високих дозах (3 г/сут) протягом 10-14 діб;
- БВП + амоксицилін + рифабутин (або левофлоксацин) протягом 7-10 діб;
- БВП + колоїдний вісмут + тетрациклін + фуразолідон протягом 7 діб.

У країнах, де зареєстрована висока частота резистентних до метронідазолу форм Hр, до використання рекомендувався фуразолідон. При безуспішній елімінації Hр з використанням схем 1-ї та 2-ї ліній подальше лікування доцільно проводити після визначення чутливості мікроорганізму до обраного антибіотика. Якщо це дослідження виконати неможливо, терапією вибору може бути схема квадротерапії із заміною метронідазолу на препарати нітрофуранового ряду. Було досліджено ефективність квадротерапії з заміною метронідазолу на препарат нітрофуранового ряду та класичної схеми [6]. Ерадикація складала 85 й 74% для режиму, що містить похідне нітрофурану і квадротерапії, відповідно. Причому кількість побічних ефектів була значно нижче у першій групі.

Є дані [7,8], що в емпіричному лікуванні хворих, яким ерадикація Hр проводилась вперше, досягнуті кращі результати при використанні потрійної терапії БВП із амоксициліном й антибіотиком, що не входить у попередні схеми (наприклад: рифабутин, левофлоксацин або фуразолідон) протягом 7-14 днів.

Вважаючи на високий рівень резистентності штамів Hр до метронідазолу та кларитроміцину у Львівському регіоні [9] доцільно використання альтернативних режимів антихелікобактерної терапії, рекомендованих Консенсусом Маастрихт-3, що і було підставою для проведення даного дослідження.

Мета роботи – провести оцінку ефективності та безпечності схеми фурамаг + амоксицилін + БВП, яка включена до «терапії порятунку» в лікуванні виразкової хвороби в зв'язку із зростанням резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків.

Матеріали і методи.

Обстежено 30 хворих: чоловіків – 24 (80,0%), жінок – 6 (20,0%), віком від 22 до 83 років (середній вік $50 \pm 2,6$). Всі хворі приймали омепразол 20 мг, амоксицилін 1000 мг двічі на день та фурамаг 100 мг (розчинний фурагін та магнію карбонат в співвідношенні 1:1, виробництва ОлайнФарм, Латвія) тричі на день.

За тривалістю захворювання пацієнти розподілялись наступним чином: хворі з вперше виявленою ВХДК – 8 (26,7%), з давністю захворювання до 5 років – 6 (20,0%), від 6 та більше – 16 (53,3%).

Перебіг ВХШ та ВХДК у хворих оцінювався за критеріями П.Я.Григор'єва. Середню важкість захворювання мали 12 (40,0%) осіб, легкий перебіг – 9 (30,0%) хворих, одна особа (3,3%) мала важкий перебіг захворювання. Оскільки у 8 хворих (26,7%) захворювання було виявлено вперше, оцінка перебігу захворювання за ступенем важкості їм не проводилась. У 5 (16,7%) пацієнтів в анамнезі була кровотеча з ушиванням кровоточивої виразки, у 2 (6,7%) виявлено стеноїтичне звуження ворота, один пацієнт переніс резекцію шлунку за Більрот II.

16 (53,3%) пацієнтів вважали, що харчуються без зловживань, 6 (20,0%) осіб надмірно вживали каву, 9 (30,0%) – гострі приправи. Більше половини хворих – 19 (63,3%) осіб відмічали, що харчуються регулярно; 11 (36,7%) осіб не дотримувались режиму харчування.

Одинадцять пацієнтів (36,7%) палили, 19 осіб (63,3%) паління заперечували. Всі хворі стверджували, що алкоголь вживають епізодично.

За анамнестичними даними, 8 хворих (26,7%) приймали амоксицилін, 5 (16,7%) – кларитроміцин, 4 (13,3%) – метронідазол, 19 пацієнтів (63,3%) вперше приймали антихелікобактерну терапію.

З метою верифікації діагнозу всім пацієнтам перед лікуванням проводилась езофагогастроуденофіброскопія (ЕГДФС). Обстеження проводилось езофагогастроуденофіброскопом «Olimpus» GIF-XQ-30 за загальноприйнятою методикою в Львівському обласному діагностичному центрі (лікар-ендоскопіст Швидкий Я.Б.). Під час ЕГДФС проводилася множинна біопсія слизової оболонки (СО) антрального та фундального відділів шлунку.

Отримані при ендоскопічному обстеженні біоптати СО антрального і фундального відділів шлунку занурювали в транспортне середовище фірми bioMerieux (Франція) і протягом 20 хвилин доставляли в бактеріологічну лабораторію кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету (к.м.н., доц. Федечко І.М.), де матеріал разом з 1,0-1,5 мл стерильного фізіологічного розчину подрібнювали на гомогенізаторі Universal Laboratory,

Aid type MPW-309 (Польща). 0,02 мл гомогенату використовували для проведення швидкої уреазної реакції. У випадку позитивного результату дослідження відбувалась зміна забарвлення середовища в рожевий колір, причому, швидкість появи забарвлення прямо корелювала з кількістю бактерій у гомогенаті.

Гомогенат засівали в чашку із спеціальним селективним середовищем. Посіви поміщали у фірмовий бокс, де мікроаерофільні умови створювалися газовими пакетами, що входять до складу наборів для виділення й ідентифікації бактерій, і проводили інкубацію при 37°C. Облік посівів здійснювали через 48-72 год.

Для визначення уреазної активності суспензії колоній поміщали у відповідну тест-систему. З метою визначення інших біохімічних властивостей – наявності каталази, оксидази, продукції сірководню, утворення нітратів, індолу, розщеплення глюкози – використовували біохімічні тест-системи фірми bioMerieux (Api Campy test).

Чутливість до антибіотиків визначали на щільному середовищі фірми bioMerieux подвійної концентрації, в яке під час виготовлення не додавали антимікробний склад. Визначалась резистентність штамів *H. pylori* до антибіотиків наступних груп: пеніциліни, макроліди, тетрацикліни, нітрофурані, нітроїмідазольні препарати. Антибіотики розводили в пробірках на стерильному фізіологічному розчині з таким розрахунком, щоб у кінцевих розведеннях була подвійна доза щодо тієї, яка повинна міститися в середовищі. Дослідження велися в 24-гніздових планшетах разового використання. У гнізда вносили по 1 мл розчину антибіотика відповідного розведення і 1 мл середовища подвійної концентрації. У результаті одержували середовища з вмістом антибіотиків 0,5, 1, 10, 30 мкг/мл. У контрольне гніздо антибіотиків не додавали. Після застигання на поверхню середовища наносили мікропіпеткою 0,05 мл суспензії культури, яка містила 100 000 клітин у 1 мл (за стандартом мутності). Планшети поміщали у фірмові пакети bioMerieux для досягнення сприятливого для росту культури мікроаерофільного середовища і культивували при 37°C протягом 48 год. При наявності росту в контрольному гнізді відмічали концентрації, при яких ріст *H. pylori* затримувався.

За загальноприйнятими критеріями оцінки чутливості, гальмування росту культури у всіх розведеннях або відсутність гальмування лише у розведенні 0,5 мкг/мл розцінювали як високу чутливість до антибіотика, гальмування у розведеннях 10-30 мкг/мл – помірну чутливість, лише у розведенні 30 мкг/мл – низьку чутливість. Наявність росту культури у усіх розведеннях розцінювали як повну (генетичну) резистентність до антибіотика.

Ефективність лікування (досягнення ерадикації *H. pylori*-інфекції та загоєння дуоденальних виразок) вивчалася шляхом ендоскопії через 4 тижня після закінчення лікування. *H. pylori*-статус після лікування визначався швидкою уреазною реакцією, за допомогою дихального тесту та методом культури *H. pylori*.

Результати дослідження.

Дослідження культури Нр на резистентність до антибактеріальних препаратів показало (табл. 1), що частка штамів, стійких (повна резистентність) до метронідазолу складала 75,0%, до фурамагу – 7,1%.

Таблиця 1

Резистентність штамів Нр до антибіотиків виділених у групи хворих перед лікуванням

Антибіотик	Резистентний	Слабо чутливий	Чутливий	Високо чутливий
амоксцилін	15,8%	15,8%	21,1%	47,4%
метронідазол	75,0%	18,8%	12,5%	0,0%
азитроміцин	11,1%	0,0%	22,2%	72,2%
кларитроміцин	11,8%	0,0%	5,9%	88,2%
рокситроміцин	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
тетрациклін	10,5%	47,4%	42,1%	0,0%
левофлоксацин	0,0%	8,3%	41,7%	50,0%
фурамаг	7,1%	17,9%	39,3%	35,7%

Звертає на себе увагу рівень резистентності до амоксициліну – 15,8%, що значно більше, ніж у світі. Низька чутливість до цих препаратів складала відповідно 18,8%, 17,9% та 15,8%. Необхідно відмітити достатньо високий рівень резистентності до тетрацикліну – разом частка резистентних та низькочутливих штамів складає близько 60%. В зв'язку з цим та з огляду на наявність даних літератури про ефективність потрійного режиму з препаратом нітрофуранового ряду було цікаво вивчити його клінічну ефективність.

Перед початком лікування 29 (96,7%) хворих мали больовий синдром, у 26 (86,7%) з них болі були «голодні/сезонні», а 3 (10,0%) – постійні. У 24 (80,0%) біль знімався антацидами та їжею, у 3 (10,0%) – спазмолітиками. Втрату апетиту відмічали 13 (43,3%) пацієнтів. На печію скаржились 22 (73,3%), на відрижку – 25 (83,3%) з обстежених хворих. Нудота була у 12 (40,0%) пацієнтів, блювота – у 9 (30,0%). Порушення моторики кишки відмічали 9 (30,0%) хворих: 8 (26,7%) страждали на метеоризм, 6 (20,0%) скаржились на закрепи, 3 (10,0%) – на діарею.

Лікування закінчили всі пацієнти. У 2 (6,7%) пацієнтів під час лікування з'явилась гіркота в роті, у однієї особи – діарея. В жодному з випадків потреби в припиненні лікування не було.

Хворі відмічали зникнення больового синдрому в середньому на 3-й день від початку лікування, а диспепсичного – на 5-й день.

Після закінчення тижневого курсу терапії у 3 (10,0%) пацієнтів були запори, у двох утримувалась відрижка, 4 (13,3%) пацієнти мали потребу у додатковому призначенні антисекреторних препаратів.

Ендоскопічна картина до та після лікування показана у таблиці 2.

Таблиця 2

Ендоскопічна характеристика патологічних змін СО верхніх відділів ШКТ, які виявлено, перед та після лікування

Локалізація змін		До лікування		Після лікування	
		п	%	п	%
Стравохід	Без патології	18	64,3	23	82,1
	Ерозивний езофагіт	3	10,7	-	-
	Гастроезофагеальний рефлюкс	8	28,6		
Шлунок	Без патології	4	14,3	14	50
Гастрит	Антральний	17	60,7	11	39,3
	Тотальний	4	14,3	-	-
Дуоденогастральний рефлюкс		12	42,8	8	28,6
Виразка шлунка		1	3,6	-	-
Ерозії шлунка		8	28,6	2	7,1
Цибулина ДПК	Виразка	17	60,7	-	-
	Ерозії	7	25	-	-
	Рубцева деформація	15	53,6	18	64,3
	Бульбіт	7	25,0	20	71,4

Як видно з таблиці, через 4 тижні після завершення курсу терапії у всіх пацієнтів загоїлись виразки та ерозії дванадцятипалої кишки. Загоєння виразок шлунку також відбулося у всіх хворих. У 2 хворих залишились ерозії шлунка. Кількість хворих з патологічними рефлюксами також зменшилась (гастроезофагеальний рефлюкс – у всіх пацієнтів, дуоденогастральний рефлюкс – у чотирьох).

Л. А. СИНЯКОВА, И. В. КОСОВА

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

РМАПО

Причинами неосложненных циститов у женщин являются анатомо-физиологические особенности строения женского организма (широкая и короткая уретра, близость естественных резервуаров инфекции), сексуальная активность, беременность и роды, постменопауза, несоблюдение гигиенических рекомендаций, переохлаждение.

Возбудители инфекции мочевых путей — нормальная микрофлора пациента, колонизирующая периуретральную область — *E. Coli*, *Staphylococcus epid.* (G. Kahlmeter, 2000 г.). Около 10% женщин страдает рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (2), что диктует необходимость четкой диагностики и выявления факторов риска их развития и рецидивирования.

Факторы рецидивирования обусловлены:

- анатомо-физиологическими особенностями женского организма (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции — анус, влагалище; аномалии развития — дистопия, гипермобильность уретры);
- способностью грам-отрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия, вследствие наличия фимбрий и ворсин;
- частыми сопутствующими гинекологическими заболеваниями- воспалительными процессами во влагалище, гормональными нарушениями (в том числе гипострогенемия), приводящими к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;
- генетической предрасположенностью;
- частотой половых актов (наличие ИППП) и характером применяемых контрацептивов.

В план обследования больных рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей должны входить (3):

- тщательно собранный анамнез;
- осмотр в «зеркала» для исключения анатомических изменений расположения наружного отверстия уретры;
- общий анализ мочи;
- посев мочи;
- осмотр гинекологом;
- обследование на наличие ИППП;
- цистоскопия с биопсией.

Среди нозокомиальных инфекций на первом месте по частоте возникновения стоят инфекции мочевых путей, примерно в 80% случаев они свя-

Каждый год в мире регистрируется 150 миллионов случаев инфекций мочевых путей (ИМП) у мужчин и женщин всех возрастов. Следует помнить, что процесс полной эрадикации бактерий из очага исключительно с помощью антибиотиков трудно достижим, особенно со слизистых, сообщающихся с внешней средой, и тем более, при наличии инородных тел.

заны с введением уретральных катетеров. Частота возникновения бактериурии после цистоскопии составляет от 2 до 21,2%, возбудители, как правило, грам-отрицательные микроорганизмы — в большинстве случаев *E. coli*. Особую опасность представляет применяемая слишком часто, без достаточных показаний, катетеризация мочевого пузыря (4). По данным Garribaldi R.A. (1982) и Krieger J.N. (1983), приблизительно у 30% больных с бактериурией возникают симптомы инфекции мочевых путей, а у 3% развивается вторичная бактериемия. У пациентов с постоянными уретральными катетерами частота бессимптомной бактериурии приближается к 100%.

Профилактика восходящей инфекции мочевых путей заключается в проведении своевременной этиотропной противовоспалительной терапии очагов хронической инфекции мочеполовых органов; ограничении трансуретральных инструментальных вмешательств и, прежде всего катетеризации мочевого пузыря, осуществлении адекватной общей и местной антимикробной профилактики перед трансуретральными вмешательствами в случае их необходимости (5).

Наиболее значимыми факторами риска развития нозокомиальных инфекций мочевых путей являются:

- применение инвазивных методов диагностики и лечения, заканчивающихся оставлением дренажей в органах мочевой системы, являющихся входными воротами инфекции;

Среди нозокомиальных инфекций на первом месте по частоте возникновения стоят инфекции мочевых путей, примерно в 80% случаев они связаны с введением уретральных катетеров. Частота возникновения бактериурии после цистоскопии составляет от 2 до 21,2%, возбудители, как правило, грам-отрицательные микроорганизмы — в большинстве случаев *E. coli*. Особую опасность представляет применяемая слишком часто, без достаточных показаний, катетеризация мочевого пузыря

Таблица 1. Причины развития бактериурии

Причина	Пиурия	Бактериурия
Другие заболевания	24	—
Строгое соблюдение гигиены	—	30
Инвазивные процедуры	9	9
Гонорея	7	1
Уретрит	9	1
Удаление мочевого катетера/катетеризация	1	—
Резистентность	—	11

Таблица 2. Антибиотикотерапия при рецидиве бактериурии

Лекарство	Пациенты	
	с бактериурией	без бактериурии
Иван	9	10
Словный контроль	55+10 (14-72)	54+13 (27-81)
Метформин/глицерин	39	11 (0)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	1	21
Строгое соблюдение гигиены	1	10
Гонорея	1	7
Уретрит	1	9
Резистентность к пенициллинам	—	11
Другие заболевания	—	1

Таблица 3. Частота рецидивов бактериурии после цистоскопии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Наличие инфекции в катетеризации	Пиурия после цистоскопии		Бактериурия после цистоскопии	
	+	-	+	-
Пиурия до цистоскопии (n=111 (100))	9	9	9	11
Нет пиурии до цистоскопии (70 пациентов)	1	61 (0)	1	69

Возникновение бактериурии коррелировало с наличием пиурии у пациентов перед цистоскопией. Если бактериурия или пиурия регистрируются перед цистоскопией, процедура должна проводиться после курса антимикробной терапии с обязательным контрольным исследованием мочи (6).

Основные методы профилактики развития нозокомиальных инфекций мочевых путей.

1. Строгое соблюдение показаний к применению инвазивных урологических вмешательств.

2. Обязательное применение антибактериальных препаратов перед инвазивным урологическим вмешательством, выбор препарата с учетом наиболее вероятного возбудителя и фармакокинетики препарата.

3. Своевременная и адекватная микробиологическая диагностика для определения уровня резистентности возбудителей в конкретном урологическом стационаре для планирования закупок антибактериальных препаратов и оптимизации антибактериальной терапии.

4. Использование закрытых дренажных систем в урологической клинике.

Антибиотикопрофилактика делится на первичную и вторичную.

Первичная антибактериальная профилактика — предотвращение продвижения инфекции из источника вне мочевых путей (инструмент, катетер, ирригационная жидкость, периуретральная флора). **Вторичная профилактика** — снижение риска инфицирования в пределах мочевых путей (очаги инфекции в простате, почке, уретре, мочевом пузыре, микробные пленки на камнях, катетерах).

Рекомендации по антимикробной профилактике рецидивирующих ИМП представлены в таблице 4.

В клинике урологии Российской медицинской академии последипломного образования на базе ГКБ им. С.П. Боткина с января 2007 г. по март 2007 г. 30 больным, женщинам в возрасте от 18 до 40 лет, обратившимся в клинику по поводу хроничес-

- высокая частота инфицирования органов мочевой системы госпитальными штаммами микроорганизмов, полирезистентными к антибактериальным препаратам;
- наличие иммунодефицита у пациентов, длительно страдающих хроническими воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы.

С октября 2001 по январь 2002г. в научно-исследовательском центре г. Анкара (Турция) проводилось проспективное клиническое исследование с целью установления частоты развития бактериурии, пиурии и бактериемии после цистоскопии у пациентов, не получавших антимикробные препараты до этой процедуры (6). Показания к проведению цистоскопии, характеристика пациентов и частота возникновения пиурии и бактериурии после цистоскопии представлены в таблицах 1,2, 3.

Частота развития бактериурии у пациентов после проведения процедуры составила 8%.

Таблица 4. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по антибиотикам профилактики рецидивов инфекций мочевых путей

Стандартный режим	Доза
Фурацилин	50 мг в день
Нитрофурантоин макрокристаллический	100 мг в день
Таймострине-сульфаметоксипит	40/200 мг в день
Фосфомицин-прокаммон	3 г/10 дней

Профилактика восходящей инфекции мочевых путей заключается в проведении своевременной этиотропной противовоспалительной терапии очагов хронической инфекции мочеполовых органов; ограничении трансуретральных инструментальных вмешательств и, прежде всего катетеризации мочевого пузыря, осуществлении адекватной общей и местной антимикробной профилактики перед трансуретральными вмешательствами в случае их необходимости.

кого рецидивирующего цистита, выполнена цистоскопия. У 25 больных (83,3%) хронический цистит развился на фоне ИППП; у 3 больных (10%) имел место постлучевой цистит, основное заболевание — рак шейки матки; у 2 пациенток (6,6%) имел место хронический цистит на фоне гипоэстрогенемии (постменопауза).

Показания к выполнению цистоскопии:

- наличие хронического рецидивирующего цистита более 2 лет;
- неэффективность консервативной терапии;
- наличие симптомов цистита (учащенное мочеиспускание, боли в уретре) при отсутствии лейкоцитурии и бактериурии в момент обращения; отсутствие возбудителей ИППП в соскобах из уретры и цервикального канала в контрольных анализах.

Практически все пациентки имели различные факторы риска развития и рецидивирования инфекций нижних мочевых путей: наличие ИППП в анамнезе (хламидии, уреаплазмы, вирус простого герпеса I и II типа, микстинфекция); вагинализация уретры; наличие хронического уретрита; сопутствующие воспалительные гинекологические заболевания. Вышеперечисленное диктовало необходимость проведения антибиотикопрофилактики перед выполнением цистоскопии. При выявлении лейкоцитурии больным проводился курс антибактери-

Возбудители инфекции мочевых путей — нормальная микрофлора пациента, колонизирующая периуретральную область — *E. Coli*, *Staphylococcus epid.* (G. Kahlmeter, 2000г.). Около 10% женщин страдает рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей, что диктует необходимость четкой диагностики и выявления факторов риска их развития и рецидивирования.

альной терапии с учетом результатов бактериологического исследования мочи и чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам с последующим проведением контрольных анализов, при этом

препаратом выбора явился Фурамаг, который назначался по 1 капсуле (50 мг) 3 раза в день 5 дней.

Таким образом, перед проведением цистоскопии у пациентов отсутствовала лейкоцитурия и бактериурия. Учитывая, что основным возбудителем цистита, выявленным у 59% больных, была *E.coli*, в качестве средства профилактики перед цистоскопией был выбран Фурамаг (8,9).

Фурамаг — калиевая соль фуразидина и магния карбонат основной в соотношении 1:1, быстро и хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, не оказывает действия на сапрофитную флору. Спектр действия — *E. coli*, *Staph, spp.*, *Enterococcus faecalis* (10). Для Фурамага характерен высокий профиль безопасности, токсичность в 8,3 раза ниже, чем у фурадонина. Фурамаг назначался по 1 капсуле (50 мг) за 1 час до цистоскопии.

При выполнении цистоскопии выявлены следующие изменения в мочевом пузыре:

- лейкоплакия мочевого пузыря в зоне мочепузырного треугольника 22 (73,5%);
- шеечный цистит — 1 (3,3%);
- признаки постлучевого цистита — 3(10%);
- псевдополипоз шейки мочевого пузыря — 2 (6,6%);
- буллезный цистит — 2 (6,6%).

Эффективность применения Фурамага оценивалась с учетом частоты развития воспалительных осложнений, лейкоцитурии после цистоскопии, побочных реакций. Ни в одном случае не было обострений хронического рецидивирующего цистита; отсутствовала лейкоцитурия после цистоскопии. Отмечена хорошая переносимость Фурамага (отсутствие побочных реакций).

Фурамаг является эффективным средством профилактики при проведении эндоскопических диагностических процедур (цистоскопия).

При выявлении лейкоцитурии, бактериурии перед цистоскопией показано проведение курса антибактериальной терапии, при этом одним из препаратов выбора является Фурамаг, учитывая высокую чувствительность к препарату основного возбудителя ИМП-*E. coli*.

Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей требуют комплексного подхода к диагностике — выявлению первопричины развития заболевания. Лечение должно быть этиологическим и патогенетическим, безусловно, необходима профилактика развития ИМП.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Этиологическое (антибактериальная терапия) и патогенетическое (коррекция анатомических нарушений, лечение ИППП, коррекция гормональных нарушений, посткоитальная профилактика, лечение воспалительных и дисбиотических гинекологических заболеваний, коррекция гигиенических и сексуальных факторов, коррекция иммунных нарушений, местное лечение, применение растительных диуретиков в качестве метода профилактики рецидивов инфекции мочевых путей и на этапе амбулаторного долечивания).

Рекомендации Европейской ассоциации урологов по антибактериальной терапии неосложненных инфекций нижних мочевых путей представлены в таблице 5.

Препаратами первой линии терапии неосложненных инфекций нижних мочевых путей, в случае исключения ИППП, являются такие препараты как фторхинолоны (норфлоксацин), фосфомицина трометамол, защищенные пенициллины, нитрофурантоин (Фурамаг).

Урогенитальные инфекции, анатомические изменения расположения наружного отверстия уретры, сопутствующие гинекологические заболевания являются наиболее значимыми этиологическими факторами риска развития неосложненных инфекций мочевых путей.

Больным с «вагинализацией» уретры и наличием уретро-гименальных спаек показано оперативное лечение в объеме транспозиции уретры, рассечения уретро-гименальных спаек.

При выявлении ИППП целесообразно назначение антибактериальной терапии с включением макролидов (джозамицин, рокситромицин, азитромицин); тетрациклинов (доксикалин), фторхинолонов (офлоксацин, левофлоксацин), а также лечение сопутствующих гинекологических заболеваний (дисбиотических и воспалительных процессов половых органов).

Диагноз	Наиболее частый возбудитель	Предпочтительная эмпирическая терапия (100%)	Альтернативная эмпирическая терапия (100%)
Нижний мочевой, неосложненный	E.coli Klebsiella Proteus Staphylococcus	Антибиотики	Тетрациклин сульфонимиды
		Фосфомицин трометамол	Нитрофурантоин
		Ампициллин	Фосфомицин трометамол
		Нитрофурантоин	Нитрофурантоин

- 1 Naber K.Q.//Curr. Opin. Urol. – 1999. – М-9. – Р. 57-64.
- 2 Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н., Каприн А.Д., Давидьянц А.А. //Урол. и нефрол. – 1997. – №6. – С.7-14.
- 3 Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии циститов и необструктивных пиелонефритов у женщин. Дисс.канд. мед. наук – М., 2005.
- 4 Мажбиц А.М. - Акушерско-гинекологическая урология с атласом. Ленинград. – 1936. – С.261-265.
- 5 Забиров К.И. Восходящая инфекция мочевых путей и почек у женщин: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 1997. – С. 32.
- 6 Turan H., Balci U., Sebnem Erding F. et al.//International Journal of Urology. – 2006,13,25.
- 7 European Association of Urology. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. – 2007. – Р. 122.
- 8 Раменская Г.В. // Инфекции и антимикробная терапия, 2004, том 6; 1, С. 34-35.
- 9 Авдошин В.П. // Эффективная фармакотерапия в урологии, – 2006. – № 2, С. 60.
- 10 Ю.Падейская Е.Н. // Инфекция и антимикробная терапия. – 2004, том 6; 1, С. 24-31.
- 11 European Association of Urology. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. – 2007. – Р. 118-119.

Д.Д. ИВАНОВ, С.В. КУШНИРЕНКО

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика МЗ Украины

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) до-вольно разнородная группа заболеваний, по рас-пространенности уступающих только острым ре-спираторным инфекциям, что определяет их не только медицинскую, но и социальную значимость. Еще одна, не менее сложная проблема связана с осложнениями ИМП, обусловленными врожден-ными аномалиями развития органов мочевыво-дящей системы у детей, а у взрослых — сахарным диабетом, гиперплазией предстательной железы, иммунодефицитными состояниями, катетеризаци-ей мочевого пузыря и пр. Они становятся причиной значительного увеличения расходов на лечение и служат резервуаром для антибиотикорезистентных штаммов внутрибольничных инфекций.

Несмотря на успехи современной медицины, проблема терапии этих заболеваний далека от раз-решения. Основу лечения ИМП составляют про-тивомикробные средства различных групп. Роль одной из таких групп, а именно: антибактериальных химиотерапевтических средств нитрофуранов и их современного представителя — препарата Фурамаг (OlainFarm, Латвия) — мы предлагаем обсудить в на-стоящей статье.

5-нитрофураны — классические синтетические химиотерапевтические средства с широким анти-микробным спектром действия. Противомикроб-ными свойствами обладают только соединения, содержащие нитрогруппу (NO₂) в положении 5-го фуранового цикла. Антимикробный спектр дей-ствия нитрофуранов включает микроорганизмы, вызывающие гнойно-воспалительные процессы и кишечные инфекции у человека. К ним относятся:

- 1) большая группа грамотрицательных бакте-рий — *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes* и др.;
- 2) грамположительные бактерии — *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (*S. pyogenes*, *E. faecalis*) и др.;
- 3) патогенные грибы;
- 4) некоторые представители протозоа.

Действие нитрофуранов на микробную клетку определяется рядом факторов. Препараты явля-ются акцепторами кислорода и нарушают процесс клеточного дыхания, ингибируют активность ряда дыхательных ферментов (пируватоксидазы, глю-татионредуктазы, альдегиддегидрогеназы). Ни-трофураны трансформируются внутри клеток, что

приводит к образованию метаболитов, обладающих цитотоксическим действием. Препараты подавля-ют биосинтез ДНК микроорганизмов и, в меньшей степени, РНК. Механизм действия нитрофуранов, в том числе и Фурамага, нельзя считать полностью расшифрованным, но он специфичен только для препаратов этой группы. Именно поэтому Фурамаг активен в отношении большинства штаммов бак-терий, устойчивых к антимикробным препаратам других классов.

Фурамаг — комплексное соединение фураги-на растворимого и магния карбоната основного в соотношении 1:1, которое по фармакологиче-ским свойствам принципиально отличается от фурагина. Благодаря наличию магния карбоната Фурамаг не расщепляется в кислой среде желуд-ка, что повышает его абсорбцию из пищева-рительного тракта (ПТ). Биодоступность Фурамага в 3 раза выше (90-95%) по сравнению с таковой фурагина в таблетках, что позволяет уменьшить среднюю терапевтическую дозу препарата и, сле-довательно, уменьшить количество побочных эф-фектов, характерных для других лекарственных форм нитрофуранов. Изучение сравнительной фармакокинетики нитрофуранов в группе здоро-вых добровольцев показало, что после однократ-ного перорального приема Фурамага и фурагина (в таблетках в дозе 100 мг на прием) Фурамаг обе-спечивает более высокую (почти в 3 раза выше) концентрацию фурагина в моче. Выведение пре-парата в основном осуществляется почками, глав-ным образом, за счет клубочковой фильтрации и частично канальцевой секреции. Также имеет место тубулярная реабсорбция препарата, завися-щая от рН мочи. Фурамаг метаболизируется в ор-ганизме в меньшей степени, нежели другие пред-ставители нитрофуранов, поэтому накапливается в значительных количествах. Это обеспечивает бактерицидное действие препарата в отношении основных возбудителей инфекций мочевыво-дящих путей. Фурамаг не изменяет рН мочи и в вы-соких концентрациях накапливается в почках (в отличие от других представителей нитрофуранов, существенного накопления которых в интерсти-ции почек не происходит).

Препарат не вызывает развития резистентности микроорганизмов. При снижении функции почек выведение Фурамага замедляется. Эксперименталь-

ные данные свидетельствуют о том, что этот препарат переносится значительно лучше, нежели нитрофурантоин и нитрофурацол. Для Фурамага характерна и наиболее высокая максимальная переносимая доза. Спектр применения препарата достаточно широк — инфекции мочевыводящей и дыхательной систем, инфекции кожи и мягких тканей, тяжелые инфицированные ожоги, гинекологические инфекции, холецистит, сепсис, профилактический прием при проведении цистоскопии и катетеризации мочевого пузыря.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 95 пациентов с инфекциями нижних мочевыводящих путей (ИНМП) и инфекциями верхних мочевыводящих путей (ИВМП). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Группы пациентов	ИНМП		ИВМП	
	неосложненные, n (%)	осложненные, n (%)	неосложненные, n (%)	осложненные, n (%)
1-я группа (Фурамаг)	18	10	7	10
2-я группа (контроль)	9	14	6	10

Критериями включения пациента в исследование и назначения лечения были: возраст (от 5 до 60 лет), ИНМП осложненные и неосложненные (хронический цистит в неактивной стадии), ИВМП осложненные и неосложненные (хронический пиелонефрит в неактивной стадии) без нарушения функции почек.

Не включались в исследование пациенты с наличием осложненной и неосложненной ИНМП и ИВМП в активной стадии и дети до 5 лет.

Группу контроля составили пациенты соответствующего возраста с аналогичными диагнозами, не получавшие профилактическую дозу уроантисептика.

Развитию осложненных ИВМП в 56,7% случаев предшествовали врожденные аномалии развития органов мочевой системы (пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) различной степени выраженности, гидронефротическая трансформация, поликистоз почек). У 84,4% исследуемых ИНМП протекали на фоне нейрогенных расстройств мочеиспускания (НРМ).

Пациентам 1-й и 2-й групп после окончания стационарного или амбулаторного этапа лечения активной стадии микробно-воспалительного процесса назначался Фурамаг в дозе 50-100 мг (2-я группа) или из расчета 2,5 мг/кг (1-я группа) ежедневно на ночь. Длительность применения препарата и сроки наблюдения после достижения ремиссии у пациентов с ИНМП составили 3 мес, а у больных с ИВМП — 6 мес.

Критериями эффективности применения Фурамага были: отсутствие бактериурии, лейкоцитурии, а также клинических проявлений ИМП во время лечения и после профилактического приема Фурамага — через 3 мес при ИНМП, и спустя 6 мес в случае ИВМП.

Пациентам с ИНМП, протекающих на фоне НРМ, одновременно с Фурамагом назначали дриптан или детрузитол в соответствующей возрастной дозировке длительностью до 3 мес, в ряде случаев в сочетании с инстилляциями мочевого пузыря растворами антисептиков.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием непараметрического критерия χ^2 и стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа. Уровень достоверности составил 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты профилактического лечения пациентов 1-й группы с ИНМП препаратом Фурамаг представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты лечения пациентов 1-й группы с ИНМП препаратом Фурамаг

Группа	Наличие рецидивов, n (%)	Сохранение ремиссии, n (%)	Общая эффективность, n (%)
1-я группа (Фурамаг)	4	24	88
Контрольная группа (без Фурамага)	11	13	59*
Всего	15	37	59*

Примечание: * — достоверность различий $p_{\chi^2} < 0,05$.

Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют о достоверном снижении частоты реинфекции у пациентов 1-й группы с ИНМП, получавших Фурамаг. Аналогичная закономерность прослеживалась в отношении показателя «сохранение ремиссии» после проведенного курса лечения — процентное соотношение предпочтительнее в группе, получавшей Фурамаг (85,7%).

В табл. 3 представлены результаты лечения пациентов 1-й группы с ИВМП.

Таблица 3

Результаты лечения пациентов 1-й группы с ИВМП препаратом Фурамаг

Группа	Наличие рецидивов, n (%)	Сохранение ремиссии, n (%)	Общая эффективность, n (%)
1-я группа (Фурамаг)	2	21	92
Контрольная группа (без Фурамага)	6	13	69*
Всего	8	34	80*

Примечание: * — достоверность различий $p_{\chi^2} < 0,05$.

Таким образом, частота реинфекции у пациентов с ИВМП, не получавших профилактическое лечение, в 4 раза превышала таковую у больных, принимавших Фурамаг.

Результаты лечения пациентов 2-й группы с ИНМП и ИВМП препаратом Фурамаг представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Результаты лечения пациентов 2-й группы с ИНМП препаратом Фурамаг

Группы	Начальная ремиссия	Содержание ремиссии	Общая эффективность (больных чел)
2-я группа (Фурамаг)	31	28	59
Контрольная группа (без Фурамага)	9	11	20
Всего	40	39	79

Примечание: * – достоверность различий $p_{\chi^2} < 0,05$.

Таблица 5

Результаты лечения пациентов 2-й группы с ИВМП препаратом Фурамаг

Группы	Начальная ремиссия	Содержание ремиссии	Общая эффективность (больных чел)
2-я группа (Фурамаг)	31	30	61
Контрольная группа (без Фурамага)	9	11	20
Всего	40	41	81

Примечание: * – достоверность различий $p_{\chi^2} < 0,05$.

В результате 3-месячного курса лечения препаратом Фурамаг пациентов 2-й группы с ИНМП у 90,9% случаев удалось достичь стойкой ремиссии (в контрольной группе этот показатель составил всего 55%).

Длительный 6-месячный профилактический курс применения препарата Фурамаг у пациентов 2-й группы с ИВМП способствовал снижению частоты обострений до 13,1%, в отличие от контрольной группы, где отсутствие противорецидивного лечения у 45% пациентов привело к появлению рецидива микробно-воспалительного процесса.

Серьезные побочные действия при длительном использовании Фурамага у пациентов с ИНМП и ИВМП зарегистрированы не были. У 2 больных наблюдали преходящую фотосенсибилизацию, у одного ребенка – мелкоточечную сыпь (суммарно – менее 4%).

Выводы

В ходе проведенного исследования продемонстрированы высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата Фурамаг в профилактике рецидивирующих ИМП.

Вышеизложенные данные дают все основания рекомендовать Фурамаг не только для лечения неосложненных ИМП, но и для профилактики рецидивов неосложненных и осложненных ИМП как у взрослых пациентов, так и у детей.

1. Иванов Д.Д., Корж М.О. Нефрология в практике семейного врача. – К.: Аврора плюс, 2006. – 272 с.
2. Иванов Д.Д., Кушніренко С.В., Мехатішвілі Н.П., Резник Т.К. Інфекції сечових шляхів і нирок у дітей та дорослих. Методичні рекомендації. – К.–Дн., 2006. – 19 с.
3. Колесник М.О., Степанова Н.М. Діагностика та лікування інфекцій сечової системи з позицій доказової медицини // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2006. – № 2. – С. 45.50.
4. Падейская Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – № 6 (1). – С. 24.31.
5. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з пієлонефритом; протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю. Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.05.
6. Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов фурамаг и фурагин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – № 6 (1). – С. 34.35.
7. Смирнов А.В., Каюков И.Г. Место нитрофуранов в современной терапии инфекций мочевых путей // Нефрология. – 2006. – № 4. – С.103.113.
8. Яковлев С.В., Логвинов Л.А., Клочков И.А. и др. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата Фурамаг у пациентов с острым циститом // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – № 7 (4). – С.120.126.
9. Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future // Eur. Urol. – 2006. – Vol. 2. – P. 235.244.
10. Nicolle L.E. Asymptomatic bacteriuria review and discussion of the IDSA guidelines // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2006. – Suppl. 28. – P. 42.48.

ШАТОХИНА О.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ФУРАГИНОМ И ФУРАМАГОМ ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

ФГУ «Московский НИИ Педиатрии и Детской Хирургии Росздрава»

Инфекции мочевой системы в детской популяции широко распространены. Распространенность пиелонефрита у детей в России составляет 18:1000 детского населения [1]. По данным мировой литературы около 35% детей после дебюта инфекции мочевой системы (ИМС) имеют один или более рецидивов заболевания. Как правило, рецидивы ИМС возникают у детей, имеющих аномалии органов мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) или тяжелую нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря (НДМП) [2]. По данным Молчановой Е.А. и соавторов (2004) 43 % от общего числа детей, имеющих хроническую почечную недостаточность, являются больными с обструктивными уропатиями и 6 % пациентов с пиелонефритом/интерстициальным нефритом [3]. В структуре заболеваний у взрослых пациентов, получающих хронический гемодиализ, 70% — это больные с врожденными аномалиями органов мочевой системы, осложненными ИМС. Поэтому дети с нарушением уродинамики, осложненным ИМС имеют серьезный витальный прогноз и требуют проведения оптимально эффективной противорецидивной терапии.

В настоящее время не существует единых схем и протоколов противорецидивной терапии при хронических рецидивирующих пиелонефритах и циститах у детей. Не проводилось мультицентровых рандомизированных сравнительных исследований эффективности различных методик проведения противорецидивной терапии при ИМС.

Одним из часто используемых протоколов является схема Ею (1986), согласно которой противорецидивная терапия проводится пациентам, имеющим 3 и более эпизода ИМС в течение года. Безусловными показаниями к проведению противорецидивной терапии являются: часто рецидивирующая ИМС (более 4 раз в течение 1 года), ПМР, аномалии органов мочевой системы и тяжелая НДМП, осложненная ИМС [4,5]. Длительность терапии определяется интервалом между 2-ым и 3-им эпизодами или между двумя последними эпизодами ИМС. При длительности ремиссии менее 3 недель, профилактическая терапия проводится в течение года. Если период ремиссии составлял от 3 недель до 3 месяцев, противорецидивная терапия рекомендована в течение 6 месяцев. При

ремиссии более 3 месяцев противорецидивная терапия не проводится. Однако, при ПМР, осложненном ИМС, противорецидивное лечение, по мнению автора, может проводиться годами.

К основным лекарственным средствам, применяемым для профилактики рецидивов ИМС, относят производные 5-нитрофурана, производные оксихинолина, амоксициллин и ко-тримоксазол [4-8]. На территории Российской Федерации наиболее часто применяют производные 5-нитрофурана (фурадонин или нитрофурантоин, и фуразидин в виде фурагина или фурамага), что возможно связано с особенностями антимикробной активности указанных препаратов и возникающей к ним резистентности микроорганизмов.

Нитрофурантоин (фурадонин) чаще применяется у взрослых, чем у детей и больше популярен в странах восточной Европы [9,10]. Он наиболее активен в кислой среде (его активность можно увеличить, подкисляя мочу больного). Концентрация в плазме крови не превышает 2,3 мкг/мл, обеспечивая широкий терапевтический индекс [11]. Это — макрокристаллическая форма, поэтому достаточно медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), как правило, не вызывает диспепсических расстройств.

Фурагина калиевая соль (фуразидин) хорошо всасывается в ЖКТ, однако в желудке некоторое количество препарата может вступать в реакцию с соляной кислотой, образуя фурагин основной, что в свою очередь снижает биодоступность и приводит к плохой переносимости со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, срыгивания). Всасывание фурагина зависит от приема пищи: до еды максимальная концентрация в моче создается через 6 часов, после еды — через 2 часа [11]. Фурагин создает концентрации в моче более чем достаточные для оказания антимикробного эффекта.

Фурамаг — это комбинация калиевой соли фурагина с магния карбонатом (магния карбонат основной) в соотношении 1:1, разработанная в Институте органического синтеза АН Латвии. Магния карбонат основной препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин и обеспечивает в тонкой кишке более полное вса-

сывание препарата в виде хорошо растворимой калиевой соли, что обеспечивает в 2,5 раза большую биодоступность, чем у фурагина [12]. Поэтому концентрации в моче после приема фурамага в среднем в 3 раза превышают концентрации после приема фурагина. При применении фурамага перорально калиевая соль фурагина быстро всасывается, главным образом в дистальном сегменте тонкой кишки, выводится почками путем канальцевой секреции и клубочковой фильтрации [11]. В моче достигаются высокие концентрации калиевой соли фурагина, превышающие бактериостатические более чем в 50 раз. Максимальная концентрация калиевой соли фурагина в моче определяется через 3-4 ч после приема препарата внутрь и поддерживается на достаточно высоком уровне до 6 часов. При применении фурамага в крови достигаются более высокие концентрации нитрофурана, чем при применении других препаратов этой группы [12].

При изучении динамики концентрации фурагина в плазме крови и в моче (рис. 1, 2) после однократного приема внутрь фурамага (капсулы калиевой соли фурагина с магнием карбонатом основным) и фурагина в таблетках у 18 здоровых испытуемых (9 мужчин и 9 женщин) установлено, что фурамаг обеспечивает значительно более высо-

кие концентрации фурагина в моче по сравнению с уровнем препарата после приема обычных таблеток фурагина, более длительное пребывание фурагина в плазме крови, поддержание концентрации в крови в среднем на уровне $1,39 \pm 0,06$ мкг/мл в течение 2-6 ч после приема препарата и очень высокие концентрации в моче уже после однократной дозы [13].

Сравнительная характеристика токсичности фурагина и фурамага (по данным Института органического синтеза АН Латвии) в остром опыте на мышах указывает на меньшую токсичность последнего (табл. 1) [14]. При введении фурагина и фурамага крысам внутрижелудочно в суточных дозах в 10 раз выше суточной дозы для человека в течение 2 недель не наблюдали гибели, отклонений в поведении и общем состоянии животных, каких-либо изменений морфологических и биохимических показателей крови (ЦХЛС-ВНИХФИ, Москва). При патоморфологическом исследовании отмечены явления очаговой нефропатии, чаще у крыс, получавших фурагин. В других органах морфологических изменений не отмечено [15].

Таблица 1

Сравнительная таблица токсичности нитрофуранов

Препарат	LD50
Фурамаг	1400 мг/кг
Фурагин	400 мг/кг
Фурадонин	166,7 мг/кг

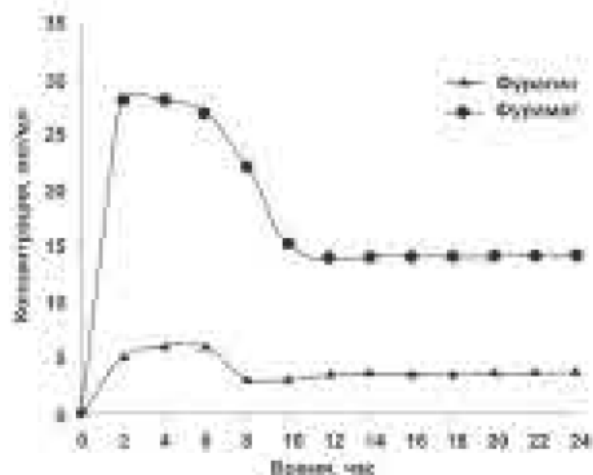


Рис. 1. Концентрация фурагина и фурамага в моче после однократного приема 100 мг препарата

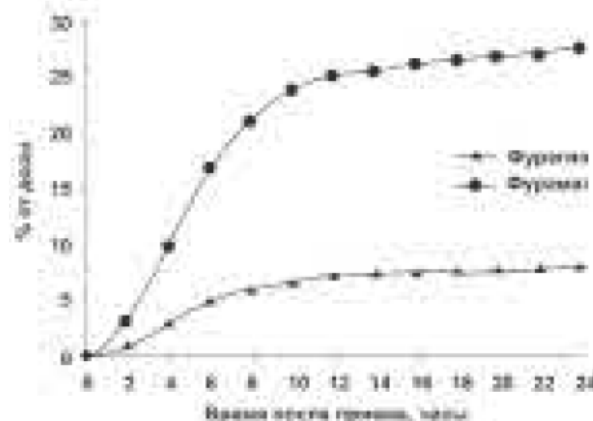


Рис. 2. Экскреция фурагина и фурамага с мочой после однократного приема 100 мг препарата

Эффективность новой оптимизированной лекарственной формы нитрофурана – фурамага была показана в ряде клинических исследований при лечении острых и хронических форм ИМС у взрослых и детей [16-18].

Цель настоящего исследования – определить сравнительную эффективность противорецидивной терапии фурагином и фурамагом у детей с инфекцией мочевой системы.

Пациенты и методы:

Под наблюдением находились 37 детей с ИМС (7 из них после хирургической коррекции аномалий органов мочевой системы, ПМР):

- Вторичный обструктивный пиелонефрит (n=26) у детей с:
 - аномалиями ОМС (n=10)
 - ПМР 1-2 степени (n=13)
 - ПМР 3 степени (n=1) + гидронефрозом (n=2)
- Калькулезный пиелонефрит (n=4)
- Цистит на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (n=7)

В исследование включались дети, имеющие 3 и более эпизодов ИМС в течение 6 месяцев. До включения в исследование детям проводилась следующая терапия:

- антибиотикотерапия 7-10 дней – 100%
- уросептическая терапия 14-28 дней – 73,8%

Профилактика рецидивов ИМС:

- уросептическими препаратами 14-28 дней – 13%
- фитотерапией – 68%
- не проводилась – 19%.

Всем детям проводилось исследование клинического анализа мочи (или по Нечипоренко) и крови, посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, УЗИ почек и мочевого пузыря, биохимического анализа мочи и крови, анализа мочи по Зимницкому. Всем пациентам были проведены экскреторная урография и микционная цистография. Реносцинтиграфия, цистоскопия, уродинамическое обследование проводились по показаниям. Все дети были проконсультированы урологом и на момент исследования не нуждались в хирургических методах лечения.

Пациенты слепым методом были разделены на две группы достоверно не отличающиеся по полу, возрасту, характеру нарушения уродинамики, нозологии (табл. 2), микробному спектру бактериурии (рис. 3, 4). В первой группе 18 детей в качестве противорецидивной терапии в течение 6 месяцев получали фурамаг 1,5 мг/кг однократно на ночь. Во второй группе 19 детей принимали фурагин в течение 6 месяцев 1,5 мг/кг однократно на ночь.

Таблица 2

Характеристика групп детей по возрасту, полу и нозологии

	Фурамаг 1-1,5 мг/кг/24 ч (n=18)	Фурагин 1-1,5 мг/кг/24 ч (n=19)
Пол (мальчики: девочки)	1 : 3,5	1 : 3,75
Средний возраст (в годах)	3,3	3,9
Пиелонефрит	13	13
Аномалии ОМС	5	5
ПМР 1-2	6	7
ПМР 3	1	0
Гидронефроз	1	1
Калькулезный пиелонефрит	3	1
Цистит	2	5

Результаты и обсуждение:

Динамическое наблюдение за детьми велось в течение 9 месяцев с момента развития последнего рецидива. Подавляющее большинство детей не имели при развитии рецидива ИМС гипертермии (98%), положительного симптома Пастернацкого (98,6%). У 6 из 7 детей, страдающих циститом, одним из первых признаков обострения являлась поллакиурия. У всех детей в период обострения отмечались жалобы на плохое самочувствие без каких-либо конкретных симптомов, слабость. У детей дошкольного, дошкольного и школьного возраста отмечалась повышенная утомляемость, раздражительность.



Рисунок 3. Характер бактериурии до лечения у детей, получавших терапию фурамагом



Рисунок 4. Характер бактериурии до лечения у детей, получавших терапию фурагином

У всех пациентов в период обострения отмечалась массивная лейкоцитурия (до сплошь в поле зрения в общем анализе мочи), следовая или микропротеинурия, у трети детей – микрогематурия (5-30 в поле зрения в общем анализе мочи).

При включении в исследование всем пациентам назначалась терапия настоящего рецидива ИМС в следующем объеме: антибиотикотерапия – 14 дней, уросептическая терапия – 28 дней, противорецидивная терапия – 6 месяцев. Клинико-лабораторная ремиссия была констатирована при достижении нормализации анализов мочи и исчезновении бактериурии.

На фоне проводимой противорецидивной терапии трое детей получающих фурамаг имели обострение ИМС (1 ребенок с пиелонефритом на фоне обструкции прилоханочных отделов обоих мочеточников, 1 ребенок с калькулезным пиелонефритом, 1 ребенок с хроническим циститом и НДМП) (табл. 3). В группе детей, получающих фурагин, рецидив заболевания на фоне терапии развился у 4 детей (2 ребенка с пиелонефритом на фоне ПМР 1-2 степени, 1 ребенка с хроническим циститом и НДМП, 1 ребенка с пиелонефритом на фоне прооперированного правостороннего гидронефроза) (табл. 3). В обеих группах провоцирующим фактором к развитию рецидива ИМС являлись ОРВИ, переохлаждение, прорезывание зубов у детей раннего возраста.

Стоит отметить, что до проведения противорецидивной терапии межрецидивный период у наблюдаемых детей в обеих группах в среднем составлял 42,1 дня (минимальный – 4 дня, максимальный – 89 дней). На фоне терапии межрецидивный период у рецидивировавших детей значительно удлинился (минимальный – 28 дня, максимальный – 96 дней). Большинство детей, получавших терапию, развивали рецидив в конце первого, начале второго месяца наблюдения (4 из 7), 3 ребенка имели обострение после 3-х месяцев наблюдения.

Таблица 3

Характер заболевания у детей с рецидивами ИМС в группах на фоне противорецидивной терапии

Заболевание	Фурамаг (n=18)	Фурагин (n=19)
Пиелонефрит	1	3
Аномалии ОМС	1	-
ПМР 1-2	-	2
Гидронефроз	-	1
Калькулезный пиелонефрит	1	-
Цистит	1	1
Всего	3/18	4/19

По окончании противорецидивной терапии, проводившейся в течение 6 месяцев, в группе детей, получавших фурамаг, из оставшихся 15 пациентов еще 2 ребенка имели обострение ИМС. В группе детей, получающих фурагин, 3 ребенка из 15 развили рецидив ИМС.

В общем, за 9 месяцев наблюдения (6 месяцев на противорецидивной терапии и 3 месяца после нее) из 37 детей 12 развили рецидив ИМС. В группе детей получавших фурамаг 5 из 18 имели рецидивы ИМС, в группе детей, получавших фурагин, 7 из 19 детей (рис. 5). Из 12 рецидивировавших детей 4 ребенка наблюдались с хроническим циститом и НДМП, 2 ребенка с пиелонефритом на фоне прооперированного гидронефроза, 2 ребенка с пиелонефритом на фоне ПМР 1-2 степени, 1 ребенок с пиелонефритом на фоне ПМР 3 степени, 3 ребенка с пиелонефритом на фоне аномалий органов мочевой системы).

Количество рецидивов на одного ребенка до начала исследования составляло в среднем 3,2 в течение 6 месяцев (рис. 6). На фоне противорецидивной терапии фурамагом и фурагином значительно снизилось количество рецидивов и составило 0,1 и 0,21 соответственно в течение 6 месяцев. После окончания терапии фурамагом и фурагином на одного ребенка приходилось 0,08 и 0,2 рецидивов соответственно.

При лечении указанными препаратами отмечались следующие нежелательные явления:

- На фоне терапии фурагином у одного ребенка выявлялась аллергическая реакция в виде крапивницы (с подобным проявлением при использовании нитрофураном мы встречаемся крайне редко). Ребенок был исключен из исследования.
- Диспепсические расстройства в виде тошноты у 2 детей и рвоты у 1 ребенка при приеме фурагина. При замене препарата на фурамаг жалобы прекратились.
- У одного ребенка на фоне фурамага отмечалась рвота в связи с горьким вкусом препарата. Фурамаг был заменен на фурагин.

В целом терапия нитрофурановыми препаратами имела хорошую переносимость у всех 37 пациен-

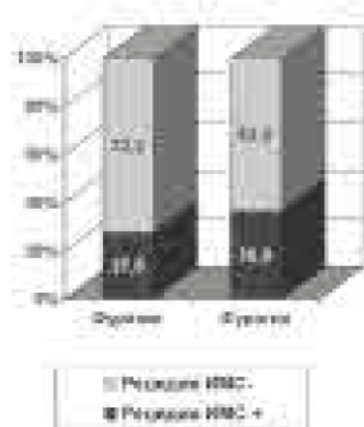


Рисунок 5. Частота рецидивов в группах за весь период наблюдения (9 месяцев)



Рисунок 6. Среднее количество рецидивов в группах до начала и в моменты исследования

тов, получавших длительную противорецидивную терапию.

Ни у одного ребенка не отмечено повышения уробилина в моче, свидетельствующего о гепатотоксическом эффекте терапии.

Выводы:

На фоне противорецидивной терапии фурамагом и фурагином отмечено достоверное снижение количества рецидивов ИМС, увеличение длительности межрецидивных периодов.

Установлено, что при использовании фурамага отмечается тенденция к более низкой частоте рецидивов ИМС по сравнению с группой детей получавших фурагин. Однако, для выявления достоверных различий необходимо сравнительное изучение эффективности фурагина и фурамага в больших группах больных детей.

Нежелательные явления проявлялись преимущественно в виде желудочно-кишечных расстройств, чаще при использовании фурагина, чем фурамага.

Целесообразно продолжить сравнительное изучение эффективности различных лекарственных средств для противорецидивной терапии при ИМС с учетом возраста ребенка и характера obstructивных уропатий.

1. Вельтишев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатологические факторы развития нефропатий). Лекция. М., 1996., 61 с.
2. Adam L. Cohen, Frederick P. Rivara. MPH et al Compliance With Guidelines for the Medical Care of First Urinary Tract Infections in Infants: A Population-Based Study. *Pediatrics*. Vol. 115 No 6 June 2005, pp. 1474-1478.
3. Молчанова Е.А., Валов А.Л., Кабак М.М. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. *Нефрология и диализ*, 2004, т. 5, №1, С. 64-68.
4. Аничкова И.В., Кошелева Л.Н., Савенкова Н.Д. Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы. В кн. Папаяна А.В., Савенковой Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. С-Пб; СОТИС, 1997, С. 450-501.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др. Рациональный выбор антимикробной терапии при инфекции мочевой системы у детей. Руководство для врачей. М., 2000.
6. Kalpana G. Thomas M.H., Walter E.S. Increasing Antimicrobial Resistance and the Management of Uncomplicated Community Acquired Urinary Tract Infections. *Annals*. 2001, 135: 41-50.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей. *Клин, микробиол. и антимикроб, химиотер.* 2002; 4 (4): 337-46.
8. Jordan U., Hansson S. Urinary Tract Infections In Children. Renal Unit Department of Pediatric Goteburg, Sweden. 1992. P.4.
9. Stein G.E. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7 day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin. Ther.* 1999, 21: 1864-1872.
10. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin. Infect. Dis.* 1999. 29: 745-788.
11. Падейская Н.Е. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики. *Инфекции и антимикроб, тер.*, 2004, 06/№ 1 (http://www.consilium-medicum.com/infektion/04_01/24.shtml).
12. Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препарата Фурамаг и Фурагин. *Инфекции и антимикроб, тер.*, 2004, 06/№ 1 (http://www.consilium-medicum.com/infektion/04_01/34.shtml).
13. Отчет о результатах клинического изучения фурагина растворимого в капсулах в качестве антибактериального химиотерапевтического препарата. Кафедра факультетской хирургии Рижского медицинского института., 1982: 9 с. (материалы фирмы «ОлайнФарм»).
14. Шарова С.А., Соколова А.С., Чичерина Л.А. и др. Отчет об изучении общетоксических свойств препарата фурамаг, ЦХЛС-ВНИХФИ, М., 2002; 23 с. (материалы фирмы «ОлайнФарм»).
15. Страздиньш В. Опыт применения производных нитрофурана в детской нефрологии. *Doctus*, 2004, № 6, с. 28-29.
16. Богдасарова И.В., Сулова Г.Д., Рыкова А.А. и др. Применение препарата «Фурамаг» в комплексном лечении пиелонефрита у детей. *Педиатрия, акушерство и гинекология*. 2003; № 2, с. 56-58.
17. Пасечников СП., Митченко М.В. Применение Фурамага при лечении острого пиелонефрита. *Урология (Киев)*. 2002, № 4, с. 16-20.
18. Отчет о клиническом испытании фурагина растворимого для приема внутрь при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов. Клиника урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Л., 1982; 9 с. (материалы фирмы «ОлайнФарм»).

Д.Д. ІВАНОВ, С.В. КУШНІРЕНКО

ПРОТИРЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Резюме. Профилактическое лечение инфекций мочевых путей позволяет уменьшить риск рецидива заболевания. В работе представлен опыт авторов по применению Фурамага в детской дозировке 25 мг для снижения частоты рецидивирования пиелонефрита и хронического цистита у 64 детей. Показана высокая клиническая и бактериологическая эффективность, а также безопасность применения Фурамага в течение 3-6 месяцев для предупреждения рецидивов инфекций мочевой системы.

Ключевые слова: инфекции мочевой системы, пиелонефрит, цистит, Фурамаг, противорецидивная терапия.

Summary. Antibiotics is successfully used for preventing recurrent urinary tract infection in children. Investigators presented their own experience of preventive therapy with Furamag 0,025 in 64 children with pyelonephritis and cystitis. Clinical and microbiological efficacy and safety were demonstrated in prevention of urinary tract infection with this medicine in 3-6 months regime.

Keywords: urinary tract infection, pyelonephritis, cystitis, Furamag, preventive therapy.

У разі ефективного лікування та сприятливого результату епізоду піелонефриту (ПН) настає елімінація збудника з органів сечової системи і спостерігається інволюція клінічної симптоматики захворювання [1]. Лікування ПН є успішним у 70-90% хворих, у решти пацієнтів антибактеріальна терапія не сприяє повній елімінації збудника, а закінчується персистенцією його в нирках і сечових шляхах з мінімальними клініко-лабораторними проявами. Персистенція збудників небезпечна не тільки через можливість рецидиву захворювання, але й через ризик субклінічного розвитку нефросклерозу та хронічної ниркової недостатності [13]. Слід підкреслити, що навіть за повної санації органів сечової системи дитина не застрахована від повторних випадків ренальної інфекції. Групу ризику, в першу чергу, складають дівчатка із запальними захворюваннями зовнішніх статевих органів, а також пацієнти із різними порушеннями уродинаміки. Аналогічна ситуація спостерігається у дітей із циститами. Тому відносно таких пацієнтів застосовується довготермінова антибактеріальна терапія, здатна запобігти рецидиву інфекції [5, 10].

Найчастіше для профілактичної протицидивної терапії ПН і циститу у дітей до недавнього часу використовували ко-тримоксазол/триметоприм, нітрофурантоїн і фурагін [14]. Однак ці препарати мають певні побічні ефекти і, нерідко, самі сприяють розвитку бактеріальної резистентності. Серед фітопрепаратів доведено неефективність журавлини у дітей [9, 11], продовжується вивчення канефрону Н. Дослідження, в яких здійснювалося порівняння ефективності протицидивної терапії у дітей, нечисленні. Так, D. Savage та співавт. [8] використовували нітрофурантоїн (4 мг/кг) протягом 10 тижнів після 2-тижневого курсу антибактеріальної терапії. J. Smellie та співавт [8]. застосовували нітрофурантоїн (1-2 мг/кг) протягом 6-12 місяців. Порівняння показало, що протицидивне лікуван-

ня зменшило ризик рецидиву ПН з 95% на фоні плацебо до 30-41% на фоні лікування нітрофурантоїном за відсутності побічних ефектів, але менший ефект відмічався за наявності міхурно-сечовідного рефлюксу (МСР), коли ефективність терапії становила 53%. L. Brendstrup та співавт. [8] було вивчено порівняльну ефективність нітрофурантоїну (1-1,5 мг/кг) і триметоприму (2-3 мг/кг) протягом 6 місяців у 130 дітей з ПН. Показано більш високу ефективність нітрофурантоїну для запобігання рецидиву інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) протягом 6-12 місяців. Кохранівський огляд (2007) [12] робить дещо інший висновок, а саме: триметоприм/сульфаметоксазол і нітрофурантоїн зменшують імовірність рецидивів, але перший – більш ефективний, хоча і частіше викликає побічні ефекти.

Також вивчено ефективність протицидивного лікування нітрофурантоїном у дітей із хронічним циститом на фоні нейрогенної дисфункції сечового міхура у дітей. Хоча частота рецидивів на фоні терапії нітрофурантоїном знизилась на 50%, відбувалася зміна *E. coli* на резистентні штами *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*. За даними A. Urisarry та співавт. [8] на підставі рандомізованих досліджень встановлено необхідність тривалої протицидивної терапії (мінімум протягом 1 року) тільки дітям з наявністю МСР і частими рецидивами захворювання низькими дозами уроантисептиків, що дозволяє знизити рівень кількості рецидивів ПН і зменшити склерозування ниркової паренхіми. Крім того, слід враховувати, що профілактичне застосування антибіотиків може сприяти селекції стійких штамів мікроорганізмів. Тому на даний момент питання ефективності тривалої протицидивної терапії залишається відкритим, оскільки необхідні докази, щоб підтримати велике розповсюдження протицидивного використання антибактеріальних препаратів.

В новій редакції протоколів лікування ІСС у дітей (наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008) [3]

для профілактичної протирецидивної терапії препаратами вибору названо Фурамаг, сульфаметоксазол/триметоприм, фурагін, фурадонін або фітопрепарат канефрон Н. Визначено режим застосування цих лікарських засобів – одноразово 1/3-1/4 добової дози на ніч тривалістю до 2 років (одним препаратом 3-6 місяців). Першим у вказаному списку зазначається Фурамаг.

Фурамаг – комплексне поєднання фурагіну розчинного і магнію карбонату основного у співвідношенні 1:1. Магнію карбонат основний запобігає перетворенню калієвої солі фурагіну в кислому середовищі шлунка у фурагін і забезпечує більш повне всмоктування препарату у тонкій кишці. Це підвищує біодоступність Фурамагу в 2,5-3 рази порівняно з біодоступністю фурагіну і, відповідно, зменшує кількість побічних дій. Максимальна концентрація Фурамагу в сечі визначається через 3-4 години після вживання препарату всередину. Виведення препарату в основному здійснюється нирками, основним чином, за рахунок клубочкової фільтрації та частково каналцевої секреції. Концентрація Фурамагу, що значно перевищує мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК), утворюється тільки в сечі й вмісті кишечника. Це забезпечує бактерицидну дію препарату щодо основних збудників інфекцій сечовивідних шляхів. Слід зауважити, що внаслідок швидкого виведення із сечею не відбувається суттєвого накопичення препарату в інтерстиції нирок.

Результати клінічних та експериментальних досліджень дали підстави стверджувати, що Фурамаг малотоксичний і переноситься значно краще, ніж фурагін і нітрофурантоїн [2, 4, 6, 7].

Накопичуючи самостійний досвід використання Фурамагу у профілактичній терапії, у 2006-2007 роках нами було проведено клінічні дослідження, що підтвердили високу ефективність препарату. З 2008 року зареєстровано нове дозування Фурамагу – 25 мг – зручне як для лікування циститу у дітей, так і для призначення у вигляді профілактичного лікування. В зв'язку з цим було сплановано нижченаведене дослідження.

Метою дослідження було вивчення ефективності й безпеки препарату Фурамаг у капсулах по 25 мг («АТ Олайнфарм», Латвія) у профілактичному протирецидивному лікуванні ІСС.

Матеріали та методи

Дослідження здійснювалися на базі нефрологічного відділення КМ ДКЛ № 1. До групи дослідження увійшли пацієнти з гострим неускладненим пієлонефритом в неактивній стадії (20 пацієнтів), гострим ускладненим пієлонефритом в неактивній стадії (18 пацієнтів), хронічним циститом в стадії ремісії (26 пацієнтів). Вік обстежуваних пацієнтів склав від 1 до 7 років ($2,5 \pm 0,4$ року). Розвитку гострого ускладненого пієлонефриту в 77,8% випадків передували природжені аномалії розвитку органів сечової системи (міхурово-сечовивідні рефлюкси I–III

ступеня, обструктивний мегауретерогідронефроз). Хронічний цистит на фоні нейрогенних розладів сечовипускання (гіперактивного сечового міхура) був у 88,5% хворих.

Для профілактичного лікування призначали 1/3-1/4 добової дози Фурамагу – 25 мг (1-2 мг/кг) одноразово на ніч одразу після закінчення курсу антибактеріальної терапії протягом 1 місяця у разі гострого неускладненого пієлонефриту, 6 місяців – гострого ускладненого пієлонефриту і 3 місяці – хронічного циститу.

Вибір Фурамагу у якості протирецидивного лікування був зумовлений: 1) широким спектром активності щодо грамнегативних і грампозитивних бактерій, в тому числі стійких до інших антибактеріальних препаратів; 2) сприятливими фармакокінетичними властивостями, які дають можливість застосовувати Фурамаг один раз на ніч, тобто можливість лікування хворих і за амбулаторних умов; 3) добрим профілем безпеки.

Контроль за динамікою лікування здійснювали на підставі суб'єктивних критеріїв (скарг хворих), за результатами загального аналізу сечі й аналізу за Нечипоренком (чергуючи 1 раз на тиждень 1-й місяць і 1 раз в 2 тижні – 5 місяців у разі гострого неускладненого й ускладненого пієлонефриту, 1 раз на 2 тижні за хронічного циститу протягом 6 місяців), результатами бактеріологічного посіву сечі (1 раз на місяць – у разі гострого ускладненого пієлонефриту, 1 раз на 2 тижні – хронічного циститу). Тривалість спостереження за пацієнтами склала 6 місяців.

Критеріями ефективності застосування Фурамагу були: відсутність бактеріурії, лейкоцитурії, а також клінічних проявів ІСС на фоні та після профілактичного лікування Фурамагом.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали з використанням непараметричного критерію χ^2 з використанням стандартних пакетів програм прикладного статистичного аналізу. Рівень достовірності приймали рівним 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

Оцінку терапевтичної ефективності лікування Фурамагом здійснювали за такою шкалою: 1 бал – низька ефективність – наявність рецидиву захворювання на фоні лікування Фурамагом або після його відміни; 2 бали – помірна ефективність – поява безсимптомної бактеріурії на фоні лікування Фурамагом або після його відміни; 3 бали – висока ефективність – відсутність рецидиву захворювання і безсимптомної бактеріурії на фоні лікування Фурамагом або після його відміни.

Отримані результати дослідження (табл. 1) свідчать про високу ефективність препарату Фурамаг у протирецидивному лікуванні гострого неускладненого ПН. Застосування Фурамагу запобігло розвитку рецидиву і безсимптомної бактеріурії не тільки у перший місяць після закінчення стаціонарного етапу лікування в усіх пацієнтів (n=20), а також у наступні 5 місяців після відміни препарату.

Таблиця 1
Оцінка терапевтичної ефективності лікування пацієнтів

Шкала оцінки ефективності	ПН неускладнений (n=20)	ПН ускладнений (n=18)	Хронічний цистит (n=26)
1 бал	-	2	3
2 бали	-	2	4
3 бали	20	14*	19
Всього	20	18	26

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з неускладненим ПН

Позитивну динаміку відмічено також у групі пацієнтів з гострим ускладненим ПН. У 77,8% пацієнтів на фоні вживання Фурамагу та після його відміни зберігалася клініко-лабораторна ремісія. У 2 (11,1%) пацієнтів маніфестував ПН на 6-му місяці застосування Фурамагу і у 2 (11,1%) – відмічалася безсимптомна бактеріурія, що вимагало призначення відповідного лікування на підставі результатів лабораторних досліджень.

Тримісячний курс Фурамагу у пацієнтів з хронічним циститом викликав стійку ремісію тривалістю 6 місяців (3 місяці вживання Фурамагу + 3 місяці після відміни препарату) у 73,1% пацієнтів, появу безсимптомної бактеріурії – у 15,4% пацієнтів.

Побічні дії під час тривалого використання Фурамагу зареєстровано тільки у 3 (4,7%) пацієнтів у вигляді транзиторної нудоти. В цілому Фурамаг показав добру переносимість, відсутність побічних явищ, що вимагають його відміни.

Висновки

Отримані результати свідчать про високу ефективність та безпеку препарату Фурамаг (25 мг, у капсулах) у профілактичному протирецидивному лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів у дітей. Застосування препарату Фурамаг дозволяє тривало підтримувати клініко-лабораторну ремісію у пацієнтів з мікробно-запальними захворюваннями нирок і сечовивідних шляхів і мінімізувати ризик розвитку рецидивів або появу безсимптомної бактеріурії.

1. Мальцев С.В., Сафина А.И., Юдина Е.В. Антибактериальная терапия пиелонефрита у детей. Педиатрия 2008; 87 (4): 130-135.
2. Падейская Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики. Инфекции и антимикробная терапия 2005; 6 (1): 24-31.
3. Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008.
4. Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов фурамаг и фурагин. Инфекции и антимикробная терапия 2004; 6 (1): 34-35.
5. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Влияние резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей на исходы антибактериальной терапии. Урология 2008; 4: 3-9.
6. Смирнов А.В., Каюков И.Г. Место нитрофуранов в современной терапии инфекций мочевых путей. Нефрология 2006; 4: 103-113.
7. Яковлев С.В., Логвинов Л.А., Клочков И.А. и др. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата Фурамаг у пациентов с острым циститом. Инфекции и антимикробная терапия 2005; 7 (4): 120-126.
8. Grabe M. (Chairman), Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Зек М., Lobel B., et al. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. EAU; 2008: 40-47.
9. Jepson R.G., Graig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008 Issue 1.
10. Nicolle L.E. Asymptomatic bacteriuria review and discussion of the IDSA guidelines. Int. J. Antimicrob. Agents. 2006; Suppl. 28: 42-48.
11. The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester; 2004. UK.
12. The Cochrane Database Syst Rev, 24 Dec, 2007; 4: CD003772 (Hodson E., Willis N., Craig J).
13. Wagenlehner F.M., Naber K.G. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. Eur. Urol. 2006; 2: 235-244.
14. Williams G.J., Wei L., Lee A., Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2006 Issue 3.

Д.Д. ИВАНОВ, С.В. КУШНИРЕНКО

ЛЕЧЕНИЕ ЦИСТИТА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Ключевые слова: цистит, лечение, доказательная медицина, взрослые, дети.

Последнее Европейское руководство по лечению больных с инфекциями мочевой системы (Guidelines on the Management Urinary and Mail Genital Tract Infections, 2008) и протокол лечения инфекций мочевой системы у детей МЗ Украины (ноябрь, 2008) предполагает лечение острого цистита в течение 5 дней, допуская назначение препаратов от 3 до 7 дней. Доказательная медицина определяет целесообразность терапии при остром цистите 5 дневным курсом уроантисептика, а в случае рецидива цистита — 7 дневным. Среди уроантисептиков называют сульфаметаксазол/триметоприм, «Фурадонин» и «Фурагин».

В последние годы на смену «Фурагину» пришел «Фурамаг», представляющий собой магниевокальциевую соль известного действующего вещества. Это изменение химической структуры привело к усилению противомикробного действия и уменьшения токсичности «Фурагина». Таким образом, «Фурамаг» сегодня позиционируется как мощный и безопасный уроантисептик для лечения больных с инфекциями нижних мочевых путей (ИНМП). Привлекательность препарата для профилактического лечения и педиатрической практики также повышается благодаря новой форме в 25 мг действующего вещества.

Таким образом, для изучения возможности использования «Фурамага» в 5 дневном курсе у больных с острым циститом и предоставления соответствующей доказательной базы, мы инициировали открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах у детей и взрослых.

Цель работы — изучение эффективности 5 дневного приема «Фурамага» в лечении острого цистита у детей и взрослых; сравнение эффективности 5 и 7-дневного курса лечения «Фурамагом» острого цистита у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 56 пациентов с неосложненными инфекциями нижних мочевыводящих путей — острым циститом. Распределение пациентов по группам в зависимости от возраста представлено в табл. 1.

Критериями включения в исследование были: возраст пациентов (5—60 лет) и диагноз: ИНМП неосложненная (острый цистит).

Таблица 1

Распределение пациентов по группам

Группа	Возраст, годы	Количество пациентов
I основная	5–18	20
I контрольная	5–18	10
II основная	19–60	16
II контрольная	19–60	10

В исследование не включали пациентов с хроническим циститом, осложненными ИНМП, осложненными и неосложненными инфекциями верхних мочевыводящих путей, а также больных до 5 лет.

Пациентам основных групп в течение 5 дней назначали «Фурамаг» в дозе 5 мг/кг в 1 сут: I группа — 100—150 мг, II группа — 150—300 мг/сут.

Пациентов групп контроля лечили «Фурамагом» 7 дней.

Обследование проводили до лечения, на 3-й день терапии в основных группах и на 5-й день в контрольных группах, а также на 5-й день лечения в основных группах и на 7-й день — в контрольных.

Наблюдение за пациентами основных и контрольных групп длилось три месяца после достижения ремиссии. Согласно принятой в Украине классификации, заболевание, которое продолжается более трех месяцев, считается хроническим.

Критериями эффективности применения «Фурамага» считали: сроки ликвидации дизурических явлений, сроки нормализации анализов мочи — без бактериурии, лейкоцитурии, а также отсутствие рецидивов заболевания после лечения «Фурамагом» — в течение 3 мес.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием непараметрического критерия χ^2 с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа. Уровень достоверности принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основных группах на третьи сутки терапии дизурические явления исчезли у 85 и 81,3 % пациентов соответственно, что достоверно не отличалось от групп контроля, где длительность приема «Фурамага» составляла 7 дней. Данные приведены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей лечения «Фурамагом» больных с ИНМП

Группа	Ликвидация дизурических явлений (3-и сутки — основные группы; 5-е сутки — контрольные)	Нормализация анализов мочи (5-е сутки — основные группы; 7-е сутки — контрольные)
I основная	17 (85 %)	17 (85 %)
I контрольная	9 (90 %)	9 (90 %)
II основная	13 (81,3 %)	14 (87,5 %)
II контрольная	8 (80 %)	9 (90 %)

Примечание. * Достоверность различий $p < 0,05$.

Анализ мочи у 85 % пациентов I основной группы нормализовались на 5-е сутки, в группе контроля — у 90 % лиц аналогичного возраста — на 7-е сутки. Во II основной группе больных, получавших «Фурамаг» 5 дней, нормализация анализов мочи к концу окончания терапии достигнута у 87,5 % больных, что достоверно не отличалось от группы контроля на 7-е сутки и от показателей I основной группы.

Влияние эффективности лечения «Фурамагом» в последующие 3 мес. изучали по критериям «реинфекция» и «сохранение ремиссии» в основных группах и в группах контроля (табл. 3).

Приведенные в табл. 3 данные свидетельствуют об одинаковом эффекте 5- и 7-дневного приема «Фурамага» в «сохранении ремиссии» у пациентов в течение последующих 3 мес. наблюдения. В I группе только у 1 пациента (5 %) зарегистрирована

Таблица 3

Сохранение ремиссии у пациентов с ИНМП

Группа	Наличие реинфекции	Сохранение ремиссии
I основная	1 (5 %)	19 (95 %)
I контрольная	1 (10 %)	9 (90 %)
II основная	1 (6,3 %)	15 (93,7 %)
II контрольная	1 (10 %)	9 (90 %)

Примечание. * Достоверность различий $p < 0,05$.

реинфекция, что достоверно не отличалось от результатов группы контроля. Аналогичная закономерность прослеживается в отношении результатов «сохранения ремиссии» и во II группе, где в течение 3 мес наблюдения после курса лечения у 93,7 % обследованных сохранялись нормальные анализы мочи, что достоверно не отличалось от показателей группы контроля аналогичного возраста и пациентов I группы.

Побочные действия при использовании «Фурамага» у пациентов ни в одной из групп не зарегистрированы.

ВЫВОДЫ

Результаты наблюдений показали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость 5 дневного курса лечения препаратом «Фурамаг» при остром цистите у детей и взрослых. Полученные данные не продемонстрировали различий в эффективности 5- и 7-дневного курсов терапии при остром цистите и в сохранении ремиссии в последующие 3 мес.

1. Мальцев С.В., Сафина А.И., Юдина Е.В. Антибактериальная терапия пиелонефрита у детей // Педиатрия.— 2008.— Т. 87, № 4.— С. 130—135.
2. Падейская Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики // Инфекции и антимикробная терапия.— 2005.— № 6 (1).— С. 24—31.
3. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 3.11.2008.
4. Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов фурамаг и фурагин // Инфекции и антимикробная терапия.— 2004.— № 6(1).— С. 34—35.
5. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Влияние резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей на исходы антибактериальной терапии // Урология.— 2008.— № 4.— С. 3—9.
6. Смирнов А.В., Каюков И.Г. Место нитрофуранов в современной терапии инфекций мочевых путей // Нефрология.— 2006.— № 4.— С. 103—113.
7. Яковлев С.В., Логвинов Л.А., Клочков И.А. и др. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата «Фурамаг» у пациентов с острым циститом // Инфекции и антимикробная терапия.— 2005.— № 7 (4).— С. 120—126.
8. Guidelines on the Management Urinary and Mail Genital Tract Infections (European Association of Urology).— March, 2008.— 116 p.
9. Nicolle L.E. Asymptomatic bacteriuria review and discussion of the IDSA guidelines // Int. J. Antimicrob. Agents.— 2006.— Suppl. 28.— P.42—48.
10. Wagenlehner F.M., Naber K.G. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future // Eur. Urol.— 2006.— Vol. 2.— P. 235—244.

ІВАНОВ Д.Д., КУШНІРЕНКО С.В.

ІНФЕКЦІЇ НИРОК ТА СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Методичні рекомендації

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
кафедра нефрології

ШИФРИ НОЗОЛОГІЙ:

Шифр за МКХ-10:

N10-11.1	Інфекції нирок, в тому числі
N 10	Гострий тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит
N 11	Хронічний тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит
N 11.0	Необструктивний хронічний пієлонефрит
N 11.1	Хронічний обструктивний пієлонефрит
N 11.9	Хронічний тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит не уточнений
N 12	Тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит, не уточнений як гострий і хронічний
N 13	Обструктивна уропатія та рефлюксоуропатія
N30	Цистит
N30.0	Гострий цистит

СТУПЕНІ ВИЗНАЧЕННЯ ДОКАЗОВСТІ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Доказовість рекомендацій	Основа для рекомендацій
A	Співпадаючі, високої якості пацієнт-орієнтовані докази
B	Суперечливі або обмежені у якості пацієнт-орієнтовані докази
C	Консенсуси, нозологічно-орієнтовані докази, практичний досвід, думка експертів; діагностика, лікування, профілактика і скринінг окремих спостережень або досліджень окремих випадків

ВСТУП

Інфекції сечової системи (ІСС) є найбільш поширеною інфекцією у дітей до 2 років (рівень доказовості 2) та займають друге-третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючись захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям. Згідно статистичним звітам МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи у дітей в останні 5 років в Україні зростає, а саме: із 40 до 56/1000 дитячого населення. На першому році життя на ІСС частіше хворіють хлопчики (3,7% проти 2% у дівчаток), потім спостерігається протилежне співвідношення [6,7]. Проте, у хлопчиків до 3 років ІСС являються найбільш частою причиною лихоманки та нерідко розвиваються на тлі аномалій розвитку органів сечової системи. Тому узгодженість міждисциплінарного підходу є основою для своєчасної діагностики і лікування ІСС. Прогресування ІСС із розвитком склерозу, а в антенатальному періоді навіть за відсутності інфекції на тлі дисплазії і рефлюксу, призводить до розвитку артеріальної гіпертензії та необхідності в нирковозамісній терапії (рівень доказовості 2).

1. ТЕРМІНОЛОГІЯ

Інфекції сечової системи (ІСС) – мікробнозапальне ураження органів сечових шляхів без уточнення топічного рівня ураження.

Пієлонефрит (ПН) – неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним вогнищевим ушкодженням тубулоінтерстиційної тканини, чашечок та миски.

Цистит – неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

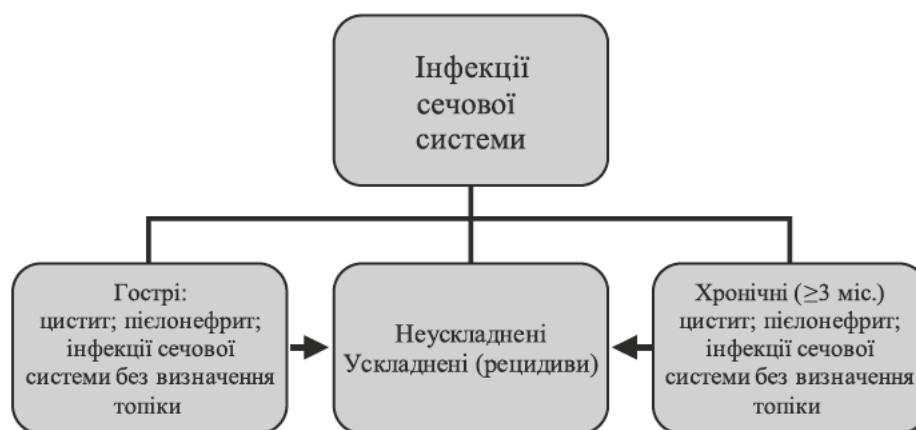
Тубулоінтерстиційний нефрит (ТИН) – неспецифічне абактеріальне запалення інтерстицію, судин та каналців що супроводжується зниженням функцій нирок (переважно тубулярної).

2. КЛАСИФІКАЦІЯ

Згідно до затвердженої рішенням 2-го з'їзду нефрологів України, 2005, ІСС класифікуються (мал. 1)

ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ ДОКАЗІВ

Визначення якості	Діагноз на підставі	Лікування, профілактика та скрінінг базуються на	Прогноз визначається на підставі
Рівень 1: висока якість, пацієнт-орієнтовані докази	Безперечних клінічних рекомендацій, які базуються на систематичних оглядах/метааналізах або високоякісних дослідженнях чи високоякісних діагностичних когортних дослідженнях	Систематичних оглядах/ метааналізах або рандомізованих клінічних дослідженнях, дослідженнях, що не потребують контрольної групи (безальтернативне лікування)	Систематичних оглядів/ метааналізів або високоякісних когортних досліджень, проспективних когортних досліджень із належним катамнезом
Рівень 2: низька якість, пацієнт-орієнтовані докази	Незатверджених клінічних рекомендаціях, які базуються на систематичних оглядах/ метааналізах низької якості або дослідженнях із невідповідними характеристиками, низькоякісних когортних дослідженнях або діагностичних дослідженнях випадок-контроль	Систематичних оглядах/ метааналізах низької якості або дослідженнях із невідповідними характеристиками, низькоякісних клінічних дослідженнях, когортних дослідженнях та дослідженнях випадок-контроль	Систематичних оглядів/ метааналізів низької якості або низькоякісних когортних дослідженнях із невідповідними результатами, ретроспективних когортних дослідженнях або проспективних когортних дослідженнях із неналежним катамнезом, дослідженнях випадок-контроль, аналізах окремих випадків
Рівень 3: інші докази	Настанов, що базуються на консенсусі, екстраполяції із окремих досліджень, загальної практики, думки, нозологічно-орієнтованих доказів, лікування, профілактики і скрінінгу окремих спостережень або досліджень окремих випадків		



Малюнок 1

За наявності ускладненого перебігу ПН можливе використання класифікації згідно попереднього наказу №365 від 20.07.05 (табл. 1) або класифікації О.Ф.Возіанова, В.Г.Майданника, І.В.Багдасарової, затвердженої XI з'їздом педіатрів України в 2004 році (додаток 1).

Таблиця 1

Класифікація ускладненого пієлонефриту у дітей

Форма	Перебіг	Активність	Функція нирок
Ускладнений (вторинний, обструктивний)	Гострий Хронічний а) рецидивуючий б) латентний	Активна стадія Часткова клініко-лабораторна ремісія Повна ремісія	Збережена Порушена Хронічна ниркова недостатність

ПН вважається гострим при тривалості його перебігу до 3 місяців. При хронічному ПН можливий розвиток хронічної ниркової недостатності, тому в діагнозі вказується стадія ХНН.

Рецидив ПН документується за наявності, окрім клініко-лабораторних симптомів, того ж збудника, що й при попередньому епізоді захворювання і може бути представлений незакінченою інфекцією (нерациональне лікування, резистентний до антибіотика збудник) або персистенцією (ізольоване вогнище бактеріовиділення). Виявлення іншого чинника при бактеріологічному дослідженні сечі свідчить про реінфекцію.

За станом уродинаміки виділяють:

- первинний процес, коли при використанні сучасних методів діагностики не вдається визначити причини фіксації мікроорганізмів в тубулоінтерстиційній тканині нирок (тобто, порушень уродинаміки);
- вторинний, коли відомі фактори, що сприяють розвитку запального процесу (спостерігається урологами згідно визнаним класифікаційним критеріям).

Серед вторинних ПН відрізняють:

- обструктивний тип — розвивається за наявності органічної чи функціональної обструкції;

- необструктивний – при дисметаболических нефропатиях, імунодефіцитних станах, нирковому дисембріогенезі тощо.

Обструкція сечових шляхів може мати:

- функціональний характер при:
 - нейрогенних розладах сечопуску,
 - міхурово-сечовідному рефлюксі,
 - вроджених нервово-м'язових дефектах мисково-сечовідного з'єднання, сечоводів, сечового міхура;
- органічний – при:
 - аномаліях сечової системи (синдром Фролея, гідронефроз, уретерогідронефроз, мегауретер),
 - інтраміхурових обструкціях (контрактура шийки сечового міхура, клапани, дивертикули, стеноз сечовипускного каналу),
 - в результаті травм,
 - при стисненні пухлинами, конкрементами.

Окремо при формуванні діагнозу зазначається наявність туберкульозу, ВІЛ-інфекції та ксантогрануломатозу, септичного процесу (SIRS, Systemic inflammatory response syndrome – докладніше в додатку 1). Останній потребує застосування половинної дози антибактеріального препарату в першу добу лікування ПН для профілактики бактеремічного шоку.

3. ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ

Критерії постановки діагнозу ІСС у відповідності з настановами ЕУА, 2008 (рівень доказовості 1, 2) подані в табл. 2 [5,6].

3.1. Цистит (рівень доказовості 1)

Клінічні критерії: біль при сечовипусканні, дизурія

Лабораторні критерії: бактеріурія $\geq 10^{3-4}$ КУО/мл, лейкоцитурія ≥ 10 в 1 мкл, еритроцитурія (в тому числі – термінальна)

3.2. Пієлонефрит (рівні доказовості 1,2)

Клінічні критерії: підвищення температури тіла ($\geq 37,2^{\circ}\text{C}$), інтоксикація (блідість шкіри, періорбітальний ціаноз, нудота, блювота), біль в животі або попереку

3.2.1. Лабораторні критерії:

- в сечі: в середній порції ранішньої сечі бактеріурія $\geq 10^4$ КУО/мл, лейкоцитурія ≥ 10 в 1 мкл, позитивний тест на естеразу лейкоцитів (при визначенні лейкоцитів тест-смужкою), рН сечі $>6,5$, мікропротеїнурія (хибна – за рахунок лейкоцитурії і справжня – за рахунок протеїну Тамма-Хорсфолла), позитивний тест на нітрити (окрім процесу, викликаного ентерококами і стафілококом), підвищення N-ацетил- β -глюкозамінідази.
- Діагноз ІСС пов'язаний із труднощами одержання зразків сечі без контамінації. Чим молодша дитина, тим вищий ризик забруднення сечі. У дітей першого року проводять збір сечі в пакет-сумку чи ловлять струмінь сечі в контейнер. У старших дітей можуть бути отримані зразки середнього струменя сечі без контамінації (як у дорослих).
- в крові: підвищення ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення рівня С-реактивного білка понад 20 мкг/мл (або вище нормальних референтних значень згідно методики дослідження)

Важкість стану документується за наявності гіпертермії (понад 39°C), блювоти, важкої дегідратації або неготовності дитини виконувати призначення в повному обсязі або згідно ступеню активності.

3.2.2. Основні можливі клінічні прояви (рівень доказовості 2,3)

- у немовлят – поганий приріст ваги, мармуровість шкіри, анорексія, диспепсичні явища, роздратованість, тривала жовтяниця, судоми;
- ознаки дегідратації (зниження тургору шкіри, її сухість, тахікардія, спрага);
- інтестинальний синдром;
- гепатолієнальний синдром (для дітей до року);
- порушення ритму сечовиділення:
 - часте чи рідке опорожнення;
 - затримка сечі, натужування при сечопуску;
 - нетримання сечі денне чи нічне;

Таблиця 2

Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні данні
Гострий цистит	Дизурія, часті болючі сечовипускання за відсутності таких проявів протягом останнього місяця	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • Колоній-творних одиниць $\geq 10^{3-4}/\text{мл}$
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, біль в животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • Колоній-творних одиниць $\geq 10^4/\text{мл}$
Ускладнені інфекції сечових шляхів	Різноразмірні комбінації вищенаведених симптомів за наявності факторів ризику	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • Колоній-творних одиниць $\geq 10^{4-5}/\text{мл}$
Безсимптомна бактеріурія	Клінічні симптоми відсутні	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • Колоній-творних одиниць $\geq 10^5/\text{мл}$ у 2-х культурах, взятих з інтервалом в 24 години
Репидивуючі ІСС (антибіотико-профілактика)	Як мінімум 3 епізоди неускладнених ІСС, що підтверджені посівами протягом останніх 12 місяців. Тільки для дівчаток, що не мають структурних або функціональних порушень	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • Колоній-творних одиниць $\geq 10^4/\text{мл}$

- мутна сеча;
 - згадка в анамнезі про:
 - аномалії розвитку сечової системи у родичів;
 - тривалу кристалурію;
 - для дівчат – рецидивуючий вульвіт, вульвовагініт, ентеробіоз.
- Зміни при проведенні (рівні доказовості 1,2):
- екскреторної урографії (спазм чашечково-мисочкової системи або згубіння форніксу на початку ПН, розширення і деформація чашечок, асиметрія чашечково-мисочкової системи, збільшення чи зменшення розмірів ниркової тіні, гіпотонія сечовидільної системи), проведення якої не показано в активний період пієлонефриту;
 - мікційної цистографії (при вторинному процесі – міхурово-сечовідний рефлюкс, рефлюксуючий мегауретер, дивертикули сечового міхура і сечоводів тощо);
 - реносцинтиграфії з I^{123} – гіпураном, ^{99m}Tc -MAG3, ^{99m}Tc -ЕС, ^{99m}Tc -DMSA (динамічної – уповільнення секреторно-екскреторних процесів, асиметричні криві, обструктивний тип, зменшення ЕНП; статичної – фіксація радіофармпрепарату через 2 години > 3,5-4%);
 - термографії (термоасиметрія поперекової зони > 1°C, вогнища гіпертермії)

До додаткових методів обстеження дітей відносять виявлення більш рідкісних збудників інфекції (хламідії, мікоплазми, уреаплазми, гриби, мікобактерії туберкульозу), визначення активності запального процесу (клінічний аналіз крові, фракції білків, сечовина, С-реактивний білок). Доцільність бактеріологічного аналізу крові визначається встановленим фактом виявлення позитивної гемокультури у 30% новонароджених і грудних дітей з гострою сечовою інфекцією.

Кожній дитині з ІСС показане УЗД органів сечової системи. Дітям раннього віку, особливо першого року життя, слід обов'язково виконати мікційну цистографію. У дітей дошкільного й молодшого шкільного віку показаннями для проведення мікційної цистографії є рецидивуючий перебіг ІСС, зміни верхніх відділів сечової системи, за даними УЗД або радіонуклідного дослідження нирок, обтяжений через МСР або рефлюкс-нефропатії сімейний анамнез. Для детальнішого вивчення стану органів сечової системи можуть бути використані методи діагностики, які дозволяють оцінити внутрішньониркову гемодинаміку (доплерографія ренальних судин), стан і ступінь ураження ниркової паренхіми (динамічна та статична реносцинтиграфія), слизової оболонки нижніх сечових шляхів (цистоскопія). Оглядова рентгенографія черевної порожнини проводиться лише за показаннями. Екскреторна урографія дозволяє уточнити розміри нирок, структуру, функцію, форму чашечок, діаметр сечоводів. У деяких випадках необхідними є комп'ютерна

та магнітно-резонансна томографія. Рентгенологічні методи дослідження проводяться після лікування, оскільки незначні зміни, зокрема помірно виражені пієлоектазія, МСР, можуть бути тимчасовим проявом гострої запальної реакції.

3.3. Безсимптомна бактеріурія

3.3.1. Клінічні критерії: відсутні; розвиток на тлі преморбідного фону (цукровий діабет, тривала імуносупресія, вагітність, інструментальні втручання на органах сечової системи, ІСС в анамнезі).

3.3.2. Лабораторні критерії: бактеріурія $\geq 10^5$ КУО/мл без лейкоцитурії (рівень доказовості 2) із лейкоцитурією ≥ 10 в 1 мкл (рівень доказовості 1).

4. Стандарти лабораторних досліджень ІСС і ІН

4.1. Лабораторні дослідження

А. Обов'язкові (рівень доказовості 1) [5,6]:

аналіз крові клінічний,
аналіз крові біохімічний з визначенням рівня креатиніну, сечовини,
загальний аналіз сечі,
аналіз сечі за Нечипоренком,
аналіз сечі за Зимницьким,
бактеріологічне дослідження сечі,
для дівчат – мазок з піхви.

Б. Уточнюючі (рівень доказовості 2,3) [2,5,6]:

Гострий процес або загострення хронічного	Період ремісії	При інтеркурентних захворюваннях	Примітки
Клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули			
1 раз на 7-10 днів	1 раз на 3-6 місяців	одноразово	
Визначення концентрації креатиніну, сечовини крові			
1 раз на 2-3 тижні	1 раз на 3-6 місяців		частіше при азотемії
Швидкість клубочкової фільтрації (за кліренсом ендogenous креатиніну або формули Шварца)			
одноразово	1 раз на 6-12 місяців		
Загальний аналіз сечі			
1 раз на 3-5 днів	1 раз на місяць	1 раз на тиждень	
Аналіз сечі за Нечипоренком			
1 раз на 6-7 днів	1 раз на місяць		
Аналіз сечі за Зимницьким			
1 раз на місяць	1 раз на 3-6 місяців		
Визначення добової протеїнурії або мікроальбумінурії			
одноразово	за необхідності		
Бактеріологічне дослідження сечі з визначенням мікробного числа та чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів			
до початку терапії та на 5-й день	одноразово		при бактеріурії
Мазок з піхви (для дівчат)			
одноразово			за необхідності
Дослідження на ентеробіоз			
3 рази			за необхідності
Аналіз калу на дисбіоз			
			за необхідності

4.2. Інструментальні дослідження

А. Обов'язкові (рівень доказовості 1, 2) [5,6]:

Вид обстеження	ІСС	Частота
Огляд	наявність фімозу або синехій	в дебюті ІСС та при кожному загостренні
Добовий ритм та об'єм сечі	гострий процес або рецидив	одноразово
	в подальшому	за необхідності
Термометрія	гострий процес або рецидив	щоденно
	в подальшому	за необхідності
Контроль артеріального тиску	на початку, в подальшому – за наявності артеріальної гіпертензії	щоденно
	в інших випадках	1 раз на 1-2 місяці
УЗД сечової системи	гострий процес або рецидив	одноразово
	період зворотнього розвитку	одноразово
	стадія ремісії	1 раз на 6-12 місяців
Екскреторна урографія, КТ, МРТ	гострий процес або рецидив	за необхідності
Мікційна цистографія	гострий процес у хлопчиків або 2 епізоди у дівчаток за умов ліквідації бактеріурії	обов'язково у дітей до 1 року
	в подальшому	за необхідності
Динамічна та статична реносцинтиграфія	при хронічному процесі	за необхідності
Нефробиопсія		тільки для ІН

Б. Допоміжні (рівень доказовості 2,3):

екскреторна урографія,
 цистоуретероскопія,
 функціональні дослідження сечового міхура (за необхідності),
 доплерографія судин нирок,
 добовий моніторинг артеріального тиску,
 ангиографія судин нирок (за необхідності),
 комп'ютерна томографія нирок (за необхідності),
 магніторезонансне дослідження нирок (за необхідності).

4.3. Консультації спеціалістів:

гінеколога, уролога, оториноларинголога, за необхідності – інших.

Таким чином, в діагностиці ІСС слід дотримуватись наступного алгоритму (мал. 2).

5. ЛІКУВАННЯ ІСС

5.1. Лікування циститу

Доказова база.

Неускладнені ІСС (цистити) у дітей: одноденний прийом антибіотика менш ефективний, ніж 3 та більше днів його призначення при інфекції нижніх сечових шляхів; не має клінічних відмінностей, відмінностей у повторах ІСС та відмінностей у формуванні резистентної флори при лікуванні 2-4 або 7-14 діб, але при короткому курсі лікування частіше зберігається бактеріурія у найближчі 2 тижні і менше побічних ефектів. 6-12 місячна профілактика низькими дозами антибіотиків ефективна при ІСС; після відміни профілактики різниця між групами, що застосовували і не застосовували профілактику нівелюється; побічні дії антибіотиків проявляються навіть при їх застосуванні у ма-

лих дозах; застосування журавлини (таблетки, сік, концентрат) не ефективно для профілактики ІСС у дітей; триметоприм/сульфаметоксазол і нітрофурантоїн зменшують імовірність рецидивів, останній більш ефективний, але частіше викликає побічні реакції з боку гастроінтестинального тракту – рівні доказовості 1, 2 [2-6].

5.1.1. Лікування циститу (категорії А,В)

Перший епізод циститу у дітей: протимікробна терапія 5 діб (препарати першого вибору – сульфаметоксазол/триметоприм, фурагін, фурадонін, фурамаг; можлива профілактична терапія у дівчаток 1-3 місяці (одним із перелічених препаратів, але не тим, що проводилось лікування або фітопрепаратом, наприклад, канефроном Н). Гострий цистит слід лікувати негайно для того, щоб уникнути можливих ускладнень. Парентеральне введення препаратів є не виправданим.

При рецидиві циститу: консультація гінеколога або уролога, мікційна цистограма, уретроцистоскопія, визначення наступних збудників (Ureapl. Urealiticum, Chlamid. Trachomatis, Mycoplasma Genitalium (Hominis) і Trichom. Vaginalis.) Лікування 7 діб, потім профілактичне лікування. Препарати першого вибору: перелічені вище уроантисептики або цефуроксим, цефіксим, цефподоксим. Для вагітних підлітків препарати вибору – цефікс, цефутіл, нітрофурантоїн, триметоприм – 7 діб, фосфоміцин – 3 дні, азитроміцин – одноразово із можливим поєднанням з фітотерапією (Канефрон Н).

Супроводжувальна терапія (при хронічному циститі): інстиляції за показаннями (після цистоскопії та уточнення ендоскопічних змін сечового міхура і діагностики внутрішньоклітинних збудників): ди-

мексид (3-15%) + антисептик (наприклад, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, гафифлоксацин, 50% розчин офіційного декасану, діоксидин, водний розчин 0,02% хлоргексидину, ектерицид, метронідазол або 2% протаргол під контролем індивідуальної переносності препарату. Препарати першого вибору в лікуванні Ureapl. Urealiticum – рокситроміцин, кларитроміцин – 7-10 діб, Chlamid. Trachomatis – азитроміцин, левофлоксацин – 7 діб, Mycoplasma Genitalium (Hominis) – рокситроміцин, кларитроміцин, моксифлоксацин – 7 діб, Trichom. Vaginalis – орнідазол або наксоджин 5-7 діб.

5.1.2. Лікування безсимптомної бактеріурії:

вагітні – фосфоміцин 3г одноразово протягом 1-3 днів, азитроміцин – одноразово, амоксицилін/клавуланат (при коковій флорі) або нітрофурантоїн – 7 днів; незакінчена інфекція або персистенція – згідно антибіотикограми із врахуванням необхідності інстиляцій сечового міхура.

5.1.3. Лікування ІСС без визначення топіки:

7 днів цефалоспорини 2-3 генерації, наприклад, цефіксим (цефікс), цефуроксим, цефподоксим. Обструкція та дисфункція сечового міхура повинні бути діагностовані (виключені) спеціалістом. За наявності енурезу показано призначення антидіуретичного гормону (наприклад, мінірину) (А), тривалість прийому якого не менше 3 місяців із моменту ліквідації енурезу. Доза мінірину титрується до досягнення ефекту із 0,1 до 0,4 мг/на ніч.

5.2. Лікування пієлонефриту

Доказова база (рівень доказовості 1,2)

Гострий неускладнений ПН у дітей: немає відмінностей у тривалості фебрильної температури і формуванні рубців при ступінчатій терапії (3-4+10) у порівнянні з 14 денним прийомом per os; немає відмінностей при призначенні аміноглікозиду один чи три рази на добу (в/м, в/в); призначення антибіотика per os з другого мі-

сяця життя; сучасні препарати вибору: цефалоспорини 3 генерації, амоксицилін/клавуланат; аміноглікозиди (1 або три рази на добу – 7 діб); оптимальної тривалості лікування (7-10-14 діб) не встановлено [3-5].

Ускладнені інфекції сечових шляхів у дітей (ускладнені пієлонефрити): не має відмінностей у ризику розвитку рецидиву при лікуванні антибіотиками або оперативного втручання; одночасне застосування хірургічного лікування та антибіотика зменшує ризик розвитку рецидиву на 60%; відсутні дані про позитивний вплив профілактики у зменшенні формування рубців; рефлюкс та інфекція – незалежні ризик-фактори прогресування ІСС; після 5 річного успішного лікування формування рубців у подальші роки мало ймовірно [4].

За наявності важкої ІСС лікування здійснюється в умовах стаціонару, в інших випадках – амбулаторно (рівень доказовості 1).

Основним принципом лікування являється індивідуальний підхід, з можливостями його проведення в стаціонарі (антибактеріальна ступінчата терапія), амбулаторно (антибіотик per os), в стаціонарі/дома (в/в в стаціонарі, per os – амбулаторно).

5.2.1. Антибактеріальна терапія (категорія А)

Основна терапія.

Стартова емпірична терапія триває 10-14 діб. За відсутності результатів бак. аналізу сечі та антибіотикограми слід пам'ятати, що препарат емпіричної терапії повинен:

- діяти на збудник, що найчастіше зустрічається,
- не бути нефротоксичним,
- мати переважно бактерицидний ефект,
- створювати терапевтичні концентрації в нирковій паренхімі та сечі.

Препаратами першого ряду є:

- цефалоспорини переважно III покоління (цефуроксим, цефтріаксон (бажано с сульбакта-

АЛГОРИТМ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ІСС



Малюнок 2

мом), цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефіксим); антибактеріальні препарати першого вибору для ступінчатої терапії однієї групи: цефотаксим, цефтріаксон, цефоперазон, цефтазидим 3–4 дні і потім цефуроксим або цефіксим (цефікс) 7–10 діб (за наявності вагітності — всього 14 діб);

- «захищені пеніциліни» (амоксицилін/клавуна́т, амоксицилін/сульбактам);
- фторхінолони* 2–4 покоління (левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин),

**Не рекомендується призначення дітям до 18 років у зв'язку з можливим впливом на формування кістково-хрящової системи, але застосовуються як препарати другого ряду при ускладненому ПН, виділенні *P.aeruginosa*, полірезистентних грамнегативних збудників, а також за життєвими показаннями.*

Антибактеріальна терапія проводиться ступінчастим методом в стаціонарі (парентерально із переходом на прийом препаратів (можливо — в межах однієї групи) per os після нормалізації температури), per os — при амбулаторному лікуванні (з 2 місяця життя).

Застосовуються вікові дози з відповідною корекцією за наявності порушення функції нирок.

При збереженні інтоксикації, гіпертермії, сечового синдрому понад 3 доби проводять заміну препарату (бажано з урахуванням чутливості). До альтернативних препаратів відносять:

- цефалоспорини IV покоління (цефпіром, цефепім, цефокситин),
- комбіновані препарати — цефтріаксон/сульбактам, цефоперазон/сульбактам,
- аміноглікозиди (нетроміцин, амікацин, гентаміцин, тобраміцин).

Окрім того, виділяють антибактеріальні препарати резерву — карбапенеми (наприклад, іміпенем, меропенем), уреїдопеніциліни (тикарцилін/клавуна́т, піперацилін/тазобактам), глікопептиди (наприклад, ванкоміцин, таргоцид). При супутній урогенітальній інфекції використовуються відповідні препарати — орнідазол, нітроїмідазоли, макроліди (рокситроміцин, азитроміцин, джозаміцин, кларитроміцин).

Комбінована антибактеріальна терапія признається:

- при септичному перебігу захворювання,
- для розширення діапазону антимікробної дії, особливо за відсутності можливості визначення збудника,
- ПН, викликаному резистентними мікробними асоціаціями або урогенітальними інфекціями,
- при полірезистентності збудника.

Для вагітних підлітків препаратами вибору є цефалоспорини 2–3 генерації, захищені амінопеніциліни, макроліди, аміноглікозиди (до 7 діб). Тривалість лікування — 14 діб (ПН розглядається як ускладнений процес).

Профілактична терапія (категорії А,В).

Застосовується як амбулаторний етап лікування (після прийому терапевтичних доз антибактеріальних препаратів) дітям молодшого віку, що вже мали епізод ПН, за наявності ризику розвитку рубців, інфікування сечокам'яної хвороби, при ризику рецидивів ІСС, хронічних ІСС, за наявності вроджених вад сечовивідної системи, супутній урогенітальній інфекції, нейрогенному сечовому міхурі, цукровому діабеті, тривалій іммобілізації. Препаратами вибору є фурамаг, сульфаметоксазол/триметроприм (бісептол), фурагін, фурадонін або канефрон Н. Крім останнього, всі перелічені препарати використовують одноразово на ніч в 1/3–1/4 від добової дози протягом 3–6 місяців кожний із загальною тривалістю прийому до 2 років. Вагітним профілактичне лікування призначається канефроном Н, фурадоніном або цефалексином. Після трансплантації нирки показана профілактика бісептолом 1–2 мг/кг 6 місяців.

5.2.2. Посиндромна терапія (категорія В)

Лікування дегідратації здійснюється шляхом водного навантаження, дезінтоксикації — застосуванням дезінтоксикаційних препаратів (реосорбілакт, ксилат, ліпін). При відмові від перорального прийому рідини, ознаках дегідратації, значному інтоксикаційному синдромі проводиться інфузійне введення 5% розчину глюкози або фізіологічного розчину натрію хлориду.

При гіпертермії застосовуються жарознижуючі — парацетамол, німесулід (обережно, згідно інструкції)

У випадках больового синдрому призначаються антиспастичні препарати.

За необхідності — про-, пре- і симбіотики (йогурт, біоспорин, біфі-форм, фруктоза, лактоза, екстралакт, біфілакт-екстра, симбітер 1,2), а також антигістамінні та протигрибкові препарати.

Фітотерапія рекомендована фітоніринговими препаратами (наприклад, канефрон Н).

Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) призначаються при хронічному ПН для гальмування склеротичного процесу та антипротеїнуричної дії, використовуються — еналаприл, лізиноприл, фозиноприл, моексіприл, спіраприл, ірбесартан, кандесартан, валсартан, епросартан, телмисартан.

5.2.3. Додаткові умови: (режим фізичного навантаження)

В періоді гіпертермії — ліжковий режим до зменшення симптомів інтоксикації, в наступному — кімнатний режим, поступове включення лікувальної фізкультури.

Період ремісії — загальний режим за віком, з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, уникати переохолодження.

5.2.4. Дієтотерапія

Лікувальне харчування: стіл 5, при порушенні функції нирок — стіл 7а, 7.

Обмеження солі — за наявності порушення функції нирок та/чи артеріальної гіпертензії.

Обмеження м'яса — при порушенні функції нирок.

5.2.5. Вживання рідини

Рекомендовано водне навантаження з розрахунку 25-50 мл/кг/добу (достатність питного режиму оцінюється за величиною діурезу – 1,5-2 л під контролем своєчасного опорожнення сечового міхура (не рідше 1 разу на 2-3 години).

Прийом рідини може обмежуватись при порушенні функції нирок, артеріальної гіпертензії, обструктивних уропатіях.

Питний режим включає чай, лужну мінеральну воду, чисту воду, компоти (з сухофруктів), молочні продукти, фітотерапію. При лужній реакції сечі показано збільшення кислих валентностей – морси, напої з журавлини, брусниці тощо.

5.2.6. Лікування вакцинами

При лікуванні осумкованих, ізольованих від оточуючих тканин вогнищ бактеріовиділення застосовують аутовакцину (10-14 днів) разом із призначенням антибактеріальних препаратів за антибіотикограмою (до 10 діб), 2 курси. Окрім того, використовуються і офіційні вакцини (наприклад, урваксом, рибомуніл, бронхомунал) згідно інструкції.

Таким чином, **основа лікування ПН в стаціонарі за схемою «3+» – приклад:**

1. антибактеріальна терапія ступінчата (наприклад цефалоспорин II-III покоління (цефтріаксон 100 мг/кг/добу в 2 введення в/в 3 дні, потім цефікс 8 мг/кг/добу per os 7 діб);
2. регідратація per os та дезінтоксикація внутрішньовенно (реосорбілакт 5 мл/кг/добу в два введення)
3. жарознижуючі та протизапальні (за необхідністю): парацетамол 3-4 дні і німесулід до 10 діб (дітям від 12 років);

«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування фурамагом 25 мг на ніч 3-6 місяців.

Амбулаторно (неважкий перебіг, немає дегідратації і гіпертермії): за схемою «2+» – наприклад:

1. цефікс один раз на добу 10 діб або амоксицилін/клавуланат в суспензії двічі на добу 10 діб per os;
2. жарознижуючі та протизапальні (за необхідністю): парацетамол 3-4 дні і німесулід до 10 діб (дітям від 12 років).

«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування фурамагом 25 мг на ніч 3-6 місяців.

5.3. Інші ситуації.

5.3.1. ПН з відомим етіологічним чинником

При уточненому мікробному спектрі сечі хворого антибактеріальна терапія призначається в залежності від чутливості штамів уринокультур до препаратів. При неможливості визначення антибіотикограми використовують препарати, рекомендовані для даного виду уропатогенів (додаток 2). Слід пам'ятати про можливість дисоціації клінічної та лабораторної чутливості.

5.3.2. ПН на фоні метаболічних порушень

Окрім активної антибактеріальної терапії, існує потреба корекції метаболізму:

- обмеження надходження з їжею літогонних речовин (відповідно з варіантом порушення обміну),

- вплив на ендогенний синтез літогонних метаболітів (вітаміни групи В тощо),
- заходи щодо зменшення кристалізації сечі – корекція рН, збільшення діурезу, призначення препаратів магнію, вітамінів А, Е тощо.

5.3.3. ПН на фоні нейрогенного сечового міхура

Паралельно з антибактеріальною терапією застосовуються схеми лікування нейрогенної дисфункції сечового міхура згідно відповідному протоколу.

5.3.4. ПН, що розвинувся у відділенні реанімації та інтенсивної терапії

Препаратами першого ряду в лікуванні є антипсевдомонадні цефалоспорини III-IV покоління (цефтазидим, цефоперазон, цефепім), антисиньогнійні пеніциліни (тикарцилін/клавуанат, піперацилін/тазобактам). До групи резервних відносяться аміноглікозиди, фторхінолони, карбапенеми.

6. ПОБІЧНА ДІЯ ТА УСКЛАДНЕННЯ ТЕРАПІЇ, ЇХ КОРЕКЦІЯ.

Побічні дії та ускладнення залежать від дози та характеру препарату, індивідуальних особливостей дитини (нейроендокринної регуляції, обміну речовин тощо), характеру захворювання.

Найчастіше при застосуванні антибактеріальних препаратів чи вакцини відмічаються різноманітні алергічні реакції та диспепсичні явища, можливі – гепатотоксичність, пригнічення кровотворення, тромбоцитопатія, гемоліз, нейротоксичність тощо. Можлива небажана взаємодія антибактеріальних препаратів. Виникнення будь-якого відхилення на фоні терапії потребує відміни чи заміни препарату та заходів для прискорення елімінації його метаболітів.

При розвитку кашлю при застосуванні ІАПФ показано призначення препаратів заліза per os і/або перехід на БРА. Зниження ШКФ понад 30% при призначенні ІАПФ або БРА потребує зменшення їх дози або переходу на препарат із позанирковим шляхом виведення.

7. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

Циститу: ліквідація клінічних проявів (2-3 доба), нормалізація аналізів сечі (3-4 доба), відсутність бактеріурії (2-3 доба).

Пієлонефриту: покращенням клінічного стану (2-3 доба), відсутність бактеріурії (3-4 доба), нормалізація аналізів сечі (4-5 доба).

Критерії ефективності застосованого режиму антибактеріальної терапії:

- тривалість ремісії,
- кількість рецидивів,
- перехід гострого ПН в хронічний,
- швидкість прогресування ПН до розвитку хронічної ниркової недостатності,
- швидкість наростання порушення функції нирок,
- тривалість життя,
- якість життя.

8. РЕАБІЛІТАЦІЙНІ ЗАХОДИ, ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ

При досягненні ремісії хворий обстежується в умовах нефрологічного стаціонару (кабінету) щорічно, амбулаторно – оглядається педіатром 1-2 рази на місяць в перший рік та щоквартально в наступному (при можливості – нефрологом не рідше 1 разу в 6 місяців). Під час огляду звертається увага на регулярність обстеження у ЛОР, стоматолога, гінеколога, уролога (бажано – 1 раз в 6 місяців); дотримання рекомендацій стаціонару; загальний стан та фізичний розвиток дитини; адекватність питного режиму; артеріальний тиск; наявність сечового синдрому; функціональний стан нирок; виникнення побічних ефектів та ускладнень терапії; усунення чинників, що провокують погіршення стану (хронічні вогнища інфекції, інсоляції, ГРВІ, стреси, переохолодження); психологічну реабілітацію, профорієнтацію підлітків; профілактику небажаних статевих контактів.

Після завершення програми лікування розширюється режим – дозволяється відвідання школи (при хронічному ПН, ІН – в міжепідемічний період та при сприятливій метеобстановці) зі звіль-

ненням від фізкультури або обмеженням занять на приладах, поза приміщенням в холодну пору року. Дошкільнятам не рекомендується постійне відвідання дитячих колективів у зв'язку з ризиком приєднання дитячих та вірусних інфекцій, що можуть спровокувати рецидив ПН та ІН.

Можливе лікування в умовах бальнео-питних курортів з водами низької мінералізації в період ремісії за умови відсутності порушень уродинаміки.

За необхідності лікування інтеркурентних інфекцій, соматичної патології слід пам'ятати про нефротоксичність препаратів і обмежуватися необхідним мінімумом медикаментів.

Вакцинація проводиться за графіком профілактичних щеплень, але не раніше ніж через місяць від початку ремісії з обов'язковим попереднім обстеженням (аналіз крові клінічний та біохімічний, аналіз сечі), на фоні гіпоалергенної дієти та, в деяких випадках, антигістамінних препаратів (5-7 днів напередодні і після вакцинації). Реакція Манту – за графіком.

Збереження стійкої ремісії протягом 1 року при циститі, 3 років при гострому ПН і 5 – при хронічному ПН і ІН дозволяє констатувати одужання.

Додаток 1

Класифікація ПН прийнята на XI з'їзді педіатрів України, 2004 (табл. 1)

Таблиця 1

Класифікація пієлонефриту у дітей (Возіанов О.Ф., Майданник В.Г., Багдасарова І.В., 2004)

Клінічна форма	Характер процесу	Активність	Стадія	Стан функції нирок
Необструктивний	Гострий	Активна стадія (I, II, III ступінь)	Інфільтративна	Без порушення функції нирок
Обструктивний	Хронічний: - хвилеподібний - латентний	Часткова клініко-лабораторна ремісія	Склеротична	З порушенням функції нирок
		Повна клініко-лабораторна ремісія		Хронічна ниркова недостатність

В класифікації виділяють дві клінічні форми ПН – обструктивну та необструктивну. Необструктивний ПН виникає в незмінених до того нирках і сечових шляхах, а обструктивний – на тлі попередньо змінених нирок або сечових шляхів. Поняття перебігу захворювання замінено на «характер патологічного процесу». Основу патологічного процесу при гострому ПН становить неспецифічне запалення, яке супроводжується деструкцією тканини нирок. В основі хронічного ПН лежить запалення з деструкцією та посиленням синтезом колагенових волокон, утворенням рубців у тканині нирок. Хронічний ПН має хвилеподібний і латентний перебіг. Для хвилеподібного перебігу ПН характерні періоди загострення з маніфестними клінічними симптомами. Латентний перебіг ПН характеризується тільки сечовим синдромом різного ступеню виразності.

Існуючі методи діагностики дозволяють виділити дві стадії пієлонефритичного процесу: інфільтративну й склеротичну. Їх визначають на підставі рентгенрадіологічного дослідження. Зокрема, визначають ренально-кортикальний індекс, індекс Ходсона та ефективний нирковий плазмоплин. Для цього використовують методи екскреторної урографії та динамічної нефросцинтиграфії з I^{131} -гіпураном чи іншими радіофармпрепаратами. Для інфільтративної стадії ПН характерне збільшення індексу Ходсона (ІХ) і ренально-кортикального індексу (РКІ), а також нормальні показники ефективного ниркового плазмоплину (ЕНП). Склеротична стадія ПН супроводжується зменшенням ІХ, збільшенням РКІ і зниженням ЕНП.

Ступінь активності ПН визначається декількома параметрами (табл. 2).

Критерії активності ПН у дітей

Ознака	Ступінь активності		
	I	II	III
Температура тіла	Нормальна чи субфебрильна	Менше 38,5 °С	Вище 38,5 °С
Симптоми інтоксикації	Відсутні чи незначно виражені	Помірно виражені	Значно виражені
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	До 10	11-14	15 і більше
ШОЕ, мм/год	До 15	16-24	25 і більше
С-реактивний білок	Немає/+	++	+++/++++

Додаток 2

SIRS (Systemic inflammatory response syndrome – синдром системної запальної реакції) чи пресепсис у дітей встановлюється за наявності 2 або більше діагностичних ознак запалення та відсутності вогнища бактеріовідлення (Ю.Ф.Ісаков, Н.В.Белобородова, 2001).

температура тіла	>37,2°С або <35,2°С
Тахіпное	> вікової норми
Тахікардія	> вікової норми
Гіпервентиляція	pCO ₂ < 32 мм рт.ст.
лейкоцити периферійної крові	>12,0x10 ⁹ /л або <4,0x10 ⁹ /л
нейтрофіли периферійної крові	>10%

Розповсюдженість уропатогенів та антибактеріальні препарати, рекомендовані для лікування ІСС з відповідним збудником.

Збудник	Розповсюдженість (%)	Рекомендовані препарати
E.coli	41,3-83,3	“захищені” пеніциліни, цефалоспорины II-III покоління, аміноглікозиди, фторхінолони, карбапенеми, нітрофурані (фурамаг)
Klebsiella	5,0-8,0	“захищені” пеніциліни, цефалоспорины II-III покоління, аміноглікозиди, фторхінолони, карбапенеми, уреїдопеніциліни, нітрофурані (фурамаг)
Proteus	2,3-8,5	карбеніцилін, “захищені” пеніциліни, цефалоспорины II-III покоління, уреїдопеніциліни, аміноглікозиди, фторхінолони, карбапенеми, нітрофурані (фурамаг)
Enterobacter	5,7-12,7	фторхінолони, карбапенеми, уреїдопеніциліни, цефалоспорины III-IV покоління, нітрофурані (фурамаг)
Pseudomonas	0,6-5,4	карбеніцилін, аміноглікозиди, цефалоспорины III покоління, уреїдопеніциліни, фторхінолони, карбапенеми, нітрофурані (фурамаг)
Enterococcus	3-12,3	глікопептиди (ванкоміцин, таргоцид), нітрофурані (фурамаг)
Streptococcus	0,2	феноксиметилпеніцилін, напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорины II-III покоління, макроліди, “захищені” пеніциліни, аміноглікозиди, нітрофурані (фурамаг)
Staphylococcus	3,7-4,3	феноксиметилпеніцилін, напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорины II-III покоління, аміноглікозиди, “захищені” пеніциліни, глікопептиди (ванкоміцин), нітрофурані (фурамаг)
M.pneumoniae		макроліди (азитроміцин), лінкозаміди (кліндаміцин)
M.hominis		макроліди (кларитроміцин, джозаміцин, рокситроміцин, мідекаміцин), фторхінолони
Ureaplasma		макроліди (рокситроміцин, мідекаміцин, азитроміцин, джозаміцин, кларитроміцин), фторхінолони
Хламідії	40-53,0	макроліди (азитроміцин), напівсинтетичні тетрацикліни (доксциклін), фторхінолони
Corynebacterium urealyticum		глікопептиди (ванкоміцин, таргоцид), нітрофурані (фурамаг)
Туберкульозна паличка		протитуберкульозні препарати (макокс, ріфатер)
Candida	0,2-8,0	препарати групи триазолу (флуконазол, інтраконазол), імідазольні антибіотики (кетоконазол), нітрофурані (фурамаг)

Фітотерапія.

Фітопрепарати, що застосовуються при мікробному запаленні сечових шляхів: канефрон Н, цистенал, уролесан, фітолізін, цистон.

Офіційні фітосуміші та лікувальні чаї, що застосовуються при мікробному запаленні сечових шляхів не мають доказової бази і їх застосування сумнівне. Очевидно, перевагу слід надавати фітоніринговим препаратам (наприклад, канефрон Н).

Фітокомпоненти, що ефективні при мікробному запаленні сечових шляхів: ортосифон, овес, березове листя і бруньки, буквиця лікарська, бузина (корінь, квіти), плоди глоду, грицики, кукурудзяні стовпчики, насіння льону, медунка лікарська, подорожник, спориш, ягоди та листя суніці, волошка, петрушка городня (насіння, коріння), брусниця, бурда, золотушник, лаванда колоскова, мучниця звичайна, шишки хмелю, ягоди ялівцю, листя чорної смородини.

Заклучення

Аналізуючи наведені рекомендації, ще раз хотілося б звернути увагу на те, що патологія органів се-

чової системи займає суттєве місце серед усіх захворювань за своєю частотою і серйозністю прогнозу. Незважаючи на наявні успіхи у діагностиці і лікуванні різних клінічних форм інфекцій сечових шляхів і нирок, багато питань залишаються нез'ясованими або недостатньо вивченими, що призводить до низької ефективності їх лікування і високої частоти хронізації перебігу в окремих пацієнтів. Тому перший епізод інфекцій сечової системи, як правило, лікується педіатром або лікарем загальної практики, за наявності рецидиву захворювання доцільним є направлення до нефролога або уролога.

Своєчасне повноцінне обстеження і кваліфіковане лікування визначає подальший прогноз здоров'я і якості життя пацієнтів з інфекціями сечових шляхів і нирок. Сучасні антибактеріальні препарати, призначення профілактичного лікування уроантисептиком з метою профілактики загострень, а також застосування препаратів з антипроліферативною і антисклеротичною дією – це складові успішного професійного лікування хворих з інфекціями сечових шляхів і нирок.

1. Мальцев С. В. Антибактериальная терапия пиелонефрита у детей / С. В. Мальцев, А. И. Сафина, Е. В. Юдина // Педиатрия. – 2008. – Т.87, №4. – С.130-135.
2. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча нефрологія”: протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 3.11.08.
3. Рафальский В.В. Влияние резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей на исходы антибактериальной терапии / В. В. Рафальский, Л. В. Ходневич // Урология. – 2008. – №4. – С.3-9.
4. Смирнов А.В. Место нитрофуранов в современной терапии инфекций мочевых путей / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2006. – №4. – С.103-113.
5. Wagenlehner F. M. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future / F. M. Wagenlehner, K. G. Naber // Eur. Urol.. – 2006. – Vol.2. – P.235-244.
6. Nicolle L. E. Asymptomatic bacteriuria review and discussion of the IDSA guidelines / L. E. Nicolle // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2006. – Suppl.28. – P.42-48.
7. Ebell MH., Siwek J., Weiss BD et al. Strength of recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature//Am Fam Physician.- 2004. – N.69. – P. 549-57.
8. Chichester, UK Larcombe J: clinical evidence concise// AmFamPhys, 2005.
9. Cochrane Library: Wheeler DM, et al., issue 1.- 2004
10. Cochrane Database Syst Rev, 24 Dec, 2007; (4): CD003772
11. Guidelines on the Management Urinary and Male Genital Tract Infections (European Association of Urology), March, 2008. – 116 p.
12. Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections//EAU, 2006: комментарии Российского общества урологов, 2007.
13. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J. Kidney Dis, 2007 Sep;50(3):471-530.

О.В. КОРКУШКО, В.Б. ШАТИЛО, В.Ю. ЛИШНЕВСКАЯ

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКИХ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Несмотря на развитие немедикаментозных методов лечения нарушений сердечного ритма, антиаритмические препараты (ААП) остаются основными средствами лечения аритмий у пожилых людей. Наряду с терапевтическим эффектом, практически все ААП оказывают те или иные побочные эффекты, а при определенных обстоятельствах могут провоцировать новые или усиливать имеющиеся нарушения сердечного ритма (аритмогенное действие). Поэтому в каждом случае до назначения антиаритмического препарата врач должен соизмерить ожидаемую пользу и возможный риск от его применения.

В пожилом и старческом возрасте вероятность побочного и аритмогенного действия антиаритмических препаратов существенно выше, чем у молодых людей. К этому предрасполагают возрастные изменения электролитного обмена (снижение уровня калия и магния в миокардиоцитах), изменения нейроэндокринной регуляции (повышение симпатической активности на фоне снижения парасимпатических и барорефлекторных влияний, снижение устойчивости миокарда к катехоламинам и др.), ухудшение коронарного кровотока и замедление проведения импульса, создающие почву для формирования электрической неоднородности миокарда. В пожилом возрасте чаще наблюдается дисфункция левого желудочка, его гипертрофия и дилатация, что также существенно повышает риск аритмогенного действия ААП. Возрастные изменения фармакокинетики ААП (увеличение периода полувыведения из организма) приводят к повышению их концентрации в миокарде, увеличивая тем самым вероятность развития проаритмии.

Большая частота возникновения побочных эффектов при приеме антиаритмических препаратов у больных старших возрастов привела некоторых врачей к отрицанию необходимости лекарственной терапии таких нарушений. В то же время известно, что возникшие аритмии во многом способствуют развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, возникновению внезапной смерти. Поэтому наша точка зрения, совпадающая с мнением большинства специалистов в области аритмологии, заключается в том, что ААП могут и должны использоваться для устранения нарушений сердечного ритма у пожилых больных.

Наиболее частыми аритмиями у пожилых и старых людей являются экстрасистолические аритмии (ЭА). При суточном мониторировании ЭКГ они наблюдаются у 80-100% больных, у 50-70% из них выявляются желудочковые экстрасистолы высоких градаций.

При решении вопроса о лечении ЭА необходимо помнить, что не все ее формы требуют применения ААП. Редкие (менее трех экстрасистол в минуту) монотопные экстрасистолы у пожилых людей могут быть устранены назначением антиангинальных препаратов (нитратов), солей калия и магния (панангин, аспаркам), гипотензивных препаратов, седативных средств (беллатаминал, транквилизаторы, валериана, боярышник и др.), нормализацией вегетативной регуляции.

Показанием к назначению ААП являются частые экстрасистолы (более трех в минуту) у больных с органической патологией миокарда (ИБС, кардиомиопатии, миокардиты, гипертоническое сердце), особенно у лиц с пароксизмальными тахикардиями и тахиаритмиями. Подлежат лечению экстрасистолические аритмии у больных с сердечной недостаточностью, так как у них выше риск внезапной смерти.

Экстренное лечение экстрасистолии требуется больным старшего возраста с острой коронарной недостаточностью, при гликозидной интоксикации, гипокалиемии, а также лицам, в анамнезе у которых зарегистрирована 1 клиническая смерть или приступы, сопровождающиеся потерей сознания. Лечение подлежит ЖЭ независимо от генеза, если она ранняя (типа R на T), политопная или групповая. При этих формах ЖЭ существует высокий риск фибрилляции желудочков сердца. Кроме того, ранняя и частая экстрасистолия на 15-20% снижает коронарный кровоток, на 15-20% — МОС, на 25-30% — мозговое кровообращение.

Антиаритмические препараты необходимо назначать больным с желудочковыми экстрасистолиями при наличии высокого риска внезапной смерти (постинфарктные больные, перенесшие клиническую смерть или приступы желудочковой тахикардии, имеющие низкую фракцию выброса левого желудочка, низкую толерантность к физической нагрузке и низкую вариабельность сердечного ритма). Приняв решение о назначении ААП,

врач сталкивается с проблемой выбора наиболее эффективного и безопасного препарата. В большинстве случаев назначение ААП происходит эмпирически, с учетом личного опыта врача и опыта больного в применении тех или других ААП.

Альтернативой эмпирическому назначению ААП у больных с экстрасистолическими аритмиями является их дифференцированное применение. При выборе антиаритмических препаратов необходимо учитывать следующие факторы:

- характер нарушения сердечного ритма (желудочковые или наджелудочковые) и спектр противоаритмического действия ААП;
- заболевание, обусловившее развитие аритмии;
- анатомо-функциональное состояние сердца (расширение полостей, гипертрофия миокарда, состояние его сократительной способности) и гемодинамические эффекты ААП;
- состояние проводящей системы сердца и влияние на него ААП;
- наличие сопутствующих заболеваний и возможные противопоказания к назначению ААП;
- состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и возможное влияние на него ААП;
- вероятность развития побочного, в том числе аритмогенного, действия ААП.

Для устранения ЭА у больных пожилого возраста наиболее часто используют аденоблокаторы, верапамил, дизопирамид, реже — мекситил, лидокаин, этмозин, соталол. Хинидин и новокаинамид, ввиду их токсичности и высокой частоты побочного действия, в настоящее время применяются редко.

Эффективность ААП неодинакова при желудочковых и наджелудочковых экстрасистолических аритмиях.

Проведенное нами сравнительное изучение антиаритмического действия различных ААП показало, что наиболее эффективными у пожилых больных со стабильной наджелудочковой экстрасистолией являются этацизин, амиодарон, анаприлин, верапамил, дизопирамид, менее эффективен у них этмозин, неэффективными являются мекситил и лидокаин (рис.1). При желудочковой форме ЭА максимальный терапевтический эффект у большинства больных оказывают этацизин (150 мг/сут) и амиодарон (400-600 мг/сут). При использовании этих ААП выраженное антиаритмическое действие (уменьшение общего числа экстрасистол более чем на 75%, устранение ранних, политопных и групповых экстрасистол) наблюдалось соответственно у 88% и 80% больных. Несколько меньшая эффективность у больных с ЖЭ от-

мечена при применении дизопирамида (300-600 мг/сут) и мекситила (600 мг/сут). Бета-адреноблокатор анаприлин в дозе 60-80 мг/сут оказывал выраженное антиаритмическое действие в 2,5 раза реже, чем этацизин или амиодарон. Верапамил эффективен менее чем у 30% больных с ЖЭ. Хинидин можно рекомендовать только больным с ЖЭ, рефрактерными к амиодарону, этацизину, мекситилу. Новокаинамид для длительного лечения ЭА в настоящее время практически не используется.

Тактика выбора ААП у больных с экстрасистолическими аритмиями зависит от urgency ситуации.

При угрожающих формах желудочковой экстрасистолии (ранняя, политопная, групповая, частая), особенно у больных острым инфарктом миокарда и у лиц с симптомами гликозидной интоксикации, внутривенно вводятся ААП, повышающие порог фибрилляции желудочков сердца (лидокаин, мекситил, пропранолол).

Лидокаин вводят по схеме: первая доза — 1 мг/кг массы тела внутривенно, медленно на 20 мл изотонического раствора натрия хлорида, затем через 10 мин — половинная доза (0,5 мг/кг массы тела) также внутривенно, медленно, в последующем препарат вводят внутривенно капельно со скоростью 1-2 мг/мин (500 мг лидокаина разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводят со скоростью 20-40 капель в 1 мин).

Мекситил вводят внутривенно медленно в дозе 250 мг (на 20 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 10 мин), затем внутривенно капельно в той же дозе в течение первого часа и в дальнейшем еще 250 мг за 4-6 ч. На 2-е сут переходят на пероральный прием препарата, который обладает выраженным антиаритмическим действием. Кордарон, новокаинамид для внутривенного введения используют в тех же дозах, что и при пароксизмальных наджелудочковых аритмиях.

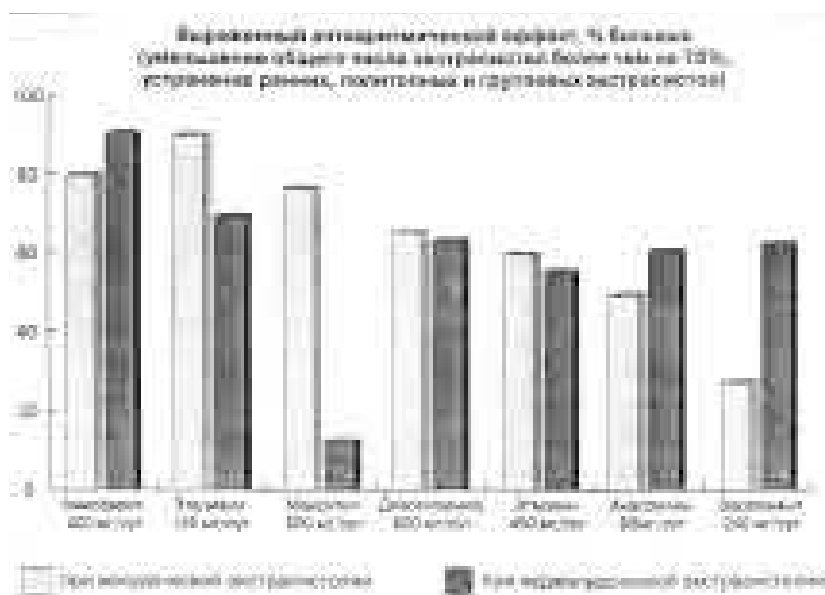


Рис. 1. Эффективность антиаритмических препаратов у пожилых больных с экстрасистолической аритмией

Для устранения ЖЭ в urgentных случаях могут быть использованы также амиодарон (внутривенно капельно или струйно в дозе 5 мг/кг массы тела, но не более 450 мг) или ритмонорм (внутривенно капельно в дозе 2 мг/кг массы тела, но не более 150 мг).

При экстрасистолических аритмиях, не представляющих реальной угрозы для жизни, подбор эффективного ААП для длительного применения проводится с помощью острых нагрузочных тестов. При этом антиаритмическое действие оценивается после однократного приема нагрузочных доз ААП, составляющих 1/2 – 2/3 суточной (табл. 1).

Таблица 1

Дозировки антиаритмических препаратов, используемые в острых лекарственных тестах у больных пожилого возраста с ЭА

Препараты	Доза при приеме внутрь, мг
Анаприлин	40
Атенолол	50
Метопролол	50
Этацитин	75
Этмозин	300
Дизопирамид	300
Мекситил	300
Верапамил	120

Для оценки эффективности ААП используются стандартная ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, функциональные пробы (ортостатическая, психоэмоциональная, дозированная физическая нагрузка).

Однако далеко не каждый ААП, показавший высокую антиаритмическую эффективность в остром лекарственном тесте или при пробном курсовом лечении, может быть использован для длительной терапии стабильной экстрасистолической аритмии у пожилых людей.

Другими условиями при выборе оптимального ААП являются: хорошая индивидуальная переносимость, минимальное негативное влияние на сократимость миокарда и проводящую систему сердца, отсутствие аритмогенного эффекта, способность оказывать антиишемическое действие.

У пожилых людей некоторые антиаритмические препараты в терапевтических дозах оказывают побочные эффекты, ухудшающие самочувствие и качество жизни больных (рис.2). Так, бета-адреноблокатор анаприлин в суточной дозе 80 мг эффективен у 39% больных с желудочковой ЭА, однако в 35% случаев наблюдались его побочные эффекты (выраженная брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада I ст., бронхоспазм, появление одышки при нагрузках, утомляемость, нарушение сна и др.). Дизопирамид у пожилых мужчин с аденомой предстательной железы нередко ухудшал мочеиспускание, что связано с хо-

линолитическим действием препарата. Мекситил в эффективной суточной дозе (600 мг), устранявшей желудочковую экстрасистолию, оказывал побочные эффекты у 33% пожилых больных (головокружение, онемение губ и языка и др.). Относительно часто (в 26% случаев) наблюдалось побочное действие терапевтических доз верапамила 240 мг/сут) – диспептические расстройства, брадикардия, гипотония, атрио-вентрикулярная блокада I ст.

Результаты собственных исследований свидетельствуют о достоверно лучшей переносимости пожилыми больными терапевтически эффективных доз этацитина (150 мг/сут) и амиодарона (400-600 мг/сут в течение 7-14 дней, затем 100-200 мг/сут). При длительном применении этацитина побочные эффекты наблюдались у 16% больных (легкое головокружение, неустойчивость при ходьбе, атрио-вентрикулярная блокада I ст.), при применении амиодарона – у 15% обследованных (брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада I ст.).

Следует отметить, что частота отмены этих ААП в связи с их побочными эффектами значительно ниже, чем при использовании других ААП: 4% при терапии этацитином, 6,2% при использовании амиодарона, 16% при использовании дизопирамида. При терапии анаприлином и верапамилем – соответственно у 12,3% и 9,4% обследованных.

При назначении ААП нередко приходится сталкиваться с возможностью развития их аритмогенного действия, представляющего угрозу для жизни больного. К сожалению, все известные ААП, включая бета-адреноблокаторы и амиодарон, в определенных условиях усиливают электрическую нестабильность миокарда и провоцируют новые, нередко более опасные, нарушения сердечного ритма.

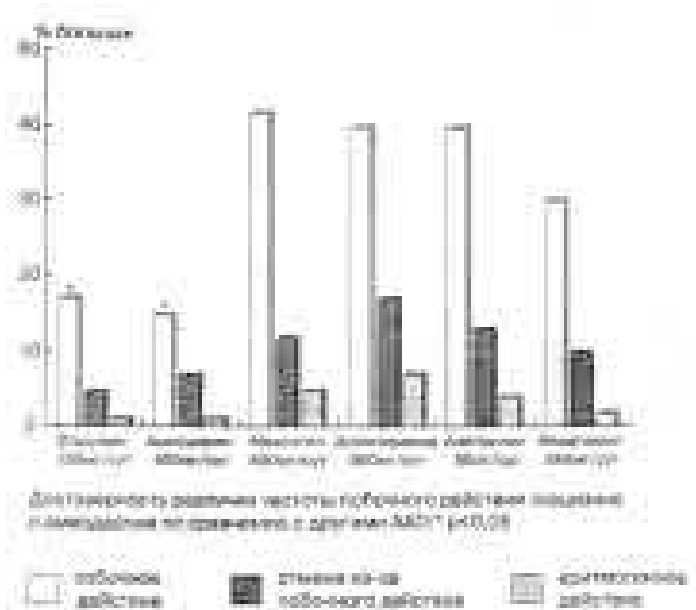


Рис. 2. Частота побочного действия антиаритмических препаратов у больных пожилого возраста при лечении экстрасистолической аритмии

Проведенные в 1985-1993 гг. многоцентровые исследования показали, что обладающие высокой антиаритмической эффективностью препараты подкласса IC (флекаинид, энкаинид, морицизин), тем не менее не улучшали длительный прогноз больных, перенесших инфаркт миокарда (исследования CAST-1 и CAST-2). В группах, получавших эти препараты, несмотря на успешное устранение желудочковой экстрасистолии, смертность оказалась выше, что объясняется аритмогенным действием препаратов IC подкласса у постинфарктных больных. Однако следует отметить, что эти препараты назначались больным вскоре после развития ИМ, а среди умерших были больные с кардиомегалией, нарушениями внутрижелудочковой проводимости, дисфункцией левого желудочка, злокачественными желудочковыми аритмиями (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков в анамнезе). Такая категория больных относится к группе высокого риска внезапной смерти, у них намного выше вероятность развития проаритмии при использовании любых антиаритмических препаратов. Причиной аритмогенного действия в этих исследованиях могло быть то, что большие дозы препаратов IC подкласса (этмозин – 900-1200 мг/сут) назначались постинфарктным больным с относительно низкой фракцией выброса (менее 40%). У таких больных, по данным Podrid P.J. (1987), аритмогенное действие морицизина (этмозина) наблюдалось в 4 раза чаще, чем при назначении препарата пациентам с менее выраженной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса более 40%). По данным Horowitz L.N. (1990), эффективность морицизина в устранении и профилактике устойчивой желудочковой тахикардии у постинфарктных больных зависит от состояния сократительной способности левого желудочка: при ФВ более 40% препарат эффективен в 35%, при ФВ менее 40% – только у 18% пациентов.

Учитывая результаты многоцентровых исследований, ААП препараты IC класса не следует рекомендовать для лечения экстрасистолических аритмий таким категориям пожилых больных:

- лицам с нарушениями внутрижелудочковой проводимости (ширина комплекса QRS более 0,12 с) и синдромом удлиненного интервала Q-T;
- больным с дилатацией полости левого желудочка сердца и низкой фракцией выброса (менее 40%), сердечной недостаточностью 3-4 функционального класса;
- больным с острым инфарктом миокарда;
- постинфарктным больным с наличием в анамнезе фибрилляции желудочков и др. злокачественных желудочковых аритмий, если эффективность ААП и отсутствие их арит-

могенного действия не доказаны в электрофизиологических исследованиях и при суточном мониторинге ЭКГ.

В то же время при хронической ИБС, гипертонической болезни, миокардиодистрофиях, вегетососудистой дистонии этацизин и этмозин могут использоваться для длительного лечения желудочковых экстрасистолических аритмий у больных пожилого возраста. Вероятность их аритмогенного действия у пожилых больных с хронической ИБС и артериальной гипертонией незначительна. У находившихся под нашим наблюдением 140 больных с ЭА, получавших эти препараты, не было случаев усиления экстрасистолической аритмии или развития желудочковой тахикардии. Отсутствие аритмогенного действия объясняется тем, что для лечения этацизином и этмозином отбирали пожилых людей, не имевших противопоказаний и факторов риска развития проаритмии.

Результаты других многоцентровых исследований показали, что для категории постинфарктных больных, имеющих злокачественные желудочковые аритмии и выраженную систолическую дисфункцию левого желудочка, препаратом выбора является амиодарон. Его применение позволило существенно уменьшить смертность от аритмий и общую кардиальную смертность (исследования САМИАТ, ЕМИАТ и др.).

Сравнение профиля гемодинамического действия ААП у пожилых больных с хронической ИБС (рис.3) свидетельствует об определенных преимуществах этацизина и амиодарона. Так, этацизин в терапевтически эффективных суточных дозировках не оказывает влияния на сократимость миокарда левого желудочка и его насосную функцию, артериальное давление и хронотропную функцию сердца. Амиодарон не снижает сократимость миокарда, насосную функцию и артериальное давление, однако у части больных оказывает выраженный отрицательный хронотропный эффект, что может

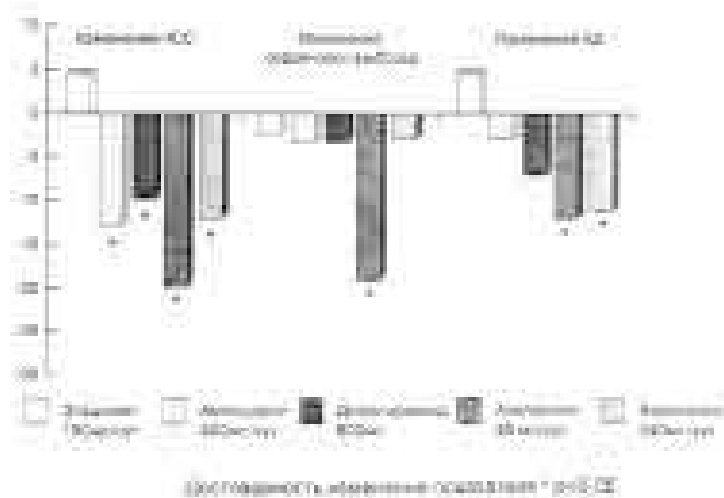


Рис. 2. Влияние антиаритмических препаратов на показатели гемодинамики у больных пожилого возраста с экстрасистолической аритмией

приводить к развитию брадикардии. Дизопирамид, анаприлин и верапамил снижают АД, оказывают значительный отрицательный хронотропный эффект, а бета-адреноблокатор анаприлин в суточной дозе 80 мг, наряду с этим, ухудшает сократимость миокарда и его насосную функцию.

Таким образом, антиаритмические препараты больным старшего возраста следует назначать с учетом состояния гемодинамики (ЧСС, уровень АД, минутный объем кровообращения) и сократительной способности миокарда. При наличии сердечной недостаточности противопоказаны хинидин, новокаинамид, дизопирамид, верапамил, бета-адреноблокаторы в больших дозах. В этих случаях под контролем гемодинамических показателей можно применить амиодарон, этацизин, этмозин, которые обладают меньшим кардио-депрессивным эффектом.

У больных старших возрастов существует пониженная толерантность к большинству антиаритмических препаратов. Поэтому лечение ими необходимо начинать с меньших доз, чем у людей молодого возраста, если позволяет состояние больного. В дальнейшем при хорошей переносимости препарата и отсутствии побочных эффектов дозу можно постепенно увеличить до оптимальной (табл. 2).

После получения выраженного антиаритмического эффекта можно попытаться уменьшить дозу ААП. При прекращении приема ААП за исключением амиодарона, который имеет большой период полувыведения из организма, экстрасистолическая аритмия у многих больных возобновляется через 1-2 суток. Поэтому терапию поддерживающими дозами ААП, которые определяются индивидуально, необходимо проводить длительно, в течение многих месяцев.

В лечении больных старшего возраста с ЭА для предупреждения полипрагмазии целесообразным является назначение препаратов, обладающих несколькими механизмами терапевтического действия — антиангинальным, антиаритмическим, гипотензивным.

При выборе ААП для лечения ЭА у пожилых больных необходимо также учитывать состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Для его оценки в последние годы широко используется спектральный анализ variability сердечного ритма. В настоящее время установлено, что большинство ААП способны модифицировать состояние вегетативной регуляции ССС.

Так, этацизин, дизопирамид и этмозин уменьшают мощность высокочастотной компоненты variability СР, что свидетельствует об их холинолитическом действии. Пропранолол и др. бета-адреноблокаторы, наоборот, уменьшают мощность очень низкочастотной компоненты ВСР и увеличивают мощность ее высокочастотной компоненты, что характерно для уменьшения симпатических влияний и усиления парасимпатических. Некоторые ААП не оказывают влияния на состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности (верапамил, мекситил).

Способность ААП модифицировать вегетативные влияния на сердце играет определенную роль в реализации их противоаритмического и аритмогенного действия. По нашим данным, эффективность анаприлина при желудочковой экстрасистолии в 2 раза выше у больных с преобладанием симпатических влияний. Под влиянием лечения у них произошло уменьшение симпатической активности и усиление парасимпатических влияний на сердце. Однако при назначении анаприлина лицам с преобладанием парасимпатической активности наблюдалось усугубление вегетативного дисбаланса, что способствовало развитию аритмогенного эффекта препарата у 5% больных. Антиаритмическое действие этацизина и дизопирамида более выражено у больных с преобладанием парасимпатического тонуса. Устранение ЭА сопровождалось уменьшением мощности высокочастотной компоненты ВСР, что характеризует уменьшение парасимпатических влияний на сердце. Критерии выбора ААП в зависимости от состояния вегетативной регуляции представлены в таблице 3.

Выбор оптимального ААП может быть произведен на основании результатов выполнения ортоклиностатической пробы и дозированной нагрузки

Таблица 2

Оптимальные разовые и суточные дозы антиаритмических препаратов для длительного лечения экстрасистолических аритмий у больных пожилого возраста

Препараты	Минимальные эффективные дозировки		Оптимальные дозировки	
	Разовая, мг	Суточная, мг	Разовая, мг	Суточная, мг
Этацизин	50	100	50-75	150
Этмозин	100	300	150-200	600
Дизопирамид	100	300	100-200	400-600
Мекситил	100	300	200	600
Анаприлин	10	30	20	60
Атенолол	12,5	12,5-25	25-50	50-100
Метопролол	12,5	12,5-25	25-50	50-100
Амиодарон			200	400-600 мг, (10-14 суток), затем 100-200 мг
Верапамил	40	120	80	240

Таблица 3

Выбор антиаритмических препаратов у больных с нарушениями сердечного ритма в зависимости от индивидуальных особенностей вегетативной регуляции сердечной деятельности

Вариант вегетативной регуляции	Критерий	Препараты выбора
Преобладание парасимпатических влияний	Вклад мощности HFC в общую мощность спектра более 50%	этацизин, этмозин, дизопирамид
Нормальное соотношение симпатических и парасимпатических влияний на сердце	Вклад мощности HFC в общую мощность спектра от 30 до 50 %	верапамил, амидапон, мекситил, лидокаин
Преобладание симпатических влияний	Вклад мощности LFC и VLFC в общую мощность спектра более 70%	бета-адреноблокаторы, амидапон

25-50 Вт. Усиление аритмии в горизонтальном положении или через несколько минут после нагрузки свидетельствует в пользу назначения этацизина или дизопирамида, тогда как увеличение числа экстрасистол при переходе в вертикальное положение или во время нагрузки является основанием для назначения бета-адреноблокатора или амиодарона.

Лечение больных пожилого и старческого возраста с ЭА, как и другими нарушениями сердечного ритма, должно обязательно включать препараты, улучшающие метаболизм миокарда (витамины группы В, токоферол, аскорбиновую кислоту, рибоксин, инозин, АТФ-лонг, калия оротат, анаболические стероидные препараты, поляризующую смесь, милдронат и др. в разных сочетаниях). Существенным элементом терапии является нормализация электролитного обмена, учитывая то, что при гипокалиемии ослабляется терапевтический эффект почти всех антиаритмических средств. Особенно эффективно внутривенное введение поляризующей смеси. Для перорального лечения рекомендуются панангин, аспаркам. В терапевтический комплекс наряду с антиаритмическими препаратами включают седативные средства (валериана, пустырник, адаптол, ноофен, сибазон и др.).

Больные, получающие ААП, требуют тщательного наблюдения, проведения лабораторных и

инструментальных исследований. Лечение необходимо начинать в условиях стационара, учитывая то, что аритмогенное действие ААП возникает в первые дни их приема.

Для своевременного выявления аритмогенного действия ААП и их нежелательного влияния на проводимость целесообразно проводить ЭКГ-исследование, мониторирование сердечного ритма, функциональные пробы, следить за интервалом QT и шириной комплекса QRS, определять уровень калия в сыворотке крови. При увеличении QT и QRS более чем на 30%, развитии аритмогенного действия (табл. 4) лечение препаратом необходимо прекратить.

При длительном амбулаторном лечении больные должны вести дневники самоконтроля, каждый месяц пациентов необходимо осматривать и регистрировать ЭКГ с целью своевременного выявления нарушений атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, удлинения интервала QT, которое предшествует развитию аритмогенного действия ААП. Больным, получающим ААП, каждые 3-6 мес необходимо проводить биохимическое исследование крови (при приеме бета-адреноблокаторов – липиды и сахар крови, при приеме амиодарона – трансаминазы). При длительном приеме амиодарона необходимо каждые 6 мес определять уровень тиреоидных гормонов в плазме

Таблица 4

Критерии аритмогенного эффекта антиаритмических препаратов по данным суточного мониторирования ЭКГ

1	Увеличение в 4 раза частоты желудочковых экстрасистол (ЖЭ) по сравнению с исходной (до приема препарата);
2	Увеличение числа парных или залповых ЖЭ и периодов ЖТ;
3	Появление периодов длительной желудочковой тахикардии.

Таблица 5

Требования к идеальному антиаритмическому препарату

1	Широкий спектр выраженного антиаритмического действия
2	Снижение риска внезапной смерти у постинфарктных больных
3	Быстрое достижение эффекта
4	Низкая аритмогенность
5	Отсутствие отрицательного влияния на сократимость миокарда
6	Наличие антиагинального и гипотензивного действия
7	Хорошая переносимость при длительном применении

крови (выявление гипо- или гипертиреоза), проводить рентгенографию легких с целью раннего выявления пневмонита.

Несмотря на то, что в арсенале врача имеется значительное количество эффективных ААП, в настоящее время нет средств, соответствующих всем требованиям, предъявляемым к идеальному ААП (табл. 5).

Недостатком анаприлина и верапамила является их сравнительно невысокая эффективность при желудочковых экстрасистолических аритмиях, относительно большая частота побочных эффектов у пожилых людей при длительном применении. Преимуществом бета-адреноблокаторов является наличие антиишемического и антифибрилляторного действия, что обеспечивает высокую эффективность этих препаратов в предупреждении внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Такое же действие оказывает амиодарон, который имеет широкий спектр выраженного антиаритмического действия у больных с экстрасистолическими аритмиями, пароксизмальными наджелудочковыми и желудочковыми тахикардиями, мерцательной аритмией. Его основные недостатки

— медленное наступление эффекта и нежелательное влияние на легкие, щитовидную железу и печень при длительном применении. Преимуществом этацизина является широкий спектр выраженного антиаритмического действия, быстрое устранение аритмии, возможность применения при начальных проявлениях сердечной недостаточности, хорошая переносимость при длительном применении, отсутствие отрицательного хронотропного эффекта (возможен прием у больных с брадикардией функционального характера). В то же время следует помнить, что, как и все препараты IC подкласса, этацинин может оказывать аритмогенное действие у больных с острой коронарной недостаточностью, у постинфарктных больных с кардиомегалией, аневризмой левого желудочка, нарушениями внутрижелудочковой проводимости, низкой фракцией выброса левого желудочка. У таких больных следует избегать назначения препаратов IA и IC подклассов. Вместе с тем у большого числа пожилых больных с хронической ИБС этацинин может быть средством выбора для длительного лечения экстрасистолических аритмий и профилактики пароксизмов мерцательной аритмии.

1. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. — К.: Здоров'я, 1993. — 840 с.
2. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Сравнительная оценка эффективности этмозина и этацизина при желудочковой экстрасистолии у больных ИБС пожилого возраста // Проблемы старения и долголетия. — 1993. — Т. 3. — Ш. — С. 41-47.
3. Коркушко О. В., Шатило В.Б., Котко Д. Н., Христофорова А. М. Результаты медикаментозной терапии экстрасистолических аритмий у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста // Український кардіологічний журнал. — 1994. — №1. — С. 26-30.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. — Санкт-Петербург: Гиппократ, 1992. — 544 с.
5. Порушення ритму серця: вікові аспекти II Матеріали 1-ї української науково-практичної конференції з міжнародною участю (Київ. 19-20 жовтня 2000 р.). — К.: Алкон, 2000. — 217с.
6. Чабан Т.І. Сучасні методи дослідження вегетативної нервової системи при серцевій недостатності // Український кардіологічний журнал. — 1998. — №4. — С. 59-63.
7. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators Preliminary Reports. Effects of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression of the myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 1989. — V. 321. — P. 406-411.
8. Effect of the Antiarrhythmic agent Moricizine on Survival after Myocardial Infarction. The CAST II//N. Engl. J. Med. — 1992. — V. 327. № 4. — P. 227-234.
9. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. — Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart. J. —1996. — V. 17. — P. 354-381.

**О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.Ю. Лішневська
АНТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ В ТЕРАПІЇ
ЕКСТРАСИСТОЛІЧНИХ АРИТМІЙ У ХВОРИХ
ПОХИЛОГО ВІКУ**

У статті розглянуті особливості застосування сучасних антиаритмічних засобів в гериатрії. Наведені конкретні рекомендації щодо критеріїв вибору та тактики лікування зазначеними засобами різних клінічних форм екстрасистолії в старості.

**O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, V.Yu. Lishnevskaya
ANTI-ARRHYTHMICAL DRUGS IN THE THERAPY
OF EXTRASYSTOLIC ARRHYTHMIAS IN ELDERLY
PATIENTS**

In the present paper the peculiarities of using of a modern antiarrhythmic drugs in geriatrics have been looked. The concrete recommendations concerning criteria of selection of these drugs and treatment of the different form of extrasystolic arrhythmias in the elderly have been elucidated.

О.В. КОРКУШКО, В.Ю. ЛИШНЕВСКАЯ, В.Б. ШАТИЛО

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных форм нарушений сердечного ритма, уступая место по частоте только экстрасистолическим аритмиям [1,3,5]. Однако, в отличие от последних, ФП в большей степени ухудшает течение основного заболевания [1,5,6,13]. Во-первых, у больных без адекватного лечения ФП нерегулированная частота сердечного ритма обуславливает гемодинамически малоэффективные или неэффективные сокращения желудочков, что способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, недостаточности коронарного и мозгового кровообращения. Во-вторых, при ФП в полости левого предсердия быстро образуются тромбы, которые являются причиной тромбоэмболических осложнений.

Особенно важное клиническое значение имеет ФП у больных пожилого возраста. Это связано с увеличением распространенности ФП в старших возрастных группах — от 2 % у людей моложе 60 лет до 8-12 % у лиц старше 75 лет. Вследствие возрастного снижения адаптационно-приспособительных возможностей, в частности сердечно-сосудистой системы, ФП у пожилых больных даже при меньшей частоте сердечных сокращений более быстро приводит к развитию сердечной недостаточности [3]. Существенным является и то, что на фоне возрастных нарушений микроциркуляции и реологических свойств крови формирование тромбов в левом предсердии у пожилых больных начинается уже в течение первых 2-х суток ФП. В связи с этим возрастает потенциальный риск тромбоэмболических осложнений [6]. Поэтому у этой категории больных необходимо стремиться к максимально быстрому купированию пароксизма ФП или к уменьшению частоты желудочковых сокращений.

Вопросы медикаментозного лечения и профилактики пароксизмальной формы ФП в последние годы достаточно широко обсуждаются в медицинской литературе [1,5,6,8,10,22]. Однако, несмотря на новые данные, касающиеся патогенеза ФП, выбор антиаритмических средств для устранения пароксизмов ФП и их профилактики в большинстве случаев осуществляется врачами эмпирически, ис-

ходя из собственного опыта использования препаратов, сведений об эффективности их предыдущего использования у конкретного больного, а также спектра возможного антиаритмического действия. К сожалению, в настоящее время у значительной части больных не представляется возможным предсказать эффективность антиаритмического препарата как для устранения приступа ФП, так и для предупреждения последующих пароксизмов. Возможно, что изучение предикторов и механизмов развития ФП, которое сейчас проводится за рубежом и в Украине, позволит перейти от эмпирического к дифференцированному назначению антиаритмических препаратов при пароксизмальной ФП.

1. Устранение пароксизма фибрилляции предсердий.

Возвращаясь к проблеме лечения ФП, можно констатировать, что среди существующих антиаритмических препаратов (классификация Williams-Harrison), наиболее эффективными для устранения приступов ФП, независимо от возраста больных, являются препараты IC (этацизин, пропafenон, флекаинид), III (амиодарон, соталол) и, в меньшей степени, IA класса (новокаиномид, дизопирамид, хинидин) [11,6,8,10,22]. Препараты II-го (бета-адреноблокаторы) и IV-го классов (верапамил) не имеют самостоятельного значения в ликвидации пароксизма ФП. Восстановление синусового ритма после их введения наблюдается очень редко, не отличаясь по частоте от результатов применения плацебо. Однако у больных с пароксизмальной ФП используется другое полезное свойство бета-адреноблокаторов и верапамила — их способность уменьшать частоту сокращений желудочков за счет угнетения атриовентрикулярной проводимости [6,8,10]. Поэтому эти антиаритмические средства можно использовать на начальном этапе лечения пароксизма ФП. Таким же образом действуют и сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин). Помимо замедления атриовентрикулярной проводимости и уменьшения частоты сердечных сокращений, сердечные гликозиды усиливают сократимость ми-

окарда, что дает дополнительный терапевтический эффект у больных с сердечной недостаточностью.

Препараты класса 1В (лидокаин, мекситил) не устраняют пароксизм ФП и не уменьшают частоту желудочковых сокращений, поэтому они не показаны для лечения больных с ФП.

Таким образом, когда возникает необходимость медикаментозного устранения пароксизма ФП, выбор врача сосредоточен на нескольких препаратах. Среди них — этацизин, пропafenон (класс 1С), дизопирамид, новокаиnamид (класс 1А), кордарон и соталол (класс III). Хинидин (класс 1А) уступает по эффективности препаратам 1С и III классов. С другой стороны, хинидин более токсичен, хуже переносится больными и, что особенно важно, чаще оказывает опасное для жизни аритмогенное действие [17]. В связи с этим в последние годы хинидин применяется относительно редко. Он используется у больных с затяжными пароксизмами ФП, которые не удается устранить другими антиаритмическими средствами [22].

При решении вопроса выбора антиаритмического препарата для лечения пароксизмальной ФП в каждом случае необходимо соотнести потенциальную пользу от применения препарата и потенциальный риск развития побочного, в том числе аритмогенного действия [1,3].

Эффективность и безопасность зависят не только от фармакологических свойств антиаритмических средств, но также от структурно-функционального состояния миокарда, наличия электролитных сдвигов, нарушений функции печени и почек и др. факторов, которые необходимо учитывать еще до назначения препарата [3].

Тактика лечения пароксизмальной ФП зависит от наличия органического поражения миокарда, состояния его сократительной способности, гемодинамики, общего состояния больного. У части людей среднего и пожилого возраста при отсутствии выраженной патологии миокарда (ИБС, кардиопатия, миокардит и др.), стабильной гемодинамике и удовлетворительном состоянии можно повременить с назначением антиаритмиков. Пароксизмы ФП нередко прекращаются самостоятельно или после назначения седативных препаратов. Хорошо зарекомендовали себя при этом такие препараты как адаптол (мебикар), ноофен (фенибут), сибазон (реланиум), препараты боярышника. У 38 % больных приступы ФП прекращались после приема плацебо [18]. Однако, у большинства больных, особенно у лиц пожилого возраста, пароксизмы ФП обусловлены органической патологией сердечно-сосудистой системы (ИБС гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность и др.). Как отмечалось выше, приступы аритмии ухудшают состояние таких больных, дестабилизируют гемодинамику, ухудшают коронарное и мозговое кровообращение, усиливают проявления сердечной недостаточности, повышают риск тромбоэмболических осложнений. Лечение ФП у таких больных проводится антиаритмическими препаратами на фоне коррекции нарушений электролитного, баланса и метаболизма (препараты калия и

магния, поляризирующая смесь, милдронат, антиоксиданты и др). При затяжных пароксизмах ФП длительностью более 2-х суток обязательно следует назначать дезагреганты (аспирин 75-125 мг/сут, курантил 75-225 мг/сут, клопидогрель 75 мг/сут, их комбинации) или непрямые антикоагулянты (варфарин) для профилактики тромбоэмболических осложнений. У людей пожилого возраста дезагреганты или антикоагулянты необходимо применять уже в 1-е сутки развития ФП [3,6].

Следует отметить, что эффективность антиаритмических средств зависит от длительности пароксизма ФП (они неэффективны, если аритмия сохраняется более 2-х месяцев), от размера левого предсердия (высокая вероятность рецидивов ФП при диаметре левого предсердия более 45 мм), от состояния сократительной способности миокарда (при фракции выброса левого желудочка менее 40 % эффективность ниже, а риск аритмогенного действия выше).

В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что препараты 1С класса эффективно устраняют приступы ФП [2,12,15, 16,18,26,28]. Прием внутрь 400-600 мг пропafenона или 200-300 мг флекаинида восстанавливал синусовый ритм у 70-80 % больных. У 60 % больных пароксизмы ФП удавалось устранить внутривенным введением пропafenона в дозе 2 мг/кг [14,28], у 76 % больных — внутривенным введением такой же дозы флекаинида [15,18]. Результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования подтвердили высокую эффективность препаратов 1С класса: однократный прием нагрузочной дозы флекаинида (300 мг) или пропafenона (600 мг) устранял ФП у 50 % больных в течение первых 3-х часов и у 80 % — в течение 8-ми часов.

В нескольких исследованиях установлена довольно высокая эффективность при пароксизмальной ФП представителя препаратов 1С класса этацизина [7,9]. По данным Л.Г. Лозинского и соавт. восстановление синусового ритма произошло в 80 из 103 случаев (78 %) пароксизмальной ФП при использовании этацизина внутрь в дозе 100 мг [7]. У большинства больных приступ аритмии купировался в течение 3-х часов (в среднем через 1,9 ч). Применение у этих больных меньшей дозы этацизина (50 мг внутрь) оказалось неэффективным. Этацизин не восстанавливал синусовый ритм, если пароксизм ФП продолжался более 7 суток.

У больных с пароксизмальной ФП, рефрактерной к препаратам 1А класса, бета-адреноблокаторам и пропafenону, О. Г. Несукай и соавт. использовали внутрь 100 мг этацизина. Восстановление ритма наблюдалось в течение 1,5-2 ч у 67 % больных [9].

Под нашим наблюдением находились 10 больных пожилого возраста, у которых причиной пароксизмальной ФП были хроническая ИБС и (или) гипертоническая болезнь. Наши наблюдения подтвердили высокую эффективность этацизина. Период времени от начала пароксизма ФП до приема этацизина не превышал 2 ч. Под влиянием этацизи-

на (однократный прием внутрь в дозе 100 мг) в 5-ти случаях из 15-ти пароксизм ФП был устранен в течение первых 2-х часов (33 %), еще в 3-х случаях — в течение 3-го часа (20 %), в 2-х случаях — через 4-6 ч (13 %). Таким образом, эффективность 100 мг этацизина составила в целом 66 %.

У 8-ми больных при 10 приступах ФП этацизин использовался в меньшей дозе — 75 мг, которая, однако, оказалась недостаточно эффективной. Восстановление синусового ритма в течение 6-ти часов произошло только в 3-х случаях (30 %), что сопоставимо с эффектом плацебо.

Таким образом, применяя антиаритмические препараты 1С класса (этацизин, пропafenон, флекаинид), можно добиться ликвидации пароксизма ФП у 60-80 % больных, что в 2 раза превышает эффективность плацебо. Эти препараты, в частности этацизин, одинаково эффективны у молодых и пожилых больных.

Антиаритмическая эффективность средств 1А класса при пароксизмальной ФП ниже. Так, восстановление синусового ритма после внутривенного струйного введения 1000 мг новокаинамида или 150 мг дизопирамида произошло соответственно у 43 % [21] и 42 % больных [24], что лишь незначительно выше эффективности плацебо [18]. Тем не менее, в практической работе врачей скорой помощи и многих терапевтических стационаров новокаинамид является наиболее широко используемым препаратом для лечения пароксизмальной ФП.

В этой связи следует отметить, что при внутривенном струйном введении новокаинамида у больных пожилого возраста часто наблюдаются гипотензивные реакции [3]. Поэтому препарат у пожилых следует использовать более осторожно, чем у молодых людей. Во время и после введения новокаинамида необходим контроль за уровнем артериального давления и ЭКГ. При наличии внутрижелудочковых и предсердно-желудочковых блокад введение новокаинамида пожилым больным противопоказано. Если же в процессе лечения новокаинамидом наблюдается уширение комплекса QRS и (или) удлинение интервала QT более чем на 25 %, то введение препарата необходимо прекратить (угроза проаритмического действия).

У больных пожилого возраста преимущество имеет внутримышечное (5-10 мл 10 % раствора каждые 6 часов) или внутривенное капельное введение новокаинамида (5-7 мл 10 % раствора в 200 мл полиризующей смеси).

Хинидин при пароксизмальной ФП более эффективен, чем новокаинамид, однако более токсичен [17], в связи с чем у больных пожилого возраста используется в настоящее время весьма редко [3].

При высокой частоте сокращений желудочков препараты 1С или 1А классов целесообразно использовать вместе с бета-адреноблокаторами.

Как показали результаты исследований CASTI, CASTII, SWORD, препараты 1С класса флекаинид и этmozин повышали смертность у тех постинфаркт-

ных больных, которые имели большие размеры сердца, низкую фракцию выброса левого желудочка, постинфарктную аневризму, признаки выраженной сердечной недостаточности [19,27]. Смертельные случаи связаны с аритмогенным действием препаратов у больных с тяжелым поражением сердечной мышцы.

В литературе описаны редкие случаи аритмогенного действия этацизина, преимущественно при внутривенном введении высоких доз препарата (более 1 мг/кг массы тела) или при его совместном использовании с другими антиаритмическими средствами. При назначении таблетированной формы этацизина в суточной дозировке 150-200 мг аритмогенный эффект наблюдается в единичных случаях. Крупные контролируемые исследования с этацизином, аналогичные CAST-I или CAST-II, не проводились. Однако, учитывая полученные в этих многоцентровых исследованиях результаты и возможность развития аритмогенного эффекта этацизина, препарат не следует применять у больных с тяжелым органическим повреждением сердца (острый инфаркт миокарда, постинфарктный период, аневризма левого желудочка, кардиомегалия, сердечная недостаточность выше 2-го функционального класса), при полной блокаде ножки пучка Гиса, низкой сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка ниже 40%).

У этих больных, преобладающее большинство из которых пожилые и старые люди, безопасным и достаточно эффективным антиаритмическим препаратом для устранения пароксизмальной ФП является амиодарон [3,4,6]. Амиодарон также назначается больным, у которых оказались неэффективными препараты 1А и 1С классов, т.е. он считается препаратом резерва. Однако необходимо помнить об опасности последовательного использования препаратов 1-го и 3-го классов через небольшие промежутки времени (возможны удлинение интервала QT, внутрижелудочковые блокады, риск желудочковой тахикардии).

Эффективность амиодарона по результатам некоторых исследований достигает 80 % [12,20,22], Европейское общество кардиологов считает амиодарон эффективным и безопасным препаратом для устранения пароксизмальной ФП у больных с ишемической и неишемической кардиопатией.

При лечении пароксизмальной ФП амиодарон вводится внутривенно струйно (300 мг в 10-14 мл физиологического раствора хлористого натрия в течение 5 мин) или внутривенно капельно (300-450 мг в 200 мл физиологического раствора) [3-5]. Восстановление синусового ритма у 60 % пожилых больных происходит в течение 1-го часа, у других больных частота желудочковых сокращений уменьшается на 30-50 уд. в мин. При сохранении ФП через 2 ч повторно можно ввести такую же дозу амиодарона. В целом за 1-е сутки общая доза препарата у пожилых людей может составить 1000-1200 мг (у больных старше 75 лет — 600-900 мг).

Выполненные нами исследования показали, что амиодарон не уменьшает уровень артериального давления и сердечный выброс, что позволяет использовать препарат даже у тех пожилых больных, которые имеют выраженную сердечную недостаточность [4]. Однако, следует помнить, что заболевания щитовидной железы (как с повышенной, так и с пониженной функциональной активностью железы), которые достаточно широко встречаются у этой категории больных, ограничивают область применения амиодарона.

Эффективность при пароксизмальной ФП другого антиаритмического препарата 3-го класса соталола существенно уступает амиодарону и антиаритмическим препаратам 1С класса [26].

Для повышения эффективности лечения больных с пароксизмальной формой ФП антиаритмические препараты целесообразно применять с учетом состояния вегетативной регуляции. В одной из классификаций рассматриваются такие варианты развития пароксизмальной: вагусная (приступ возникает в связи с усилением тонуса парасимпатической нервной системы в состоянии покоя, вечером или ночью), адренергическая (развитие пароксизма в связи с усилением тонуса симпатической нервной системы при физических или психоэмоциональных нагрузках) [5,6]. При вагусной форме более эффективны препараты 1А класса, при адренергической – бета-адреноблокаторы, при смешанной – препараты 1С и III классов. Кроме того, для нормализации состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности целесообразно назначать такие веготропные препараты, как адаптол (мебикар), белласпон, препараты валерианы, боярышника и др.

Важное значение для эффективного лечения пароксизмальной ФП, особенно у пожилых людей с длительным анамнезом сердечно-сосудистой патологии, имеет коррекция метаболических нарушений [3]. На фоне адекватной метаболической терапии (милдронат, поляризующая смесь, альфа-токоферол, креатин-фосфат, АТФ-лонг и др.) применение антиаритмических препаратов более эффективно и более безопасно.

2. Предупреждение пароксизмальной фибрилляции предсердий.

При отсутствии поддерживающей терапии пароксизмы ФП возникают повторно в течение года у 50–85 % больных, тогда как профилактическое назначение антиаритмических препаратов позволяет уменьшить частоту рецидивов ФП до 27–60 %.

Следует отметить, что сохранение синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов не всегда обеспечивает высокое качество и продолжительность жизни больных. Например, результаты метаанализа исследований эффективности хинидина показали уменьшение частоты пароксизмов ФП в 2 раза, однако смертность в этой группе была выше, чем в контрольной группе [17]. Поэтому хинидин сейчас почти не используется для профилак-

тики пароксизмальной ФП, особенно у пожилых больных, которые более чувствительны к токсическому действию препарата [1,3,6].

У больных с бессимптомными или редкими пароксизмами ФП (менее 1 эпизода аритмии за 3 месяца) назначение антиаритмических препаратов не оправдано. Врачебная тактика состоит в лечении основного заболевания, обусловившего пароксизмальную ФП, и назначении курсовой метаболической терапии через каждые 3–4 месяца.

Больным с частыми пароксизмами ФП (чаще 1 эпизода за 3 месяца), имеющим отчетливую клиническую симптоматику, необходимо назначать длительную профилактическую антиаритмическую терапию с использованием препаратов 1С класса (этацизин, пропafenон) или III-го класса (амиодарон, соталол).

Препараты 1С класса пропafenон и флекаинид эффективно предупреждают пароксизмы ФП и безопасны при отсутствии выраженной органической патологии миокарда [11,16,25,28]. В то же время у больных с кардиопатиями и ИБС при их длительном применении увеличивается число случаев развития сердечной недостаточности, а во время пароксизма ФП наблюдается более высокая частота желудочковых сокращений [16].

Хорошие результаты получены при длительном применении другого представителя 1С класса этацизина. Л.Г. Лозинский и соавт. (1989) использовали этацизин в суточной дозе 150–200 мг от 1 месяца до 3–х лет (в среднем около 3 мес). За этот период частота рецидивов ФП существенно уменьшилась – от 6,4 до 0,6 за неделю. Кроме того, на 26 % уменьшилась продолжительность пароксизмов [7].

В другом исследовании О.Г. Несукай и соавт. показали, что у больных с пароксизмальной ФП, рефрактерной к препаратам 1А класса, бета-адреноблокаторам и пропafenону, этацизин в суточной дозе 150 мг на протяжении 3-х месяцев существенно уменьшил частоту пароксизмов ФП от $(3,6 \pm 0,4)$ до $(0,9 \pm 0,1)$ эпизодов за неделю [9]. При этом все больные отмечали улучшение качества жизни и самочувствия, они лучше переносили физические нагрузки. Длительный прием этацизина не оказывал влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и сократительную способность миокарда.

Под нашим наблюдением находились 7 пожилых больных с хронической ИБС (стабильная стенокардия напряжения 2-го функционального класса, сердечная недостаточность 1-го функционального класса) и пароксизмальной ФП, которые получали с целью профилактики пароксизмов ФП этацизин в суточной дозе 100–150 мг (в 2–3 приема) в течение шести и более месяцев. При пароксизмах ФП после однократного приема 100 мг этацизина у всех больных через 2–3 часа восстанавливался синусовый ритм. В процессе длительной профилактической терапии этацизином частота пароксизмов ФП уменьшилась от $(3,6 \pm 0,7)$ до $(1,1 \pm 0,5)$ эпизодов за месяц. На фоне применения препарата пароксизмы ФП протекали более легко, субъективно лучше

переносились больными, меньшей была частота сокращений желудочков во время эпизодов ФП. В случае развития пароксизмальной ФП в пределах 6-12 часов после очередного приема этацизина, больные принимали дополнительно 100 мг препарата, которые устраняли ФП через 1,5-2,5 ч.

По литературным данным, при длительном применении соталола у больных с пароксизмальной ФП эффективность препарата сопоставима с эффективностью хинидина. Преимуществом соталола является хорошая переносимость и отсутствие тахикардии при пароксизмах ФП.

Из препаратов III класса более эффективным для предупреждения пароксизмальной ФП является амиодарон [4,6,12,22,29]. Однако следует помнить, что при длительном применении препарата возможно развитие фиброза легких, изменения функционального состояния печени и щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз). Поэтому для поддерживающей терапии необходимо использовать малые дозы амиодарона (100-300 мг/сутки), регулярно (1 раз в 6 мес) осуществлять рентгенографию легких, определять активность трансаминаз в сыворотке крови и уровень тиреоидных гормонов в плазме.

Другие антиаритмические препараты (верапамил, бета-адреноблокаторы) менее эффективны в предупреждении пароксизмов ФП. Вместе с тем,

действие этих препаратов, направленное на патогенетические механизмы ИБС и гипертонической болезни, позволяет в ряде случаев уменьшить частоту эпизодов ФП и, что не менее важно, частоту сердечных сокращений во время пароксизмов.

При длительном применении антиаритмических средств важно своевременно выявлять предвестники их аритмогенного эффекта, к числу которых можно отнести удлинение интервала QT на 25 %, увеличение дисперсии интервала QT, расширение комплекса QRS на 25 %. При обнаружении таких изменений антиаритмический препарат необходимо отменить и решить вопрос о назначении через некоторое время другого антиаритмического препарата.

Таким образом, независимо от возраста этацизин (единственный представитель антиаритмических препаратов IC класса в Украине) используется для лечения и предупреждения пароксизмальной ФП при отсутствии выраженной патологии миокарда. У больных с тяжелым органическим поражением сердечной мышцы (инфаркт миокарда, постинфарктный период, аневризма левого желудочка, дилатационная кардиопатия, сердечная недостаточность III-IV функционального класса) для устранения и длительной профилактики пароксизмов ФП используется амиодарон.

1. Бобров В.О., Жартов О.Й., Левчук Н.П. Безпека та ефективність антиаритмічної терапії пацієнтів похилого віку з миготливою аритмією // Порушення ритму серця: вікові аспекти (Матеріали 1-ої української науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 19-20 жовтня 2000 р.). — Київ: ІВЦ «Алкон», 2000. — С.48-51.
2. Канарский С.Г., Скибицкий В.В. Сравнительная эффективность внутривенного введения пропafenона и прокаинамида у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий: рандомизированное плацебо-контролируемое слепое исследование // Кардиология, — 1998. — N 9, — С.42-46.
3. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Шатило В.Б., Лишневак В.Ю., Федько Г.П. Нарушения сердечного ритма у пожилых и старых людей (роль возрастных изменений, диагностика и лечение) // Порушення ритму серця: вікові аспекти (Матеріали 1-ої української науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 19-20 жовтня 2000 р.). — Київ: ІВЦ «Алкон», 2000. — С.102-126.
4. Коркушко О.В., Лишневак В.Ю., Шатило В.Б. Применение кордарона в кардиологической практике // Порушення ритму серця: вікові аспекти (Матеріали 1-ої української науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 19-20 жовтня 2000 р.). — Київ: ІВЦ «Алкон», 2000. — С. 102-126.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. — Спб.: «Гиппократ», 1992. — 544 с.
6. Лишневак В.Ю., Коркушко О.В. Фибрилляция предсердий и возраст // Порушення ритму серця: вікові аспекти (Матеріали 1-ої української науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 19-20 жовтня 2000 р.).- Київ: ІВЦ «Алкон», 2000. — С.138-151.
7. Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. Опыт использования этацизина в таблетках при пароксизмах трепетания и мерцания предсердий // Клиническая медицина. — 1989. — N 10. — С.50-54.
8. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — Москва: Медицинская практика, 1996. — 778 с.
9. Несукай Е.Г., Хомченкова Н.И., Дземан ММ. Выбор антиаритмического препарата для профилактики рецидивирующей фибрилляции предсердий // Матеріали науково-практичної конференції. — 1999 — С.80-81.
10. Сулимов В.А. Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: настоящее и будущее // Кардиология. — 1999. — N 7. — С.69-76.
11. Anderson J.L., Gilbert E.M., Alpert B.L. et al. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group // Circulation. — 1989. — V. 80. — P. 1557-1570.
12. Bellandi F., Cantini F., Pedove T. et al. The efficacy of intravenous propafenon and amiodarone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation. A 1-year follow up with oral treatment // G. Ital. Cardiol. — 1993. — V. 23. — P. 261-271.

13. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 1998 – V.98. – P.946-952.
14. Bianconi L., Boccadamo R., Pappalardo A. et al. Effectiveness of intravenous propafenon for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – V. 64. – P.335-338.
15. Borgeat A., Goy J.J., Maendly R. et al. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm // *Am. J. Cardiol.* – 1986 – V.58. – P.496-498.
16. Boriani G., Bi/fi M., Capucci A. et al. Oral propafenon to convert recent – onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – V.126. – P.621-625.
17. Coplen S.E., Antman E.M., Berlin J.A. et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trials // *Circulation*. – 1990. – V.82. – P.1106-1116.
18. Donovan K.D., Dobb G.J., Coombs L.J. Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 1992, – V.70. – P.50A-55A.
19. Echt D.S., Liebson Ph.R., Mitchel L.B. et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V.327. – P.781-788.
20. Gold R.L., Haffaiee C.I., Charos G. et al. Amiodarone for refractory atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – V.57. – P.124-127.
21. Haipern S.W., Ellrodt G., Singh B.N., Mandel W.J. Efficacy of intravenous procainamide infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm. Relation of left atrial size // *Br. Heart J.* – 1980. – V.44. – P.589-595.
22. Hohnloser S.H., Li Y.G., Campbell R.W. et al. Pharmacological management of atrial fibrillation: an update // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2000. – V.5. – P.11-16.
23. Kerr C.R., Klein G.J., Axelson J.E., Cooper J.C. Propafenone for prevention of recurrent atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – V. 61. – P.914-916.
24. Luoma P., Kujala P.A., Takkunen J.T. Intravenous disopyramide for conversion of supraventricular arrhythmias to sinus rhythm // *Acta Med. Scand.* – 1978 – V.204. – Suppl. 621. – P.21-38.
25. RaSTnussen K., Anderson A., Abrahamsen A.M. et al. Flecainide versus disopyramide in maintaining sinus rhythm following conversion of chronic atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 1989. – V. 9, Suppl.1. – P.52-55.
26. Reimold S.C., Cantillon C.O., Friedman P.L. et al. Propafenon versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – V.71. – P.558.
27. Rodgers W.J., Epstein A.E. et al. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. II Investigators) // *N Engl J Med* – 1992. – V.328. – P.227-233.
28. Stroobandt R., Stiels B., Hoebrechts R. Propafenon for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – V. 79. – P. 418-423.
29. Vitolo E., Frond M., Laravere M.T. Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation // *Acta Cardiol* – 1981. – V.36. – P.431.

А.Э. РАДЗЕВИЧ, А.Ю. КОНЯХИН, Т.Р. КАМЕНЕВА,
Б.А. РОДИОНОВ, М.Ю. ЗАХАРОВА

МЕСТО ЭТАЦИЗИНА В ТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца, составляя 80% от всех суправентрикулярных тахикардий. Примерно треть всех госпитализаций по поводу нарушений ритма составляет ФП [6]. Согласно данным Фремингемского исследования ФП встречается у 0,3-0,4% взрослого населения и ее распространенность увеличивается с 0,5% у лиц 50-59 лет до 5% — старше 65 лет и 9% в возрастной группе 80-89 лет [9].

По определению экспертов Американского колледжа кардиологов (АКК), Американской ассоциации сердца (ААС) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) ФП — это суправентрикулярная тахикардия, которая характеризуется некоординированной активацией предсердий, приводящей к нарушению механической функции предсердий [6].

В настоящее время общепринятой классификации ФП не существует. В классификации, предложенной экспертами АКК/ААС/ЕОК (2001г.), рекомендуется различать «впервые выявленный эпизод ФП» (продолжительностью более 30 секунд) и «рецидивирующую форму ФП» (два и более эпизодов ФП). Если синусовый ритм восстанавливается спонтанно, рецидивирующая форма ФП обозначается как пароксизмальная персистирующая. Устойчивая форма ФП (длительностью более 7-ми суток) определяется как персистирующая. В дальнейшем, прерывание эпизодов ФП фармакологическими методами или электрической кардиоверсией не меняет определений. Персистирующая ФП может быть как первым проявлением тахикардии, так и кульминацией рецидивирующих эпизодов пароксизмальной ФП, а также включает случаи длительно существующей ФП, при которых кардиоверсия не показана или не предпринималась (обычно данные случаи переходят в постоянную форму ФП).

ФП относится к таким нарушениям ритма, которые далеко не всегда требуют наличия грубого морфологического субстрата для своего возникновения. Примерно у 90% пациентов с постоянной ФП эта аритмия является следствием органических заболеваний сердца. При этом клапанные пороки сердца выявляются более, чем у 30%, ишемическая болезнь сердца — у 20%, артериальная гипертензия — у 15%, кардиомиопатии — у 10% больных. У 10% пациентов констатируют идиопатическую форму ФП [I. Van Gelder и соавт., 1991, 15]. При пароксизмальной форме ФП, напротив, до 60% больных составляют лица с идиопатической ФП, а органические заболе-

вания сердца играют значительно меньшую роль [F. Murgatroyd и соавт., 1993, 15].

К факторам, предрасполагающим к развитию ФП, относятся заболевания и патологические состояния, приводящие к изменению электрофизиологических свойств предсердий и создающие основу для дезорганизованного, фрагментарного распространения импульсов. Прежде всего это ревматические и врожденные пороки сердца и кардиомиопатии, приводящие к перегрузке предсердий давлением или объемом, к их гипертрофии, дилатации и к развитию в последующем дегенеративных и фиброзных изменений (таблица №1) [1].

Известной причиной ФП является тиреотоксикоз, при котором возбудимость предсердий повышена в результате прямого действия тиреоидных гормонов, а также за счет опосредованного через симпатическую нервную систему эффекта. Более высокая чувствительность предсердий к аритмогенному действию тиреоидных гормонов по сравнению с желудочками связана с большей плотностью β-адренорецепторов в ткани предсердий [16, 18]. В начале заболевания ФП носит пароксизмальный характер, а с прогрессированием тиреотоксикоза может перейти в постоянную форму [2].

Таблица №1

Причины и факторы риска фибрилляции предсердий:

- ✓ Приобретенные и врожденные пороки сердца
- ✓ Кардиомиопатии
- ✓ Гипертоническое сердце
- ✓ Хроническая сердечная недостаточность
- ✓ Острый инфаркт миокарда
- ✓ Миокардит, перикардит
- ✓ Хирургические вмешательства на сердце
- ✓ Тиреотоксикоз
- ✓ Алкогольная интоксикация
- ✓ Хронический алкоголизм
- ✓ Сахарный диабет
- ✓ Ожирение
- ✓ Феохромоцитома
- ✓ Нейроциркуляторная дистония
- ✓ Хроническое легочное сердце
- ✓ Тромбоэмболия легочной артерии

Обстоятельства, которые следует учитывать при решении вопроса о целесообразности восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий

№	Обстоятельства в пользу восстановления синусового ритма и назначения поддерживающей антиаритмической терапии	Обстоятельства в пользу сохранения фибрилляции предсердий и фармакологического контроля частоты желудочковых сокращений
1.	Симптомы хронической сердечной недостаточности или слабость нарастают в отсутствии синусового ритма	Отсутствие ухудшения симптоматики на фоне ФП, если ЧЖС контролируется
2.	Гипертрофия или выраженное нарушение функции левого желудочка: ФП обычно сопровождается ухудшением симптоматики	Нормальная или почти нормальная функция левого желудочка
3.	Размер левого предсердия менее 50 мм	Размер левого предсердия более 50 мм
4.	Длительность ФП менее 1 года	Длительность ФП более 1 года
5.	Молодые, активные больные	Пожилые, малоактивные люди
6.	Наличие пароксизмальной формы ФП	Стойкая ФП
7.	Противопоказания для длительной антикоагулянтной терапии	Отсутствие противопоказаний к назначению антикоагулянтов
8.		Невозможность удерживать синусовый ритм, несмотря на кардиоверсию и адекватную антиаритмическую терапию

Клинические проявления и течение заболевания у большей части больных с ФП тесно связаны с преобладанием парасимпатического или симпатического влияния вегетативной нервной системы. Вагусный вариант выявляется у больных с идиопатической ФП и практически никогда не встречается при органическом поражении сердца.

Для него характерны достаточно частые эпизоды ФП, возникающие ночью или после, плотной еды, употребления спиртных напитков. Во время пароксизмов, которым нередко предшествует брадикардия, наблюдается чередование ФП и трепетания предсердий (ТП). Этот клинический вариант встречается преимущественно у мужчин в возрасте 30-50 лет и не имеет трансформации в хроническую форму. Адренергический вариант ФП встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин любого возраста, чаще всего имеющих органическое заболевание сердца. Эпизоды ФП возникают днем, при эмоциональной или физической нагрузке на фоне тахикардии, причем в ряде случаев имеется определенный критический порог ЧСС, превышение которого провоцирует эпизоды ФП [5, 12].

Лечение больных с персистирующей формой ФП включает в себя терапию самой аритмии и профилактику тромбоэмболии. При этом возможны два основных подхода [1]:

1. восстановление синусового ритма (фармакологическая кардиоверсия (ФКВ) или электрическая кардиоверсия (ЭКВ)) и его поддержание;
2. контроль частоты желудочковых сокращений при сохраняющейся ФП.

Антиаритмическая лекарственная терапия применяется у пациентов с ФП по следующим показаниям:

1. для восстановления синусового ритма (ФКВ);
2. для повышения эффективности электроимпульсной терапии;
3. для профилактики ранних рецидивов ФП после кардиоверсии;
4. для поддержания синусового ритма после ФКВ или ЭКВ;

5. для облегчения трансформации ФП в ТП, которое может быть купировано с помощью сверхчастой предсердной стимуляции [5].

6. для фармакологического контроля частоты желудочковых сокращений.

Согласно классификации, предложенной в 1970г. V.Williams и позже дополненной другими исследователями (B.Singh, D.Harrison, J.Morganroth), выделяют 4 класса антиаритмических препаратов (ААП) [17].

Согласно рекомендациям АКК/ААС/ЕОК тактика ведения пациента определяется формой ФП и целесообразностью восстановления и поддержания синусового ритма, контроля над ЧЖС и терапии антикоагулянтами [6].

L.Mackstaller и J.Alpert рекомендуют учитывать следующие обстоятельства при решении вопроса о восстановлении синусового ритма у больных с ФП или контроле над ЧЖС при сохранении ФП (таблица №2) [8].

Согласно рекомендациям экспертов АКК/ААС/ЕОК основное место в ФКВ при ФП отводится ААП III класса (амиодарону, дофетилиду, ибутилиду, азимилиду) и IC класса (пропафенону, флекаиниду). При этом препараты IC класса являются первой линией средств лечения ФП при отсутствии органического поражения сердца. ААП III класса являются препаратами выбора при наличии органического поражения сердца. Для купирования пароксизма ФП длительностью более 7 дней рекомендуют ААП IA класса (хинидин) [6].

Поддержание синусового ритма после его восстановления имеет важное значение у больных с ФП. Учитывая, что любая форма ФП представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, большинство больных нуждается в длительном профилактическом назначении ААП для поддержания синусового ритма, что может уменьшить частоту рецидивов ФП и ослабить гемодинамические нарушения во время эпизода ФП [5]. С целью сохранения синусового ритма применяются те же ААП, что и для купирования ФП – ААП классов IA, IC и III [1].

Выраженность клинических проявлений и гемодинамических нарушений у больных с персистирующей ФП в значительной степени связана с ЧЖС. Поэтому необходимо добиваться, чтобы ЧЖС в покое оставалась в пределах до 80 мин⁻¹, а при умеренной физической нагрузке — до 110 мин⁻¹. Для контроля ЧЖС у больных с персистирующей ФП можно использовать сердечные гликозиды, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы.

Кроме того, следует учитывать, что брадикардическим действием обладают некоторые ААП IC и III классов [5]. Необходимо отметить, что любой антиаритмический препарат может вызвать и аритмогенный эффект [7, 14, 23]. Вероятность антиаритмического эффекта для большинства ААП составляет, в среднем 40–60%, аритмогенного — 10% [1].

Анализ ряда исследований, выполненных в 80–90-е годы прошлого века, показал, что эффективные ААП нередко вызывают аритмогенные побочные эффекты, а в отдельных случаях могут являться непосредственной причиной смерти больных [11, 19, 23]. Так, в исследовании CAST I (1989) оценивалась эффективность энкаинида и флекаинида в отношении подавления желудочковых аритмий у больных после инфаркта миокарда. В CAST II (1991) определяли эффективность морицизина (этмозина) у паци-

ентов с фракцией выброса менее 40%, перенесших инфаркт миокарда. Данные исследования показали, что несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол, энкаинид, флекаинид и морицизин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти, особенно в первые три месяца после инфаркта миокарда, и это объяснялось аритмогенным воздействием препаратов. [13]. В то же время у пациентов без органического поражения сердца с наджелудочковыми аритмиями энкаинид и флекаинид не повышали риск внезапной смерти [20]. Алгоритм выбора способа кардиоверсии при ФП, предложенный J. Reiffel, приведен в таблице №3 [21, 22].

В России применение ААП, рекомендованных экспертами АКК/ААС/ЕОК для лечения больных с ФП, по разным причинам ограничено. Дофетилид, флекаинид, азимилид в настоящее время вообще недоступны, а возможность применения ибутилида весьма проблематична из-за его высокой стоимости. В результате из рекомендуемых оказываются реально доступными лишь три ААП: амиодарон, пропафенон и хинидин.

С другой стороны, эксперты АКК/ААС/ЕОК ставят под сомнение эффективность новокаиамида и даже не упоминают о таких отечественных препаратах, как этацизин, аллапинин, эффективность и безопасность которых, правда, оценивалась лишь в от-

Таблица №3

Обстоятельства, которые следует учитывать при выборе способа кардиоверсии при фибрилляции предсердий

Обстоятельства в пользу электрической кардиоверсии (ЭКВ)	
	1. Нестабильная гемодинамика или острая ишемия миокарда, пациент ничего не может принимать per os; 2. Длительность эпизода ФП более 1 месяца; 3. Низкая вероятность немедленного рецидива; 4. Повышенный риск аритмогенных событий при лечении ААП: - Интервал QT > 460 мс - Тяжелое структурное заболевание сердца - Гипокалиемия или гипомагниемия - Выраженная брадикардия; 5. Больной находится на антиаритмической терапии; 6. Дисфункция синусового узла или нарушения внутрисердечной проводимости, которые исключают применение ААП без электрокардиостимуляции.
Обстоятельства в пользу фармакологической кардиоверсии (ФКВ)	
Обстоятельства в пользу внутривенного введения ААП III класса	1. Длительность эпизода ФП менее 1 месяца; 2. Отсутствие факторов риска развития желудочковой тахикардии типа «пируэт»: - Нормальная длительность интервала QT - Содержание калия и магния в крови в пределах нормы - Отсутствие брадикардии - Отсутствие значительной гипертрофии левого желудочка - Отсутствие левожелудочковой недостаточности 3. Больной не принимает другие ААП; 4. Экономическая целесообразность (по сравнению с ЭКВ); 5. Свежая рана грудной клетки; 6. Ургентная ситуация, но пациент может принимать препараты per os.
Обстоятельства в пользу назначения ААП IC класса внутрь или внутривенно	1. Длительность эпизода ФП менее 5 дней; 2. Отсутствие нарушения проводимости в системе Гиса-Пуркинье; 3. Отсутствие дисфункции синусового узла; 4. Отсутствие структурного заболевания сердца; 5. Отсутствие острой ишемии миокарда; 6. Отсутствие систолической дисфункции левого желудочка; 7. Отсутствие острых нарушений гемодинамики; 8. Обоснованные опасения, что без назначения ААП произойдет немедленный рецидив; 9. Низкая стоимость.

крытых нерандомизированных исследованиях [3,7]. Новый отечественный препарат нибентан эффективен для купирования пароксизма ФП, но применим лишь в условиях отделения интенсивной терапии.

Из перечисленных отечественных препаратов наиболее изучен этацизин, который назначают по 25-50 мг 3-4 раза в сутки, при необходимости увеличивая дозу до 300 мг/сут [3, 7]. При приеме этацизина *per os* препарат быстро всасывается и начинает определяться в плазме крови через 30-60 минут, достигая максимальной концентрации через 3 часа. Этацизин интенсивно метаболизируется при первом прохождении через печень и его биодоступность составляет лишь 20%. Период полувыведения препарата короткий и составляет в среднем 2,5 часа. Этацизин биотрансформируется с образованием активных метаболитов. Антиаритмический эффект обычно развивается в течение 1-2 дней. При отсутствии эффекта от монотерапии этацизином используют комбинации с ним других антиаритмических препаратов, что в большинстве случаев существенно повышает эффективность и уменьшает частоту и выраженность побочных явлений, так как препараты при одновременном назначении используют в меньших дозах, например, этацизин по 25 мг 2-3 раза/сутки [7, 24]. Наиболее эффективными являются комбинации этацизина с β -адреноблокаторами и/или амиодароном. Есть данные, что назначение ААП IC класса (в том числе и этацизина) в комбинации с β -адреноблокаторами предупреждает развитие аритмогенного эффекта [4, 7, 10, 24]. Таким образом, быстрое достижение клинического эффекта позволяет с успехом использовать этацизин у лиц без органического поражения сердца для лечения желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма [7].

Более того, несмотря на высокую антиаритмическую активность амиодарона (от 65 до 88,5% в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [5,6]), его применение часто ограничено выраженными экстракардиальными побочными эффектами, которые носят кумулятивный характер и зависят от дозы и продолжительности лечения [1,6]. Длительная терапия амиодароном может вызвать гипо- или гипертиреоз, периферическую нейропатию, кожные высыпания, связанные с повышением чувствительности к ультрафиолетовой части солнечного спектра. Иногда развивается голубовато-серое окрашивание кожи, обусловленное аккумуляцией гранул липофусцина в макрофагах. Опасность представляет легочная токсичность амиодарона. Вызываемый им пневмонит (легочной фиброз) может протекать как диффузный интерстициальный или очаговый процесс. Поэтому при лечении нарушений ритма у больных с заболеванием сердца, когда неэффективны β -адреноблокаторы, амиодарон или имеются побочные эффекты и противопоказания к их назначению, оправдано использование ААП IC класса, в том числе и этацизина.

Кроме этого, существуют практически неисследованные клинические ситуации, когда после достаточно длительного успешного приема ААП (например,

амиодарона), назначенного с целью поддержания синусового ритма после кардиоверсии при ФП, развивается «синдром ускользания эффекта» и «возвращается» ФП. Как поступать в этой ситуации?

Итак, если рассматривать возможности ФКВ при ФП и ситуацию отечественного фармакологического рынка, то реально для решения задачи ФКВ ФП доступны амиодарон (III класс) и пропафенон, аллапинин, этацизин (IC класс), обладающие сравнимой эффективностью при ФКВ. Следует отметить, что β -адреноблокаторы характеризуются умеренной антиаритмической активностью и малоэффективны для ФКВ ФП [1]. Амиодарон, рекомендуемый как препарат выбора для ФКВ при ФП у больных с органическими поражениями сердца эффективен далеко не всегда. В этой ситуации возможно:

1. отказаться от дальнейших попыток ФКВ ФП (в связи с неэффективностью амиодарона) и сконцентрировать терапевтические усилия на поддержании оптимальной ЧЖС;
2. попытаться осуществить ЭКВ ФП, учитывая все возможные риски, показания и противопоказания;
3. попытаться осуществить ФКВ ФП с помощью ААП IC класса, которые достаточно эффективны в этой ситуации.

При этом при ФКВ ФП с помощью ААП IC существует опасность развития аритмогенных эффектов, свойственных (приписываемых) ААП IC класса. Если ретроспективно вернуться к результатам исследований CAST I и CAST II, можно предположить, что аритмогенный эффект при применении ААП IC класса с целью купирования желудочковой эктопической активности был отмечен у пациентов в достаточно раннем постинфарктном периоде (первые три месяца) и, вероятно, связан не только с «органическим поражением сердца» как таковым, но и с ситуацией «коронарной» или «ишемической» нестабильности и возможно связанной с этим электрической нестабильностью миокарда, когда любое вмешательство трудно прогнозируемо и может иметь самые неожиданные последствия, вплоть до отмеченных аритмогенных эффектов препаратов IC класса, как и любых других ААП.

В то же время существует достаточно большая группа пациентов, не переносивших инфаркт миокарда и страдающих стабильной стенокардией напряжения в сочетании с различными формами ФП и с неудовлетворительным опытом применения амиодарона и/или β -адреноблокаторов (или с противопоказаниями для их применения), которым «отказывают» в использовании ААП IC класса, неправомерно аппроксимируя на них результаты исследований CAST I и CAST II.

Существует и другая группа больных с ФП без выявленных органических заболеваний (поражений) сердца, у которых ограничено применение (йодсодержащего) амиодарона — пациенты с заболеваниями щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз, неverifiedированные заболевания), у которых применение ААП IC класса может быть высоко эффективным.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно продолжить изучение ААП IC класса и, прежде всего отечественного препарата этацизина, с целью повышения эффективности лечения ФП у больных с заболеваниями щитовидной железы в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II—III ФК в сочетании с ХОБЛ, не переносивших инфаркт миокарда, применение амиодарона и β-адреноблокаторов у которых было ограничено или неэффективно.

Цель настоящего исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность препарата этацизин при лечении фибрилляции предсердий у больных с противопоказаниями или неэффективностью применения амиодарона и/или β-адреноблокаторов, изучить влияние этацизина на качество жизни, параметры гемодинамики, реологические свойства крови, показатели гемостаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование безопасности и эффективности применения этацизина 50 мг таблетки (АО «Олайнфарм», Латвия) при лечении фибрилляции предсердий у больных с заболеваниями щитовидной железы в сочетании с ХОБЛ, а также у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II-III ФК в сочетании с ХОБЛ, не переносивших инфаркт миокарда, у которых ограничено (или неэффективно) применение амиодарона и/или β-адреноблокаторов.

Диагноз ИБС ставили на основании рекомендаций АКК/ААС/ЕОК [25]. ФК стенокардии напряжения определяли согласно Канадской классификации в модификации ВКНЦ СССР.

Диагноз ХОБЛ ставили на основании анамнеза, клинико-лабораторных и данных ФВД. Стадию определяли согласно классификации GOLD [26].

Этацизин применяли в дозе 150 мг в сутки (по 50мг три раза в сутки).

Продолжительность исследования составила 21 день.

Критерии включения:

1. пациенты обоего пола в возрасте от 30 до 75 лет.
2. с наличием рецидивирующей пароксизмальной ФП или рецидивирующей персистирующей ФП (по классификации АКК/ААС/ЕОК, 2001 г).
3. страдающие ИБС: стенокардией напряжения II-III ФК в сочетании с ХОБЛ, у которых неэффективно применение амиодарона с целью купирования ФП и/или поддержания синусового ритма.
4. страдающие заболеваниями щитовидной железы в сочетании с ХОБЛ.

Критерии исключения:

1. непереносимость или неэффективность этацизина в анамнезе;

2. женщины с сохранной детородной функцией без адекватной контрацепции;
3. постинфарктный кардиосклероз;
4. хроническая сердечная недостаточность;
5. острый коронарный синдром;
6. брадикардия менее 45 ударов в минуту, синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атриовентрикулярная блокада выше I степени, блокада ножек пучка Гиса;
7. гемодинамически значимые пороки клапанов сердца;
8. наличие дилатации и/или гипертрофии левого желудочка;
9. клинически значимые изменения лабораторных тестов (креатинин более 220 мкмоль/л, АСТ, АЛТ более, чем в 3 раза превышает норму, гемоглобин менее 100 г/л, число тромбоцитов менее 100 000/мм³, число лейкоцитов менее 3000/мм³);
10. тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могут повлиять на результаты исследования;
11. другие состояния или факторы, затрудняющие участие в исследовании.

В исследование были включены 30 больных (18 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 30 до 75 лет, средний возраст – 53,7±8,7 лет. Пациенты распределены в 2 группы наблюдения (таблица №4).

Таблица №4

Клиническая характеристика обследованных больных по группам наблюдения.

Признак	Гр1 (n=17) 57%	Гр2 (n=13) 43%
Возраст, лет	58,8±7,2	47,0±5,5
Мужчины	10 (58,8%)	8 (61,5%)
Женщины	7 (41,2%)	5 (38,5%)
ХОБЛ	17 (100%)	13 (100%)
ИБС: стенокардия напряжения II-III ФК	17 (100%)	0 (0%)
Заболевания щитовидной железы	0 (0%)	13 (100%)
Рецидивирующая пароксизмальная ФП	14 (82,4%)	11 (84,6%)
Рецидивирующая персистирующая ФП	3 (17,6%)	2 (15,4%)

В группу 1 (Гр1) вошли 17 больных, страдающих ИБС: стабильной стенокардией напряжения и ХОБЛ. Из них 10 мужчин и 7 женщин, средний возраст – 58,8±7,2 лет. II ФК стенокардии напряжения диагностирован у 11, III ФК – у 6. У 14 пациентов была диагностирована рецидивирующая пароксизмальная ФП, у 3 больных – рецидивирующая персистирующая ФП. До включения в исследование все больные Гр1 для поддержания синусового ритма получали амиодарон в дозе 200–400 мг в сутки в течение от 1 до 18 месяцев, однако данный препарат либо не был достаточно эффективен изначально, либо утратил эффективность в течение периода терапии. Больные Гр1 получали нитраты, дезагреганты.

Группу 2 (Гр2) составили 13 больных (8 мужчин и 5 женщин), страдавших заболеваниями щитовидной железы в сочетании с ХОБЛ. Средний возраст — 47,0±5,5 лет. 9 пациентов страдали хроническим аутоиммунным тиреоидитом и получали L-тироксин в дозе 100-150 мг в сутки. 4 пациента имели многоузловой токсический зоб с гипертиреозом и получали терапию основного заболевания. Все больные Гр2 получали дезагреганты. У 11 пациентов была диагностирована рецидивирующая пароксизмальная ФП, у 2 больных — рецидивирующая персистирующая ФП.

Клинико-лабораторно-инструментальное исследование в условиях стационара пациенты проходили в 3 этапа: до, через 7 и 21 день приема этацизина (Контроль ЭКГ12 каждые 3 дня и по показаниям).

Качество жизни больных в исследовании оценивали количественно по данным анкетирования: от 0 баллов (отсутствие влияния) до 3 баллов (резко выраженное влияние). Учитывали ограничения в разных сферах жизни (психический дискомфорт) вследствие аритмии, в частности: угнетение настроения, тревога и страх за свое сердце, общая слабость, тревога за будущее, неблагоприятное влияние аритмии на отношение к семье и к работе.

Стандартная ЭКГ 12 отведений: оценивали ритм, наличие нарушений проводимости, признаки ишемии миокарда.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили на приборе Astrocord. Оценивали характер ритма, количество эпизодов ФП, суммарную продолжительность эпизодов ФП за 24 часа наблюдения.

Параметры гемодинамики оценивали с помощью эхокардиографического исследования на приборе «Toshiba» SSH-140-A-B (Япония) датчиком 3,0 МГц с использованием режимов двух- и одномерной эхокардиограммы по стандартной методике. Определяли конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический объем (КСО), фракцию выброса (ФВ) по формуле Симпсона, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), сегментарную сократимость миокарда левого желудочка.

Лабораторное исследование включало определение вязкости крови при скорости сдвига 200-1, 20-1 (ВКр200, ВКр20) и плазмы (ВПл), индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) с помощью вискозиметра ротационного типа АКР-2 (МП «Комед», Россия), спонтанной (САТр) и индуцированной АДФ (2 мкМ) (ИАТр) агрегации тромбоцитов, гематокрита (ГК), фибриногена (ФБ), общего белка (ОБ).

Основными критериями эффективности были:

- восстановление синусового ритма при персистирующей ФП;
- полное исчезновение эпизодов пароксизмальной ФП,
- снижение количества эпизодов пароксизмальной ФП, а также уменьшение их суммарной продолжительности. Оценку безопасности проводили с учетом побочных эффектов при применении этацизина.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica 5.0». Использовали модули описательной статистики: средние арифметические показатели (М), стандартные отклонения (SD); непараметрического статистического анализа с использованием критериев Манна-Уитни, Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При лечении этацизином через 21 день было отмечено достоверное улучшение качества жизни: в Гр1 с 15,06±1,89 до 13,24±1,92 (Δ%-12,1%, p=0,013), в Гр2 с 15,08±2,06 до 12,85±1,95 (Δ%-16,6%, p=0,016). Таким образом, за период наблюдения пациентами отмечено существенное улучшение качества жизни в обеих группах.

При анализе результатов холтеровского мониторирования (Таблица №5) в Гр1 у 10 больных (58,8%) с ФП было достигнуто полное восстановление синусового ритма (8 больных — с рецидивирующей пароксизмальной ФП, 2-е рецидивирующей персистирующей ФП), при этом средний срок восстановления синусового ритма составил 2,0±1,26 дня.

У 6 больных с рецидивирующей пароксизмальной ФП было выявлено достоверное уменьшение количества эпизодов ФП к 7 дню терапии этацизином с 9,57±5,68 до 6,14±5,30 (Δ%-35,8%, p=0,019) и через 21 день — до 3,86±4,42 (Δ%-59,7%, p=0,005), суммарная продолжительность эпизодов ФП также достоверно уменьшилась к 7 дню — с 193,50±134,90 (минут) до 108,21±104,80 (Δ%-44,1%, p=0,008) и через 21 день — до 36,79±44,36 (Δ%-81,0%, p=0,001) (Таблица №6). У 1 больного с рецидивирующей персистирующей ФП синусовый ритм не был восстановлен. В Гр2 у 8 больных (61,5%) с ФП было достигнуто восстановление синусового ритма (7 больных — с рецидивирующей пароксизмальной ФП, 1 — с рецидивирующей персистирующей ФП), средний срок восстановления синусового ритма составил 2,2±0,84 дня (Таблица №5). У 4 больных с пароксизмальной ФП было отмечено достоверное уменьшение количества эпизодов ФП к 7 дню терапии этацизином с 8,64±5,80 до 4,45±4,95 (Δ%-48,5%, p=0,005)

Таблица №5

Эффективность фармакологической кардиоверсии этацизином

Всего больных - 30								
Нозология	Гр1 — 17 больных (ИБС+ХОБЛ)				Гр2 — 13 больных (Заб.щитовидной железы+ХОБЛ)			
Форма ФП	Персистирующая 3		Пароксизмальная 14		Персистирующая 2		Пароксизмальная 11	
Эффект ФКВ	Полож. 2	Отр. 1	Полож. 8	Отр. 6	Полож. 1	Отр. 1	Полож. 7	Отр. 4

Таблица №6

Антиаритмическая эффективность этацизина у больных с рецидивирующей пароксизмальной ФП без полного восстановления синусового ритма (M±SD)

Показатели	Гр1 (n=6)			Гр2 (n=4)		
	1	2	3	4	5	6
	Исходно	7 дней	21 день	Исходно	7 дней	21 день
Количество эпизодов ФП за сутки	9,57±5,68	6,14±5,30 Δ% ₁₋₂ -35,8 p ₁₋₂ =0,019	3,86±4,42 Δ% ₁₋₃ -59,7 p ₁₋₃ =0,005	8,64±5,80	4,45±4,95 Δ% ₄₋₅ -48,5 p ₄₋₅ =0,005	2,18±2,86 Δ% ₄₋₆ -74,8 p ₄₋₅ =0,003
Суммарная продолжительность эпизодов ФП, минуты	193,5±134,9	108,2±104,8 Δ% ₁₋₂ -44,1 p ₁₋₂ =0,008	36,8±44,4 Δ% ₁₋₃ -81,0 p ₁₋₃ =0,001	155,5±76,5	98,6±110,6 Δ% ₄₋₅ -36,5 p ₄₋₅ =0,037	26,4±36,7 Δ% ₄₋₆ -83,0 p ₄₋₅ =0,003

Δ% — разница по сравнению с исходными данными.

Таблица №7

Динамика гемодинамических показателей в Гр1 и Гр2 (M±SD)

Показатели	Гр1 (n=17)		Гр2 (n=13)	
	1	2	3	4
	Исходно	21 день	Исходно	21 день
КДО, мл	117,9±14,9	116,2±12,3 Δ% ₁₋₂ -1,4% [#] p ₁₋₂ =0,538	119,7±13,5	117,7±11,8 Δ% ₃₋₄ -1,7% p ₃₋₄ =0,485
КСО, мл	45,4±6,9	42,6±7,9 Δ% ₁₋₂ -6,2% p ₁₋₂ =0,177	46,0±6,3	44,3±7,5 Δ% ₃₋₄ -3,7% p ₃₋₄ =0,402
ФВ, %	61,6±2,3	63,5±4,3 Δ% ₁₋₂ +3,1% p ₁₋₂ =0,210	61,6±2,5	62,5±3,7 Δ% ₃₋₄ +1,5% p ₃₋₄ =0,701
Толщина МЖП, см	1,0±0,12	0,99±0,11 Δ% ₁₋₂ -1,0% p ₁₋₂ =0,629	1,0±0,13	0,98±0,11 Δ% ₃₋₄ -2,0% p ₃₋₄ =0,594
Толщина ЗСЛЖ, см	0,96±0,10	0,98±0,08 Δ% ₁₋₂ +2,1% p ₁₋₂ =0,569	0,95±0,11	0,97±0,09 Δ% ₃₋₄ +2,1% p ₃₋₄ =0,530
Размер ЛП, см	3,6±0,3	3,56±0,26 Δ% ₁₋₂ -1,1% p ₁₋₂ =0,379	3,68±0,32	3,61±0,24 Δ% ₃₋₄ -1,9% p ₃₋₄ =0,333

Δ% — разница по сравнению с исходными данными.

Таблица №8

Динамика РСК и показателей гемостаза в Гр1 и Гр2 (M±SD)

Показатели	Гр1 (n=17)		Гр2 (n=13)	
	1	2	3	4
	Исходно	21 день	Исходно	21 день
ВКр200, сП	5,294±0,345	5,201±0,493 Δ% ₁₋₂ -1,8% p ₁₋₂ =0,309	5,131±0,197	5,051±0,370 Δ% ₃₋₄ -1,6% p ₃₋₄ =0,754
ВКр20, сП	7,135±0,848	7,106±0,845 Δ% ₁₋₂ -0,4% p ₁₋₂ =0,981	6,839±0,503	6,662±0,499 Δ% ₃₋₄ -2,6% p ₃₋₄ =0,906
ИАЭ	1,31 ±0,25	1,2±0,18 Δ% ₁₋₂ -8,4% p ₁₋₂ =0,831	1,27±0,21	1,21±0,08 Δ% ₃₋₄ -4,7% p ₃₋₄ =0,972
ИДЭ	1,05±0,12	1,11±0,13 Δ% ₁₋₂ +5,7% p ₁₋₂ =0,246	1,06±0,12	1,10±0,06 Δ% ₃₋₄ +3,8% p ₃₋₄ =0,754
САТ, %	9,0±7,0	7,2±5,3 Δ% ₁₋₂ -20,0% p ₁₋₂ =0,084	1,7±2,0	1,7±2,2 Δ% ₃₋₄ 0% p ₃₋₄ =0,735
ИАТ, %	36,8±13,1	35,5±14,7 Δ% ₁₋₂ -3,5% p ₁₋₂ =0,554	29,5±6,7	27,9±8,2 Δ% ₃₋₄ +3,2% p ₃₋₄ =0,327

и через 21 день – до $2,18 \pm 2,86$ ($\Delta\%$ -74,8%, $p=0,003$), суммарная продолжительность эпизодов ФП достоверно уменьшилась к 7 дню – с $155,45 \pm 76,47$ (минут) до $98,64 \pm 110,55$ ($\Delta\%$ -36,5%, $p=0,037$) и через 21 день – до $26,36 \pm 36,68$ ($\Delta\%$ -83,0%, $p=0,003$) (Таблица №6). У 1 больного с рецидивирующей персистирующей ФП не было достигнуто восстановления синусового ритма.

Таким образом, у больных без полного восстановления синусового ритма под воздействием этацизина достигнуто высокодостоверное уменьшение количества эпизодов и общей длительности пароксизмов ФП.

При оценке показателей гемодинамики в Гр1 и Гр2 в период наблюдения не было отмечено отрицательного влияния этацизина на показатели КДО, КСО, ФВ, толщины МЖП, ЗСЛЖ, размера ЛП (Таблица №7), а также сегментарную сократимость левого желудочка.

При оценке показатели РСК и гемостаза в Гр1 и Гр2 к 21 дню терапии этацизином РСК не претерпели существенных изменений (Таблица №8).

На всех этапах терапии у всех пациентов, включенных в исследование, в Гр1 и Гр2 была отмечена хорошая переносимость этацизина. Побочных эффектов, связанных с применением исследуемого препарата, выявлено не было. Безопасность препарата была оценена как «хорошая».

Выводы

1. У больных ИБС: стенокардией напряжения II-III ФК без инфаркта миокарда в анамнезе с противопоказаниями или неэффективностью амиодарона и/или β -адреноблокаторов (заболевания щитовидной железы, ХОБЛ), препаратом выбора для купирования пароксизмальной и персистирующей ФП, а также для профилактики их рецидивов, является этацизин, обеспечивающий полное восстановление синусового ритма в 60% случаев. У 30% этацизин снижает частоту эпизодов ФП на 70% и суммарную их продолжительность – на 80%. У 8% данного контингента больных этацизин не приводит к купированию ФП.
2. У больных ИБС: стенокардией напряжения II-III ФК без инфаркта миокарда в анамнезе, имеющих заболевания щитовидной железы и/или ХОБЛ, этацизин в терапевтических дозировках безопасен, не влияет отрицательно на показатели гемодинамики, гемостаз и реологические свойства крови.
3. Лечебное и профилактическое применение этацизина улучшает качество жизни указанного контингента больных.

1. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Мерцательная аритмия: современные концепции и тактика лечения, М., 2001, 107 с.
2. Кишинский Е.Л., Славина Л.С. Поражение сердца при эндокринных заболеваниях. М., 1972
3. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. С.-Петербург, 1999, 176 с.
4. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. М., 1995.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Медикаментозное лечение мерцания предсердий, М., 2003, 368 с.
6. Рекомендации Американской Кардиологической Колледжа, Американской Ассоциации Сердца (ААС) и Европейского Общества Кардиологов по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, 2004, 134 с.
7. Сметнев А.С., Гроссу А.А., Шевченко Н.М. Диагностика и лечение нарушений ритма. Кишинев, 1990, 327 с.
8. Alpert M. Medical cardioversion of atrial fibrillation. Chest 2000; 117:1529-31.
9. Benjamin E., Wolf P., D'Agostino et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. Circulation, 1998; 98:946-52.
10. Brugada P. Et al.// Lancet. 1993. V. 341, p.1254.
11. Coplen S.E., Antmann E.M., Berlin J.A. et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: A meta-analysis of randomized control trials. Circulation, 1990, 82:1106-1116.
12. Coumel P. Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. Clin. Cardiol. 1990; 13:209-12.
13. Greene H.L. et al. J. Amer. Coll. Cardiol. 1992. V.19, p.894.
14. Kidwell G.A.// Cardiovascular Clin. 1992. V. 22, p. 317 атуры
15. Levy S. et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Europ.Heart J., 1998; 19:1294-1320.
16. Lombardi G., Biondi B., Fasio S. Et al. Heart and Thyroid. Wien. 1994;p.86-91.
17. Members of the Sicilian gambit. The search for novel antiarrhythmic strategies. Europ.Heart J., 1998; 19: 1178-1196.
18. Policar R., Burger AG., Scherrer U. et al. Circulation 1993; 87: 1435-41.
19. Prystowsky E.N. et al. Management of patients with atrial fibrillation. Circulation. 1996; 82 (4A):31-61.
20. Pritchett E., Walkinson W. Effect of dofetilide on survival in patients with supraventricular arrhythmias. Am. Heart J., 1999;138:994-7.
21. Reiffel J.A. Drug choices in the treatment of atrial fibrillation. Amer.J.Cardiol., 2000; 85: p. 12-19.
22. Reiffel J.A. Selecting an antiarrhythmic agent for atrial fibrillation should be a patient-specific, data-driven decision. Amer.J.Cardiol., 1998; 82: 72-81N.
23. Roden DM.// Clin. Cardiol. 1993. V.16, p.683
24. Zipes D.P., Miles W.M. Assessment of patient with a cardiac arrhythmia. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 3rd ed./ Ed. By Zipes D.P., Jalife B.S. Philadelphia, 2000.
25. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. J.Am Coll Cardiol. 2003; 41: 159-168.

О. Н. КРЮЧКОВА, В. Н. РОМАНЕЦ, В. Н. НИКОЛАЕВ, А. Н. СУЛИМА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭТАЦИЗИНА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

*Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского,
г. Симферополь*

Ключевые слова: аритмии, беременность, лечение

Ведение беременных, имеющих экстрагенитальную патологию, в настоящее время является задачей не только акушеров-гинекологов, но и семейных врачей. При этом семейный врач, более чем в 40% случаев всей экстрагенитальной патологии беременных занимается вопросами диагностики и лечения заболеваний сердца. Лечение нарушений ритма сердца у беременных является достаточно сложной задачей. Обусловлено это разнообразием нарушений ритма сердца и проводимости, неоднозначно влияющих на прогноз, в том числе и на течение и исходы беременности, а также недостаточным количеством данных доказательной медицины по эффективности и безопасности средств и методов лечения аритмий у этой категории пациентов [3, 6, 7]. Разнообразные нарушения ритма сердца у беременных и рожениц наблюдаются в 15–30% случаев, при этом более чем 40–50% случаев они носят функциональный характер, и нередко впервые манифестируют в период гестации [3, 8]. Появлению аритмий, не связанных с органическим поражением сердца, способствуют функциональные изменения гемодинамики, гормонального статуса и тонуса вегетативной нервной системы, характерные для течения беременности. Возникновению аритмий, также могут способствовать такие состояния как, угроза прерывания беременности, анемия, гестозы первой и второй половины беременности. При этом наиболее часто выявляются суправентрикулярные аритмии (синусовые тахикардии, суправентрикулярная экстрасистолия), не требующие, в большинстве случаев антиаритмической терапии. Желудочковые нарушения ритма сердца, прежде всего желудочковые экстрасистолы, у беременных нередко обусловлены органическими поражениями сердца. Наиболее часто они наблюдаются при пороках сердца, пролапсе митрального клапана, WPW-синдроме, постмиокардитическом кардиофиброзе, вегетативных дисфункциях [4, 5, 8]. При оценке прогноза необходимо учитывать наличие и характер органического поражения сердца, состояние гемодинамики, а также прогностическую значимость экстрасистолии. Желудочковыми экстрасистола-

ми высоких градаций или потенциально опасными являются: политопные, парные, групповые и ранние желудочковые экстрасистолы. При выявлении вышеперечисленных нарушений ритма сердца у беременной, особенно на фоне существующего органического поражения миокарда необходимо проводить антиаритмическую терапию [1].

При подборе антиаритмических препаратов (ААП) для лечения нарушений ритма у беременных кроме особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики, необходимо учитывать физиологические изменения в организме женщины при беременности (увеличение внутрисосудистого объема крови, повышение плазматока в почках, изменение функции вегетативной нервной системы), а также возможное неблагоприятное влияние ААП на состояние плода и течение беременности [4, 7, 8].

Абсолютно безопасных ААП не существует, поэтому решение о проведении антиаритмической терапии у беременных должно быть каждый раз взвешенным, обоснованным только в тех клинических ситуациях, когда существует опасность возникновения угрожающих жизни аритмий. Назначению антиаритмической терапии могут предшествовать нефармакологические и фармакологические подходы, позволяющие нормализовать функцию вегетативной нервной системы, обмен электролитов, тонус матки, устранить явления анемии и токсикоза. Все ААП могут оказать неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода, и наиболее высок этот риск в первом триместре беременности, поэтому в этот период потенциально опасные нарушения ритма сердца требуют так же решения вопроса о возможности пролонгирования беременности [3–6, 8].

Абсолютно противопоказаны при беременности праймалин, дилтиазем, бретилиум, фенитоин, имеющие тератогенный эффект, а так же амиодарон, оказывающий фетотоксическое действие.

Допустимы во второй половине беременности β -адреноблокаторы, верапамил, дизопирамид, лидокаин [2, 4].

Относительно безопасны (могут быть использованы под строгим контролем показателей гемодина-

мики у матери и внутриутробного состояния плода) пропafenон, соталол, этmozин, этацин [4].

Целью работы является оценка безопасности и эффективности использования этацизина для лечения потенциально опасных желудочковых аритмий у беременных.

Материал и методы

Исследование проводилось в течение 10 лет (1997–2006 гг.) на базе республиканского отделения экстрагенитальной патологии беременных Автономной республики Крым. Под наблюдением находилось 78 беременных. Критериями включения в исследование были наличие желудочковых экстрасистол высоких градаций у беременных в сроке гестации свыше 12 недель. Критериями исключения из исследований были наличие внутрижелудочковых блокад и сердечной недостаточности II А ст. и выше.

В лечении использовали этацин («Олайн-фарм», Латвия) в суточной дозе 50–150 мг. Всем беременным проводилось обследование, включавшее ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию, 54 беременным — суточное мониторирование ЭКГ. Для оценки внутриутробного состояния плода были использованы: антенатальная кардиотокография, биофизический профиль плода, доплерографическое исследование маточно-плацентарного комплекса, УЗИ плода.

Результаты и обсуждение

Из 78 женщин, включенных в исследование у 64 (82,1%) были выявлены политопные желудочковые экстрасистолы, у 12 (15,4%) парные и у 2 (2,6%) групповые желудочковые экстрасистолы и кратковременные пробежки желудочковой тахикардии по данным суточного исследования ЭКГ. Органическое поражение сердца было выявлено у 70 (89,7%) женщин, в том числе у 6 были диагностированы ревматические пороки сердца, у 10 — врожденные пороки сердца, у 26 беременных желудочковые нарушения ритма наблюдались на фоне пролапса митрального левого желудочка и у 28 на фоне постмиокардитического миокардиофиброза.

У 8 (10,3%) пациенток подтвердить наличие органического поражения сердца не удалось, и нами желудочковые нарушения ритма сердца были расценены, как идиопатические. У 56 (71,8%) женщин клинических признаков сердечной недостаточности не выявлялось, у 22 (28,2%) беременных были жалобы, характерные для СН I ст., при ЭхоКГ-исследовании систолическая функция левого желудочка у всех женщин, включенных в исследование была сохранена.

Этацин всем пациенткам назначали внутрь в начальной дозе 150 мг, в течение в среднем 3-х дней, у 67 (85,9%) пациенток был достигнут положительный клинический эффект (у 28 — экстрасистолы не фиксировались, у 39 — количество экстрасистол уменьшилось на 50% и более), что позволило уменьшить дозу препарата до 50–100 мг. У 11 (14,1%) пациенток начальная доза (150 мг) оказалась мало-

эффективной, при увеличении дозы до 200 мг удалось достигнуть клинического эффекта. У всех наблюдаемых пациенток после достижения стойкого клинического эффекта доза этацизина была уменьшена до поддерживающей, при этом у 59 (75,6%) женщин она составляла 50 мг, а у 19 (24,4%) — 100 мг этацизина в сутки. У 21 (26,9%) женщин попытка отменить этацин сопровождалась возобновлением аритмии, и у них этацин в поддерживающей дозе использовался до родов (в среднем от 3 до 14 недель), у 57 (73,1%) беременных терапия этацизином сопровождалась исчезновением экстрасистол, которые после отмены препарата не возобновлялись на протяжении всего срока гестации (длительность терапии этацизином 10–14 дней).

Двое женщин на протяжении этих 10 лет наблюдались повторно (при первой и второй беременности), у обеих фиксировались политопные желудочковые экстрасистолы, которые эффективно лечились этацизином. Из анамнеза — эти женщины в период между беременностями под наблюдением кардиолога или терапевта не были и антиаритмической терапии не получали. После начала использования этацизина всем пациенткам еженедельно проводили кардиотокографическое исследование плода, по данным которого случаев изменения частоты ритма сердца у плода или повышения сократительной активности матки не наблюдалось. Ультразвуковой скрининг был проведен через каждые 2 недели с момента начала терапии этацизином. По данным ультразвукового наблюдения так же случаев нарушения развития плода, изменений количества околоплодных вод, тонуса матки не наблюдалось. При проведении биофизического профиля плода нарушений двигательной активности плода не наблюдалось. При доплерографическом исследовании маточно-плацентарного комплекса нарушений систоло-диастолического отношения в артерии пуповины плода не отмечалось.

Случаев непереносимости препарата или клинически значимых изменений на ЭКГ у наблюдаемых беременных не было. Все пациентки родили доношенных детей, состояние которых оценивали по шкале Апгар и наблюдали в раннем неонатальном периоде. При этом у 63 (80,8%) матерей родились новорожденные, состояние которых по шкале Апгар соответствовало 8–9 баллам, и от 15 (19,2%) матерей — 6–7 баллам. В раннем неонатальном периоде отклонений в состоянии новорожденных, в том числе в нарушении функций сердца, которые можно было бы связать с приемом препарата выявлено не было.

Выводы

1. Желудочковые экстрасистолы высоких градаций во II–III триместре беременности требуют назначения антиаритмической терапии.
2. По данным 10-летнего опыта использования терапии этих нарушений ритма сердца с применением этацизина эффективна и безопасна для плода и течения беременности.

- 1 Дабровски Л. Оценка антиаритмического лечения // Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. — М.: Медпрактика 2000. — С. 110-118.
- 2 Дядык А.И., Багрий А.Э. и др. Использование метопролола в лечении суправентрикулярных нарушений ритма сердца при беременности // Укр. кардиол. журн. — 2004.— № 1.- С. 52-54.
- 3 Елисеев О.М., Шехтиан М.М. Болезни сердца и сосудов у беременных // Елисеев О.М., Шехтман М.М. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов, почек — Ростов-н-Д: Феникс, 1997.- С.182-194.
- 4 Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения, лекарственных препаратов при беременности и лактации. — СПб.: «Издательство «ДИЛЯ», 2003. — 352с.
- 5 Крючкова О.Н., Заболотнов В.А., Романец В.Н., Анацкая Е.А. Применение этацизина в лечении аритмий сердца у беременных // Укр. кардиол. журн. — 2000. — № 3.- С. 40-42.
- 6 Пархоменко А.Н. Современные представления о лечении аритмии сердца у беременных // Укр. кардиол. журн. — 1997. — №4. — С. 84-87.
- 7 Joglar J. A, Page K L. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations// Drug Safety. — 1999. — Vol. 1. — P 85-94.
- 8 The Task Force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology, Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24.

О.С. СЫЧЕВ, Ю.В. ЗИНЧЕНКО

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЭТАЦИЗИНА У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

*Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»
АМН Украины, г. Киев*

Ключевые слова: этацизин, нарушения ритма сердца, холтеровское мониторирование ЭКГ, чреспищеводная электрокардиостимуляция

Нарушения ритма сердца (НРС) являются достаточно распространенными в клинической практике терапевта и кардиолога. Частота их возникновения зависит от различных причин, в том числе, от возраста пациента, тяжести кардиальной и сопутствующей патологии. Своевременность решения вопроса о выборе тактики лечения НРС обеспечивает увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациента, и как следствие, уменьшение случаев внезапной сердечной смерти [14].

Антиаритмические препараты IC класса занимают определенное место в лечении НРС. Согласно современным рекомендациям Американского кардиологического колледжа, Американского общества кардиологов, Европейского и Украинского общества кардиологов, эти препараты являются средствами первой линии в лечении фибрилляции предсердий при отсутствии органического поражения сердца [8, 10, 12, 13]. Также доказана их высокая клиническая и антиаритмическая эффективность при наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии и пароксизмальных тахикардиях, в том числе с участием аномальных путей проведения [7].

Этацизин — один из препаратов IC класса. Электрофизиологическим механизмом его антиаритмического действия является блокада быстрых натриевых каналов в мембране кардиомиоцитов. В результате происходит замедление скорости проведения импульсов в миокарде и прекращение аритмии. На ЭКГ под действием этацизина можно наблюдать расширение зубца P и комплекса QRS, а также удлинение интервала P-Q. Этацизин, как правило, не оказывает влияния на частоту сокращений сердца (ЧСС) и артериальное давление (АД) [2, 4-6, 9, 11].

Целью исследования было оценить клиническую и электрофизиологическую эффективность антиаритмического препарата IC класса — этацизина у больных с нарушениями ритма сердца различного генеза.

Материал и методы

В исследование был включен 81 пациент с наджелудочковыми (НЖА) и желудочковыми (ЖА) аритмиями, из них мужчин было 60 (74 %), женщин — 21 (26 %). Возраст больных составлял 30-76 лет (в среднем $56,73 \pm 1,80$ года).

При поступлении ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 48 (59,3%) пациентов, миокардиофиброз — у 24 (29,6%). Идиопатические нарушения ритма наблюдали у 9 (11%) пациентов. Гипертоническая болезнь выявлена у 61 (75,3 %), стенокардия напряжения II функционального класса у 5 (6,2 %) пациентов. Сердечная недостаточность I стадии отмечена у 62 (76,5 %) больных, II стадии — у 8 (9,9 %). У 11 (13,6 %) пациентов сердечная недостаточность не выявлена.

НЖА выявлены у 47 (58 %) больных (1-я группа) и ЖА — у 34 (42 %) (2-я группа). Из НЖА пароксизмальная или персистирующая форма фибрилляции-трепетания предсердий обнаружена у 39 (48,1 %) пациентов, непрерывно рецидивирующая предсердная тахикардия — у 8 (9,9 %) больных. Во 2-й группе диагностированы частая, парная ЖЭ, периодически по типу бигеминии, пробежки желудочковой тахикардии (ЖТА), а также непрерывно рецидивирующая желудочковая тахикардия (ЖТ).

Критерием исключения было наличие у больных синдрома слабости синусового узла (СССУ), атриоventрикулярной блокады II—III степени, полной блокады ножек пучка Гиса, постоянной формы фибрилляции предсердий, острого миокардита, врожденных и приобретенных пороков сердца, острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, острой недостаточности левого желудочка, выраженной гипотензии, тяжелых нарушений функции печени и почек, беременности.

Всем пациентам назначали этацизин («OlainFarm», Латвия). Получали препарат больные в три приема, в среднесуточной дозе 150 мг. Исследования проводили на фоне базовой терапии до начала приема исследуемого препарата и через 7—10 сут терапии. В случае

достижения стойкого антиаритмического эффекта дозу препарата снижали до 75 мг/сут. При недостаточной эффективности дозу этацизина увеличивали до 200 мг или назначали β-адреноблокаторы.

У всех больных также проводили лечение основного заболевания с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, дигидропиридиновых антагонистов кальция, препаратов других групп, кроме амиодарона, верапамила, дилтиазема, β-адреноблокаторов и сердечных гликозидов.

Для решения поставленных задач использовали комплекс клинических и инструментальных исследований: клиническое наблюдение, электрокардиографию на аппарате «Mingograf-82» («Siemens», Швеция), 24-часовое холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ на аппаратах «EC-GO» («Meditech», Венгрия) и «Premier-4» («DRG», США).

Проведено 24-часовое ХМ ЭКГ с помощью двухканальных рекордеров. Оценка результатов осуществлялась на основании трендов суммарных кривых ЧСС, таблиц с почасовой распечаткой наблюдавшихся НРС.

Для анализа аритмии изучали следующие показатели 24-часового ХМ ЭКГ: 1) суммарное количество одиночных экстрасистол, 2) суммарное количество спаренных, групповых экстрасистол и пробежек тахиаритмий.

Эффективность антиаритмической терапии НРС с использованием ХМ ЭКГ оценивали с помощью следующих критериев:

1. уменьшение на 75 % общего количества экстрасистол;
2. уменьшение на 90 % парных экстрасистол;
3. полное исчезновение пробежек тахиаритмий.

Оценку функционального состояния миокарда проводили с помощью секторального двухмерного эхокардиографа «Ultramark-9» («ATL», США) в режиме «Dual» (двойной) при лоцировании левого желудочка (ЛЖ) из верхушечной области сердца в 2- или 4-камерной позиции. Изучали следующие показатели: фракцию выброса (ФВ), конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы. КДО и КСО рассчитывали по формуле Доджа (Dodge, 1960) [8]:

$$V = (8 A) / 3 pL,$$

где V — объем ЛЖ в систолу или диастолу (мл), A — площадь ЛЖ, вычисляемая планиметрически, L — длинная ось ЛЖ.

ФВ определяли в процентах по формуле:

$$ФВ = (КДО - КСО) / КДО.$$

Чреспищеводную электрокардиостимуляцию осуществляли с помощью временного электрокардиостимулятора «Cordelectro» (Литва), диагностическими электродами «ПЭДМ-6» и «ПЭДМ-9» (Украина); ЭКГ регистрировали на электрокардиографе «Mingograf-82» («Siemens», Швеция). Всем больным выполняли диагностическое чреспищеводное электрофизиологическое исследование по общепринятой методике [3] с определением спонтанного синусового цикла (ССЦ), времени восстановления

функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированного ВВФСУ (КВВФСУ), точки Венкебаха (ТВ), а также эффективных рефрактерных периодов предсердий (ЭРПП) и атриовентрикулярного соединения (ЭРП АВ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Microsoft-Excel 2003» на базе персонального компьютера. Использовали методы вариационной статистики, регрессивный анализ (простая регрессия), t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Изменения показателей поверхностной ЭКГ под воздействием этацизина в дозе 150 мг/сут представлены в табл. 1. Можно отметить достоверное увеличение продолжительности всех интервалов: продолжительность зубца Р увеличилась на 14,4 %, Р-Q — на 22,4 %, комплекса QRS — на 13,6 %, ССЦ — на 8,4 %. Интервал Q-T изменился недостоверно (на 1,4 %). Эти результаты совпадают с ранее проведенными исследованиями [11], в которых эти параметры увеличились соответственно на 10, 28, 20 и 4 %, а интервал Q-T не изменился. В работе [1] на фоне длительного приема препарата (24 мес) интервал Р-Q увеличился на 32 %, Q-T — на 21 %. Спонтанный синусовый ритм в этом исследовании практически не изменился.

Таблица 1

Влияние этацизина в дозе 150 мг/сут на электрокардиографические показатели у больных с нарушениями ритма сердца.

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения	после лечения
Продолжительность зубца Р, мс	124,46 ± 1,81	145,45 ± 7,31 *
Продолжительность интервала Р-Q, мс	180,00 ± 3,55	232,00 ± 13,42 *
Продолжительность комплекса QRS, мс	91,67 ± 2,97	106,15 ± 1,48 *
Продолжительность интервала Q-T, мс	392,62 ± 2,30	398,33 ± 7,96
Продолжительность ССЦ, мс	836,39 ± 13,95	912,73 ± 37,78 *

Примечание — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения (P<0,05). То же в табл. 2-4.

В других работах [9] отмечали более выраженные изменения электрокардиографических показателей, однако при этом применялись высокие дозы этого препарата (до 300 мг/сут).

Для оценки влияния сравнительно небольших доз этацизина на электрофизиологические показатели проводящей системы сердца, рефрактерность миокарда предсердий и атриовентрикулярного соединения больным 1-й группы выполняли ЧПЭКС. Учитывали следующие факторы: оценку функции автоматизма синусового узла (СУ), замед-

ление проведения по миокарду предсердий, увеличение продолжительности рефрактерных периодов, замедление проведения волны возбуждения через атриовентрикулярный узел в антероградном направлении за счет угнетения проведения по быстрому атриовентрикулярному пути [5]. Этакцизин также замедляет проведение импульса по системе Гис-Пуркинье желудочков. Указанные влияния этацизина на проводящую систему сердца и миокард предсердий и желудочков составляют электрофизиологическую основу антиаритмического действия препарата, основным механизмом которого является угнетение проведения в одном из участков циркуляции волны возбуждения [7, 11]. Результаты исследования функции автоматизма и проводимости представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние этацизина в дозе 150 мг/сут на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца и миокарда предсердий у больных с нарушениями ритма сердца.

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения	после лечения
ВВФСУ, мс	1276,00 ± 30,65	1400,00 ± 72,36 *
КВВФСУ, мс	428,00 ± 16,65	510,00 ± 45,53 *
ТВ, мс	442,91 ± 16,15	500,00 ± 31,41 *
ЭРПП, мс	219,8 ± 6,4	248,25 ± 12,60 *
ЭРПАВ, мс	314,00 ± 14,52	370,00 ± 29,52 *

На фоне курсового приема препарата наблюдают достоверное увеличение показателей функции СУ, однако ВВФСУ и КВВФСУ были в пределах нормы. Отмечают также достоверное замедление проведения волны возбуждения по атриовентрикулярному узлу: снижение ТВ на 57,09 мс (или 11,4 %) и увеличение ЭРПП на 28,45 мс (11,5 %) и ЭРПАВ на 56 мс (15,1 %). По данным некоторых источников литературы, не выявлено достоверного угнетения функции автоматизма [11], в других же исследованиях выявлено его усиление [1]. Однако при СССУ назначение этацизина может усугубить дисфункцию последнего, что выражается в резком замедлении активности СУ. Под влиянием этацизина происходит увеличение времени внутри- и межпредсердного проведения.

По данным ХМ ЭКГ, у больных 1-й группы среднее количество экстрасистол достоверно уменьшилось на 65 %, а количество парных наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) и пробежек наджелудочковых тахикардий (НЖТА) — на 72 % (табл. 3). Таким образом, положительный антиаритмический эффект выявляли у более 65 % больных. При недостаточном эффекте к этацизину присоединяли β-адреноблокаторы. Подобная комбинация препаратов оказала гораздо более выраженное антиаритмическое действие, что согласуется с результатами предыдущих исследований [1].

Таблица 3

Влияние этацизина в дозе 150 мг/сут на результаты ХМ ЭКГ у больных с наджелудочковыми аритмиями.

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения	после лечения
ЧСС ср., в 1 мин	71,6 ± 2,9	67,2 ± 3,7
ЧСС макс., в 1 мин	128,3 ± 3,8	122,2 ± 4,2
ЧСС мин., в 1 мин	55,8 ± 3,1	49,1 ± 4,7
Единичные НЖЭ	31219,7 ± 1422,5	10926,9 ± 524,3 *
Парные НЖЭ, пробежки НЖТА	3176,7 ± 511,5	889,5 ± 78,5 *

У больных 2-й группы при назначении этацизина в суточной дозе 150 мг положительный антиаритмический эффект был получен у 79 % больных, количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) у этих больных уменьшилось на 85 %, а количество парных ЖЭ и пробежек нестойкой ЖТА — на 94 %, то есть у 27 больных из 34 получен положительный антиаритмический эффект (табл. 4).

У 7 пациентов с отрицательным антиаритмическим эффектом при повторном ХМ ЭКГ установлено, что ЖЭ подавляются на 70 % и более через 1-2 ч после приема очередной дозы этацизина и возобновляются каждый раз за 1,5-2 ч до приема очередной дозы препарата, то есть 3-разовый прием препарата по 50 мг был недостаточным. При назначении препарата в суточной дозе 200 мг у 5 из 7 больных достигнут положительный антиаритмический эффект.

Этакцизин в суточной дозе 200 мг получали 18 больных (в том числе указанные выше 7 больных 2-й группы, у которых прием 150 мг препарата в сутки был неэффективным). Из них у 14 (78 %) больных достигнут положительный антиаритмический эффект, остальным 4 больным повысить дозу не представлялось возможным из-за выраженного уширения комплекса QRS.

В целом при назначении этацизина в суточной дозе 150-200 мг в течение 7-10 дней положительный эффект получен у 70 (86,4 %) больных.

Таким образом, продолжительность зубца P, а также величины интервала P-Q и комплекса QRS ЭКГ под действием препарата существенно увеличивались; ЧСС в 1 мин и величина интервала Q-T практически не изменились. При этом увеличение указанных параметров непосредственно зависело от принятой дозы и эффективности препарата.

У больных с атриовентрикулярной блокадой I степени на фоне лечения этацизином в дозе 150 мг, несмотря на существенное удлинение интервала P-Q, перехода атриовентрикулярной блокады в более высокую степень не отмечали. Случаев ухудшения течения ЖА на фоне приема этацизина не наблюдали. АД, а также клинические и биохимические показатели крови после 7-10-дневного лечения больных этацизином практически не изменялись.

У большинства больных в начале лечения этацизином в дозе 150 мг и у некоторых больных во

время лечения наблюдали легкое головокружение и офтальмологические симптомы (двоение в глазах, нарушение аккомодации и др.), которые полностью исчезли через 1-2 сут приема препарата.

Полученные в настоящей работе результаты показывают, что антиаритмический препарат I C класса этацизин является высокоэффективным средством поддерживающей терапии у больных с ЖЭ высоких градаций, в связи с чем его можно рекомендовать для предупреждения внезапной сердечной смерти.

Препарат в суточной дозе 150-200 мг в 3-4 приема был достаточным для поддержания антиаритмического действия у большинства больных, как с НЖА, так и с ЖА. В то же время у больных с частичным эффектом этацизина присоединение к терапии β -адреноблокатора позволило полностью снять аритмии.

Совокупность указанных данных свидетельствует о том, что оптимальная суточная доза этацизина для поддерживающей терапии у больных с ЖА составляет 150-200 мг в сутки в 3-4 приема, у некоторых больных для получения положительного антиаритмического действия требуется комбинация с β -адреноблокатором.

Отсутствие выраженного уширения комплекса QRS на фоне лечения этацизином в дозе 150 мг/сут и его высокая эффективность позволяют полагать, что

замедление процесса деполяризации, которое является на ЭКГ в виде уширения комплекса QRS, не свидетельствует о побочном, а тем более о токсическом действии этацизина, а служит проявлением его электрофизиологического механизма действия.

Выводы

1. Антиаритмический препарат I C класса этацизин в среднесуточной дозе 150-200 мг показал себя как высокоэффективное средство в лечении различных нарушений ритма сердца.
2. По своим электрофизиологическим свойствам этацизин не обладает выраженным угнетающим действием на синусовый узел.
3. Учитывая высокую фармакотерапевтическую эффективность, клиническую безопасность и хорошую переносимость, этацизин может быть рекомендован как препарат первой линии в лечении различных нарушений ритма сердца у больных без выраженной сердечной недостаточности и с сохраненной систолической функцией левого желудочка.
4. В случае недостаточной антиаритмической эффективности монотерапии этацизином может быть предложена его комбинация с β -адреноблокатором.

1. Батушкин В.В., Науменко Е.В. Эффективная фармакологическая поддержка синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 2. — С. 65-70.
2. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Сенова З.П. и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения // Кардиология. — 1984. — № 5. — С. 52-57.
3. Киркутис А.А. Методика чреспищеводной электрокардиостимуляции сердца. — Каунас, 1998. — С. 150.
4. Крючкова О.Н., Заболотнов В. А., Романец В.Н. и др. Применение этацизина в лечении аритмий сердца у беременных // Укр. кардіол. журн. — 2000. — № 3. — С. 40-42.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. — СПб., 2004. — С. 104-105.
6. Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. и др. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином // Кардиология. — 1989. — № 7. — С. 37-40.
7. Лукошявичуте А.Й., Гедримене Д.А. Клиническая эффективность этацизина для купирования приступа наджелудочковой пароксизмальной тахикардии // Терапевт. арх. — 1988. — № 8. — С. 41-46.
8. Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь // Укр. кардіол. журн. — 2003. — № 2 (Додаток). — С. 4.
9. Розенштраух Л.В., Шугушев Х.Х., Сметнев А.С. и др. Первые результаты клинического изучения таблетированной формы этацизина (диэтиламинового аналога этмозина) при желудочковых нарушениях ритма сердца // Кардиология. — 1985. — № 3. — С. 43-50.
10. Сычев О.С., Фролов А.И., Соловьян А.Н. и др. Проект рекомендаций по диагностике и лечению суправентрикулярных тахикардий // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 5 (Додаток). — С. 71.
11. Шугушев Х.Х., Сметнев А.С., Розенштраух Л.В. и др. Первый опыт клинического применения нового отечественного антиаритмического препарата — диэтиламинового аналога этмозина — у больных с различными нарушениями ритма сердца // Кардиология. — 1982. — № 5. — С. 71-75.
12. Blomstrom-Lundqvist S., Scheinman M. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for management patients with supraventricular arrhythmias. — 2003. — P. 36-37.
13. Fuster V., Rydn L., Asinger R. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for management patients with atrial fibrillation (ACC/AHA/ESC practice guidelines) // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 2118-2150.
14. Zipes D. Specific arrhythmias. Diagnosis and treatment // Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine / Ed. E. Braunwald. — Philadelphia: Saunders, 1988. — P. 658-716.

В.Ю. ЛИШНЕВСКАЯ, М.С. ПАПУГА

ЭТАЦИЗИН В КОРРЕКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желудочковая экстрасистолия, коррекция, пожилой возраст, этацизин.

Лечение желудочковой экстрасистолии является одной из наиболее непростых задач современной кардиологии, решение которой в каждом конкретном случае требует отдельного подхода, а результат далеко не всегда оправдывает ожидания.

Взгляды на эту проблему на разных этапах развития кардиологической науки претерпевали значительные, зачастую диаметрально противоположные изменения — от категоричного утверждения о необходимости жесткой борьбы с минимальными проявлениями эктопической активности до не менее категоричного отказа от применения антиаритмических средств.

Такая неоднозначность продолжалась до тех пор, пока J.T. Bigger в 1984 г. не предложил разделить желудочковые нарушения ритма на три категории: доброкачественные, потенциально злокачественные, злокачественные [11]. К доброкачественным, вне зависимости от градации, он отнес экстрасистолы, возникающие у лиц без органического поражения сердца. Такие экстрасистолы не влияют на жизненный прогноз. К потенциально злокачественным были зачислены желудочковые экстрасистолы, возникающие с частотой более 10 в минуту у больных органическим заболеванием сердца со снижением сократительности левого желудочка. Злокачественными признаны пароксизмы стойкой желудочковой тахикардии, эпизоды фибрилляции желудочков, устраненные с помощью реанимационных мероприятий у пациентов с органическими заболеваниями сердца, особенно со снижением функции выброса левого желудочка менее 40%. Очевидно, что потенциально злокачественные и злокачественные желудочковые аритмии требуют коррекции, поскольку они чреваты высоким риском внезапной кардиальной смерти.

Наиболее распространенную группу больных, имеющих высокий риск кардиальной аритмической смерти, составляют пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС). Именно у них желудочковая экстрасистолия высоких градаций (по модифици-

рованной классификации Lown) является независимым предиктором внезапной смерти (Guidelines on prevention of sudden cardiac death, 2003, класс доказательности IIa) [6]. Согласно результатам исследования ARIC, проведенного с участием 15 070 пациентов в возрасте 45—64 года, 10-летняя смертность больных ИБС, имеющих по данным суточного мониторирования ЭКГ желудочковую экстрасистолию высоких градаций, в 3 раза (7,8 против 2,1%) превысила смертность при нормальном синусовом ритме [7, 9]. А по данным Stratificazione Prognostica dell'Angina Instabile Study, частая желудочковая экстрасистолия явилась независимым предиктором аритмической смерти также больных с нестабильной стенокардией [4].

Таким образом, необходимость купирования желудочковой экстрасистолии высоких градаций при ИБС на сегодняшний день не вызывает сомнений и, согласно ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [5], проводить эту коррекцию следует преимущественно амиодароном и соталолом.

Эти два препарата показали наибольшую безопасность при применении у больных с поражением миокарда ишемического генеза и особенно у постинфарктных. Однако следует напомнить, что антиаритмическая эффективность амиодарона и соталолола, по данным объединенного анализа многоцентровых исследований, составляет в среднем 40—60% [2, 8, 10]. То есть около 50% пациентов, состояние которых требует приема антиаритмических средств, остаются без адекватной помощи. Учитывая, что речь идет о миллионах людей, чья жизнь ежедневно подвергается риску, такое положение вещей не может устраивать и требует более широкого применения других классов антиаритмических препаратов, показавших высокую антиаритмическую активность.

Одним из таких препаратов, высокая эффективность которого (от 54 до 90%) доказана многими

исследованиями различного масштаба, является этацизин. Он принадлежит к IC классу антиаритмических препаратов, механизм действия которых связан с влиянием на быстрые натриевые каналы. Отношение к препаратам этого класса после проведения исследований CAST I и CAST II было несколько настороженным, поскольку, как показал первичный анализ результатов исследований, у больных, перенесших инфаркт миокарда, подавление желудочковых экстрасистол с помощью препаратов I C класса флекаинида, энкаинида и морицизина повышало риск внезапной и общей смертности [3]. Однако следует заметить, что во всех исследованиях, показавших негативное влияние антиаритмиков I C класса на жизненный прогноз, эти препараты были назначены длительно, непрерывно и в больших дозах. При ретроспективном анализе результатов исследований CAST отмечено, что подавление желудочковых экстрасистол малыми дозами антиаритмиков может способствовать снижению риска внезапной смерти [1]. Кроме того, антиаритмические препараты I C класса можно без опасения использовать для лечения желудочковых аритмий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда, не сопровождающимися выраженным снижением сократительности миокарда, что было подтверждено в целом ряде локальных исследований.

Особую группу больных, применение любого класса препаратов у которых сопряжено с повышенным риском развития побочных эффектов, составляют лица пожилого возраста. В то же время у данной категории пациентов особенно широко распространены как ИБС, так и осложняющая ее течение желудочковая экстрасистолия. В связи с этим для подтверждения эффективности и безопасности приема этацизина при ИБС в пожилом возрасте был проведен 3-месячный курс терапии препаратом у лиц 60—74 лет, имеющих на фоне верифицированного диагноза ИБС желудочковую экстрасистолию высоких градаций по классификации Lown.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 23 больных ИБС II—III ФК 60—74 лет, имеющих, по данным суточного мониторирования ЭКГ, желудочковую экстрасистолию высоких градаций (III—V классов по классификации Lown).

Суточное мониторирование ЭКГ произведено на аппарате Custo-tera (Германия) и «Кардиотехника» (Россия). Во время мониторирования оценивали наличие и характер суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии.

Дисперсию QT регистрировали на электрокардиографе Megacart (Siemens, Германия) программная версия 4,8.

Вариабельность сердечного ритма проанализирована в соответствии с международными стандартами путем непрерывной регистрации ЭКГ в течение суток с помощью холтеровского монитора фирмы «Солвейг» (Украина).

После первичного обследования всем больным на фоне базисной терапии аспирином, ингибиторами АПФ и триметазидином был назначен этацизин в суточной дозе 150 мг. Повторное обследование проведено через 3 месяца терапии.

Данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам анализа клинических данных, все получающие этацизин пациенты перенесли терапию удовлетворительно. Случаев отмены препарата в связи с непереносимостью или развитием побочных эффектов не было.

Наряду с хорошей переносимостью следует отметить выраженный антиаритмический эффект этацизина у 100% пациентов, принимавших препарат. Как свидетельствуют результаты суточного мониторирования ЭКГ, назначение этацизина приводило к более чем 75% снижению количества желудочковых и 68% уменьшению количества суправентрикулярных экстрасистол, что является по-

Таблица 1

Частота желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол под влиянием терапии этацизином у больных ИБС старше 60 лет

Тип экстрасистол	До лечения	После лечения	P
Суправентрикулярные	1243 ± 32	312 ± 12	0,002
Желудочковые	4325 ± 21	325 ± 16	0,005
монотопные	2879 ± 42	129 ± 21	0,0067
политопные	1056 ± 19	78 ± 8	0,003
парные	842 ± 10	22 ± 6	0,0005
групповые (эпизоды)	239 ± 13	7 ± 6	0,0002
ранние	317 ± 31	—	0,00001

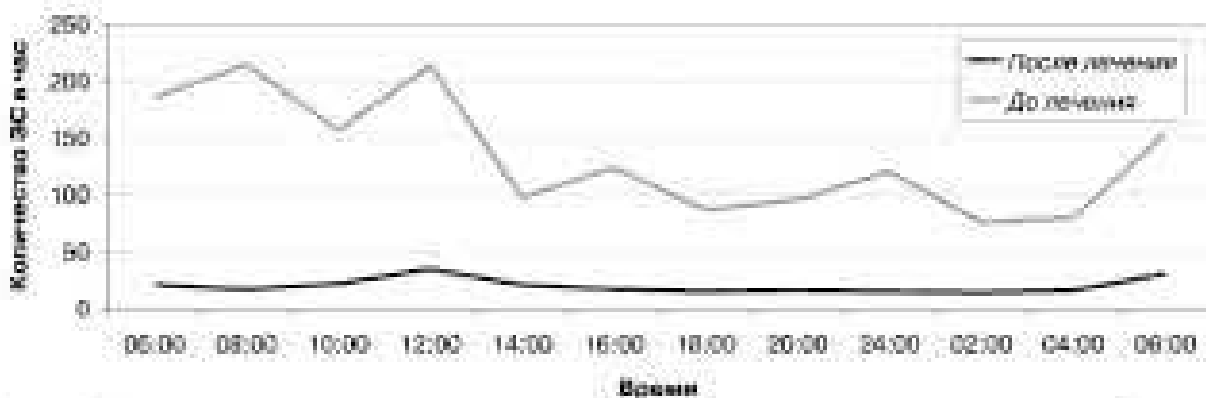


Рисунок. Суточная динамика уровня желудочковых экстрасистол под влиянием терапии этацизином у больных ИБС старше 60 лет

казателем высокой антиаритмической эффективности препарата (табл. 1).

Важно то, что препарат изменял не только среднее количество экстрасистол в сутки, но и влиял на их качественное соотношение — подавлял эктопические очаги ранней (R/T) желудочковой экстрасистолии, достоверно уменьшал количество пароксизмов желудочковой тахикардии и частоту полиморфной эктопической активности, снижал количество экстрасистол в час. Полученный результат может быть расценен как потенциально перспективный для улучшения прогноза выживаемости пациентов.

Также следует отметить возможность контроля этацизином суточной динамики экстрасистол — регулярный прием препарата приводил к равномерному уменьшению количества экстрасистол в течение суток, что особенно важно для пожилых пациентов, зачастую имеющих максимальный пик эктопической активности в предутренние часы — время наибольшего риска развития острых сосудистых событий (рисунок).

Важной отличительной особенностью препарата является то, что он не влияет на частоту сердечных сокращений, что позволяет использовать этацизин у больных с желудочковыми нарушениями ритма на фоне брадикардии (исключая синдром слабости синусового узла).

В пользу безопасности применения препарата у больных с хроническим течением ИБС свидетельствуют результаты изучения на фоне терапии этацизином уровня симпатической активности и дисперсии интервала QT — важных предикторов внезапной аритмической смерти. Согласно полученным данным, препарат не провоцировал развития симпатикотонии (табл. 2) и не увеличивал дисперсии проведения импульса в различных зонах миокарда (38 мс — до лечения и 40 мс — после).

Учитывая это, а также полученные нами ранее данные об отсутствии кардиодепрессивного эффекта при длительном приеме препарата, этацизин

Таблица 2

Анализ спектральных показателей variability ритма сердца у пациентов с ИБС пожилого возраста с желудочковой экстрасистолией высоких градаций (III—V классов по Lown) на фоне терапии этацизином

Время суток	До лечения	После лечения
VLF, мс ²	1190 ± 110	1214 ± 79
LF, мс ²	512 ± 32	501 ± 26
HF, мс ²	171 ± 21	189 ± 23
LF/HF	2,04 ± 0,12	2,03 ± 0,14

как эффективный и безопасный антиаритмический препарат может быть рекомендован для широкого применения у пациентов с ИБС пожилого возраста, имеющих показания к назначению антиаритмической терапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования показали, что этацизин является эффективным и безопасным антиаритмическим препаратом высокого уровня антиаритмической эффективности (75% снижения количества желудочковых и 68% уменьшения количества суправентрикулярных экстрасистол), активно подавляющим проявления ранней и полиморфной эктопической активности, контролирующим суточную динамику количества экстрасистол. При этом препарат не обладает симпатолитическим и кардиодепрессивным действием и не влияет на длительность дисперсии интервала QT, что позволяет считать его безопасным и потенциально перспективным для улучшения прогноза выживания больных пожилого возраста со стабильным течением ИБС.

1. Голицын С.П. Лечение желудочковых аритмий с позиции первичной и вторичной профилактики внезапной смерти // Сердечная недостаточность.— 2001.— № 2.— С. 201—208.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Лебедева О.В. и др. Амiodарон (Кордарон): место в современной антиаритмической терапии // Клиническая фармакология и терапия.— 1999.— № 8 (4).— С. 71—77.
3. Cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // N. Engl. J. Med.— 1989.— Vol. 321.— P. 406—412.
4. Gaetano Lanza. Arrhythmias, autonomic function predict unstable angina risk // Heart.— 2006.— Vol. 92.— P. 1055—1063.
5. Guidline for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Eur. heart J.— 2006.— Vol. 27.— P. 2099—2140.
6. Guidline on prevention of sudden cardiac death // Eur. heart J.— 2001.— Vol. 22.— P. 1374—1450.
7. Mason J.W. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. // N. Engl. J. Med.— 1993.— Vol. 329.— P. 452—458.
8. Reiffel J.A., Hahn E., Hartz V. et al. Sotalol for ventricular tachyarrhythmias: betablocking and class III contributions and relative efficacy vs class I drugs after prior drug failure. // Am. J. Cardiol.— 1997.— Vol. 79.— P. 1008—1053.
9. Ross Simson. Ventricular premature complexes predict CHD mortality // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 98.— 10. P. 1609—1612.
10. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 342.— P. 913—920.
11. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A New Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Arrhythmogenic Mechanisms // Circulation.— 1991.— Vol. 84.— P. 1831—1851.

В.Л. ДОЩИЦИН

ЭТАЦИЗИН В ЛЕЧЕНИИ АРИТМИЙ СЕРДЦА (вопросы и ответы)

Нарушение каких электрофизиологических функций приводит к развитию аритмий сердца?

- автоматизм
- возбудимость
- проводимость

При каких видах аритмий сердца применяются антиаритмические препараты?

- мерцание предсердий
- трепетание предсердий
- суправентрикулярная тахикардия
- желудочковая тахикардия
- суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия

Каковы основные показания к лечению аритмий сердца?

- аритмия угрожает жизни больного или отягощает прогноз
- аритмия вызывает нарушения гемодинамики
- аритмия плохо субъективно переносится пациентом (1)

Каковы цели лечения аритмий сердца?

- уменьшение симптомов аритмии
- устранение гемодинамических нарушений
- улучшение прогноза

Какие задачи необходимо решить врачу при лечении больного с аритмией сердца, помимо подбора антиаритмической лекарственной терапии?

- лечение основного заболевания (артериальная гипертония, ИБС, миокардит, тиреотоксикоз, ХНЗЛ, анемия, невроз и др.)
- устранение провоцирующих факторов (стресс, физическое перенапряжение, алкоголь, кофеин, электролитный дисбаланс и др.)

Какие классы и подклассы антиаритмических препаратов выделяются в классификации E. Vaughan

Williams, D.Harrison, B.Singh? Назовите основные препараты, относящиеся к этим классам.

См. табл. 1.

Каковы особенности электрофизиологического действия различных подклассов антиаритмических препаратов 1 класса?

- препараты класса IA вызывают умеренное замедление проведения импульса и удлинение потенциала действия
- препараты класса IB вызывают минимальное замедление проведения и укорочение потенциала действия
- препараты класса IC вызывают выраженное замедление проведения и минимальное удлинение потенциала действия

Какие из антиаритмических препаратов I-го класса наиболее часто используют в России в настоящее время?

Препараты класса I-C: Этацизин, Пропафенон, Аллапинин

Что представляет собой этацизин по химической структуре и чем он отличается от этмозина (морацизина)?

Этацизин (карбоэтоксиаминодиэтиламинопропионил фенотиазин) является диэтиламиновым аналогом этмозина. По сравнению с этмозином он оказывает более активное и длительное антиаритмическое действие.

Каков механизм действия этацизина?

Этацизин длительно блокирует быстрые натриевые каналы с внутренней и наружной стороны мембраны кардиомиоцита, таким образом угнетая скорость нарастания фронта потенциала действия. Кроме того, этацизин угнетает медленные кальциевые каналы и обладает умеренным ваголитическим действием. Все это ведет к подавлению очагов эктопического автоматизма в миокарде предсердий и желудочков а также к замедлению проведения возбуждения. Эти механизмы обуславливают эффективность этацизина при лечении суправентрикулярных и желудочковых аритмий(2).

Каковы фармакологические эффекты этацизина?

Этацизин слегка уменьшает частоту синусового ритма, замедляет синоатриальную, предсердную, атриовентрикулярную (вызывает удлинение интервала P-Q) и внутрижелудочковую (расширение комплекса QRS) проводимость; незначительно увеличивает продолжительность интервала Q-T; оказывает умеренно выраженный отрицательный инотропный, коронарорасширяющий и M-холинолитический эффекты(2,3).

Какое влияние оказывает этацизин на гемодинамику?

В терапевтических дозах этацизин мало влияет на ЧСС, АД. Обладает незначительным отрицательным инотропным эффектом, что однако не приводит к появлению клинических признаков недостаточности кровообращения у лиц, не имеющих органического заболевания сердца(2-4).

Каковы особенности фармакокинетики этацизина?

При приеме внутрь биодоступность составляет около 20% из-за эффекта «первого прохождения» через печень. Период полуабсорбции составляет около 50 мин. Связывание с белками крови – 90%. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 2,5 - 3 часа после приема.

Период полувыведения составляет в среднем 2,5 часа. Продолжительность действия этацизина после однократного приема колеблется от 6 до 9 часов (5).

Каков опыт использования этацизина в клинической практике и как он отражен в медицинской литературе?

Этацизин используется в России и странах ближнего зарубежья более 25 лет. В отечественной литературе имеется много публикаций об успешном применении препарата для лечения аритмий сердца (2-8), однако, результатов многоцентровых рандомизированных исследований по его использованию пока нет.

По каким показаниям и с какой целью назначается этацизин?

- при пароксизмах мерцания предсердий (для купирования и профилактики)
- при пароксизмах трепетания предсердий (для профилактики)
- при пароксизмальной и непароксизмальной суправентрикулярной тахикардии (для купирования и профилактики)
- при пароксизмальной и непароксизмальной желудочковой тахикардии (для профилактики)
- при суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии (для устранения аритмии и улучшения качества жизни)

Как применять этацизин для купирования пароксизмов мерцания предсердий?

Препарат применяют перорально в дозе 50-100 мг (1-2 таблетки) на прием (9, 10).

Возможно ли применение этацизина для купирования пароксизмов трепетания предсердий?

В литературе имеются данные об эффективности этацизина при трепетании предсердий (9), однако при использовании антиаритмиков I-го класса при данной аритмии имеется риск парадоксального учащения ритма желудочков. В современных международных рекомендациях по ведению больных с трепетанием предсердий при купировании пароксизмов препараты I-го класса не упомянуты.

Возможно ли применение этацизина для профилактики рецидивов мерцания и трепетания предсердий?

Да, возможно(6). При этом используется минимальная эффективная доза препарата.

Возможно ли применение этацизина для купирования и профилактики атриовентрикулярной реципрокной тахикардии?

Да, возможно. Методика лечения при этом такая же, как при мерцании предсердий.

Возможно ли применение этацизина для лечения и профилактики пароксизмальной предсердной тахикардии?

Да, возможно. Методика лечения и дозы такие же как при мерцании предсердий.

Возможно ли применение этацизина для купирования и профилактики желудочковой тахикардии?

Этацизин эффективен при лечении и профилактике данной аритмии, однако согласно современным рекомендациям по ведению больных с желудочковыми аритмиями(11), препараты класса IC не являются средствами выбора.

Как применяется этацизин для лечения больных с экстрасистолией?

При этих аритмиях этацизин назначают в дозе 50 мг 2-3 раза в сутки. При желудочковой экстрасистолии эффективность препарата выше, чем при суправентрикулярной.

Возможно ли применение этацизина для купирования аритмий в амбулаторных условиях?

При проверенной в условиях стационара эффективности этацизина его можно применять амбулаторно (тактика «таблетка в кармане»).

Каковы противопоказания к применению этацизина?

- синоатриальная блокада
- атриовентрикулярная блокада II-й и III-й степеней
- би- и трифасцикулярные внутрижелудочковые блокады

- синдром слабости синусового узла (с выраженными проявлениями)
- сердечная недостаточность
- острые формы ИБС
- кардиогенный шок

Каковы основные внекардиальные побочные действия этацизина?

- головная боль
- головокружение
- пошатывание при ходьбе
- диплопия

Эти побочные эффекты при отмене препарата быстро исчезают.

Каковы кардиальные побочные эффекты этацизина?

- проаритмический эффект
- развитие синоатриальной, атриовентрикулярной или внутрижелудочковой блокады
- появление или усугубление симптомов сердечной недостаточности

Риск кардиальных побочных эффектов увеличивается при использовании максимальных доз препарата, при применении этацизина у больных с органическими заболеваниями сердца, при острой ишемии миокарда.

Каковы основные проявления аритмогенного эффекта этацизина?

- усугубление имеющейся аритмии, например, увеличение числа желудочковых экстрасистол более чем в два раза, появление и увеличение числа парных и полиморфных экстрасистол;
- появление новых видов аритмий, например, желудочковой тахикардии
- развитие синоатриальной, атриовентрикулярной или внутрижелудочковой блокады.

Что такое исследования CAST и CAST-II? Каковы цели и основные результаты этих исследований?

Исследования CAST и CAST-2 проводились с целью проверить гипотезу о том, что подавление желудочковой экстрасистолии антиаритмическими препаратами класса IC у больных инфарктом миокарда может снизить частоту внезапной аритмической смерти. Исследование CAST включало 755 пациентов, принимавших энкаинид или флекаинид и 743 пациента, получавших плацебо, а CAST-2 включало 502 пациента, получавших морацизин (этмозин) и 491 пациента, получавших плацебо. В исследования были включены пациенты в остром периоде инфаркта миокарда и с фракцией выброса 0,55(CAST) и 0,40 (CAST-2), имеющие частые желудочковые экстрасистолы. Результатами исследований было достоверное повышение общей смертности в группах пациентов принимавших препараты, по сравнению с группами, получавшими плацебо.

Что доказали исследования CAST и CAST II и какие вопросы остались открытыми?

Эти исследования доказали, что у больных острым инфарктом миокарда с явлениями сердечной недостаточности длительное непрерывное лечение флекаинидом, энкаинидом и морацизином противопоказано. Вопросы о возможности использования этих и других препаратов класса IC в виде коротких курсов у больных острыми и хроническими формами ИБС без явлений сердечной недостаточности не изучались.

Есть ли опыт применения этацизина для лечения аритмий у больных с хроническими формами ИБС?

В отечественной литературе имеются данные открытых исследований, свидетельствующие о возможности успешного использования этацизина у больных с хроническими формами ИБС при учете противопоказаний (4), но рандомизированных исследований по данному вопросу не проводилось.

Что в первую очередь следует оценить врачу при назначении и подборе того или иного антиаритмического препарата для больного?

- подходит ли препарат для больного по спектру антиаритмического действия и по другим показаниям
- каков риск развития побочных эффектов
- какова индивидуальная чувствительность больного к препарату

Каков спектр действия используемых в нашей стране антиаритмических препаратов?

Спектр антиаритмического действия различных препаратов представлен в таблице 2.

Какие меры предосторожности следует соблюдать для того, чтобы снизить вероятность развития побочных эффектов, при использовании антиаритмических препаратов?

- При назначении терапии строго учитывать показания, противопоказания и возможные побочные действия препаратов
- Начинать с назначения малых «пробных» доз
- Подбирать минимальные эффективные лечебные дозы
- По возможности избегать длительного непрерывного применения препаратов(1).

Возможно ли применение этацизина для лечения аритмий у больных с синусовой брадикардией?

В отличие от большинства антиаритмических препаратов, этацизин мало влияет на частоту синусового ритма и поэтому может являться средством выбора при лечении аритмий на фоне умеренной брадикардии. Выраженную брадикардию (менее 40 в минуту) следует считать противопоказанием для использования этацизина.

Возможно ли использование этацизина для лечения аритмий при синдроме слабости синусового узла?

При синдроме слабости синусового узла, который проявляется выраженной брадикардией, синоатриальной блокадой с длительными паузами, пресинкопальными и синкопальными явлениями, применение этацизина противопоказано. При синдроме с минимальными клиническими проявлениями при наличии аритмий, требующих терапии, осторожное, строго контролируемое применение препарата допустимо.

Показано ли применение этацизина при синдроме преждевременного возбуждения желудочков (WPW и др.)?

Этацизин оказывает выраженное угнетающее влияние на проведение по аномальным проводящим путям, поэтому является высокоэффективным препаратом для лечения и профилактики наджелудочковых тахикардий при данном синдроме. Имеются исследования, подтверждающие более высокую эффективность этацизина по сравнению с этозином и верапамилом в предупреждении наджелудочковых тахикардий у больных синдромом предвозбуждения желудочков (8). В некоторых случаях, при неэффективности монотерапии, этацизин можно комбинировать с β-адреноблокаторами.

Возможно ли применение этацизина для лечения аритмий у больных с атриовентрикулярной блокадой?

Осторожное и контролируемое применение этацизина возможно при атриовентрикулярной блокаде I-й степени и противопоказано при атриовентрикулярной блокаде II-й и III-й степеней.

Возможно ли применение этацизина у больных с нарушениями внутрижелудочковой проводимости?

Осторожное применение этацизина под контролем ЭКГ возможно при некоторых вариантах монофасцикулярных блокад (неполной блокаде правой ножки, левой передней или задней ветви). При полной блокаде правой ножки, всех вариантах би- и трифасцикулярных блокад применение этацизина противопоказано.

Возможно ли применение этацизина при парасистолических аритмиях?

Да, этацизин может быть эффективен при лечении парасистолических аритмий.

Может ли этацизин быть показан при ускользящих (выскакивающих) эктопических ритмах?

Нет, т.к. при ускользящих ритмах применение антиаритмических препаратов, как правило, противопоказано.

Возможно ли применение этацизина у больных с синдромом удлиненного интервала Q-T?

Хотя этацизин не вызывает существенного удлинения интервала Q-T, но для лечения аритмий при

данном синдроме этот препарат, как и другие представители класса I C, не используется.

У каких больных этацизин может быть препаратом выбора при лечении аритмий сердца?

Этацизин может быть препаратом выбора у больных, не имеющих выраженной органической патологии сердца (рубцовых изменений, острых форм ИБС, гипертрофии желудочков, клапанных пороков, сердечной недостаточности и др.), у которых аритмии развиваются на фоне умеренной брадикардии (так называемые вагусные аритмии).

Возможно ли применение этацизина у больных с сердечной недостаточностью?

Применение этацизина противопоказано при наличии клинических признаков сердечной недостаточности и при снижении фракции выброса левого желудочка менее 40%.

Возможно ли применение этацизина у больных с артериальной гипотензией?

Да, при умеренной артериальной гипотензии использование этацизина возможно под контролем артериального давления, однако при коллапсе и кардиогенном шоке препарат противопоказан.

Возможно ли применение этацизина у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой?

Да, этацизин можно назначать таким пациентам, т.к. он не влияет на тонус гладких мышц бронхов.

Можно ли назначать этацизин для лечения аритмий у больных с заболеваниями щитовидной железы?

Этацизин не вызывает изменений в щитовидной железе при длительном приеме и может назначаться больным с ее заболеваниями.

Можно ли назначать этацизин больным сахарным диабетом?

Этацизин не влияет на углеводный обмен и может назначаться больным сахарным диабетом.

Можно ли назначать этацизин пациентам с аденомой предстательной железы?

При аденоме предстательной железы применение этацизина требует осторожности.

Возможно ли применение этацизина у больных глаукомой?

Применение препарата у таких больных требует особой осторожности.

Возможно ли применение этацизина у пациентов, управляющих транспортными средствами?

Да, возможно, если пациенты не испытывают побочных эффектов со стороны ЦНС (головокружения, нарушения аккомодации, тошноты и др.).

Возможно ли применение этацизина при беременности и в период кормления грудью?

Этацизин может проникать через плацентарный барьер и выделяться с грудным молоком. Однако, при необходимости этацизин можно применять с учетом соотношения пользы для матери и риска для плода или ребенка (12).

Влияет ли этацизин на липидный обмен?

Этацизин не оказывает влияния на обмен липидов и может применяться при нарушениях последнего.

Возможно ли сочетанное применение этацизина с антиаритмическими препаратами класса I A или I B?

В литературе имеются указания о возможной целесообразности таких комбинаций при аритмиях, резистентных к монотерапии (7), однако, распространено мнение о том, что сочетание препаратов, относящихся к одному классу, нерационально (13). В настоящее время такие комбинации используются редко.

Возможно ли сочетанное применение этацизина с препаратами IC класса?

Нет, такие комбинации нерациональны.

Возможно ли сочетанное применение этацизина с β-адреноблокаторами?

Да, при этом усиливается противоаритмический эффект, особенно в отношении аритмии, провоцируемой физической нагрузкой или стрессом. При этом существенно уменьшается риск аритмогенного эффекта этацизина.

Возможно ли сочетанное применение этацизина с антиаритмическими препаратами III класса?

Да, возможно, при этом следует уменьшить дозу препаратов.

Возможно ли сочетанное применение этацизина с антиаритмическими препаратами IV класса?

Да, возможно. Имеются данные о том, что комбинация небольших доз этацизина и верапамила эффективна при профилактике частых пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий (14).

Возможно ли сочетанное применение этацизина с сердечными гликозидами?

Да, при сочетании этацизина с дигоксином усиливается антиаритмическое действие препаратов и улучшается сократимость миокарда.

С какими препаратами не следует комбинировать этацизин?

Этацизин не следует назначать одновременно с ингибиторами MAO.

Каковы основные принципы лечения антиаритмическими препаратами?

- избегать назначения антиаритмических препаратов, если это возможно
- устанавливать агрессивность антиаритмической терапии в соответствии с целью лечения
- подвергнув пациента риску, связанному с использованием антиаритмического препарата, необходимо соблюсти все меры предосторожности для снижения этого риска (15)

Таблица 1

*Классификация антиаритмических препаратов
Модифицировано по Vaughan Williams E.M., Singh B.N., Harrison D.C.*

Класс ААП, механизм действия	Препараты
Класс I Блокаторы быстрых натриевых каналов	
I A	Хинидин, Прокаинамид, Дизопирамид
I B	Лидокаин, Мексилетин, Фенитоин
I C	Пропафенон, Морацизин, Этацизин, Аллапинин и др.
Класс II Блокаторы β-адренорецепторов	
II A Неселективные	Пропранолол, Надолол
II B Кардиоселективные	Атенолол, Метопролол, Бисопролол, Эсмолол и др.
Класс III Блокаторы калиевых каналов	Амиодарон, Соталол, Нибентан, Дофетилид и др.
Класс IV Блокаторы медленных кальциевых каналов	Верапамил, Дилтиазем

Спектр действия антиаритмических препаратов (1)

Характер аритмии	Эффективные препараты
Синусовая тахикардия	β-адреноблокаторы, соталол, верапамил
Суправентрикулярная экстрасистолия	β-адреноблокаторы, верапамил, пропafenон, этацизин, аллапинин, амиодарон, соталол
Желудочковая экстрасистолия	пропafenон, этацизин, аллапинин, мексилетин, морацизин, амиодарон, соталол, β-адреноблокаторы
Суправентрикулярная тахикардия:	
купирование	верапамил, аденозин, амиодарон, прокаинамид, амиодарон, верапамил, соталол
предупреждение	пропafenон, аллапинин, этацизин, β-адреноблокаторы
Желудочковая тахикардия:	
купирование	лидокаин, амиодарон, прокаинамид, амиодарон, соталол, мексилетин
предупреждение	пропafenон, этацизин, аллапинин, морацизин, β-адреноблокаторы
Мерцание предсердий:	
купирование	пропafenон, амиодарон, нибентан, прокаинамид, хинидин, этацизин
предупреждение	амиодарон, пропafenон, соталол, этацизин, аллапинин
Трепетание предсердий:	
купирование	амиодарон, нибентан
предупреждение	амиодарон, соталол, этацизин, пропafenон
Постоянное мерцание предсердий:	
урежение ритма желудочков	β-адреноблокаторы, дигоксин, верапамил

1. Дошицин В.Л. Принципы и тактика медикаментозной терапии аритмий сердца. Врач, 2001, №1, с. 19-20
2. Розенштраух Л.В., Каверина Н.В., Аноховский Е.П., Дремин С.А., Белошاپко Г.Г., Шугушев Х.Х. — «Влияние диэтилового аналога этмозина на функциональное состояние миокарда (клинико-экспериментальное исследование)». Кардиология. 1982, №6, с. 72-78.
3. Шугушев Х.Х., Розенштраух Л.В., Каверина Н.В. — «Первый опыт клинического применения нового отечественного препарата - диэтилового аналога этмозина у больных с различными нарушениями ритма сердца». Кардиология, 1982, №5, с. 71-75.
4. Розенштраух Л.В., Шугушев Х.Х., Сметнев А.С., Мухарлямов И.М., Пономаренко Е.Л., Агеев Ф.Т., — «Первые результаты клинического изучения таблетированной формы этацизина (диэтилового аналога этмозина) при желудочковых нарушениях ритма». Кардиология 1985, т.25, №3, с. 43-49.
5. Кукес В.Г., Шугушев Х.Х., Гнеушев Е.Т., Пономаренко Е.Л., Курапов А.П., Стародубцев А.К., Белякова В.А., Колтунова М.И., — «Фармакокинетика и фармакодинамика нового антиаритмического препарата этацизина при приеме внутрь». Советская медицина, 1986, №4, с. 81-82.
6. Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. — «Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином». Кардиология, 1989, №7, с. 37-39
7. Мазур Н.А., Абдалла А. — Фармакотерапия аритмий. М., Оверлей, 1995. - 224 с.
8. Соколов С.Ф., Мд.Нурул Ислам, Банкузов В.А., Малахов В.И. «Сравнительная эффективность верапамила, этмозина и этацизина при наджелудочковых тахикардиях, связанных с аномальными путями проведения». Практикующий врач, 2001, №20
9. Мазур Н.А. — Пароксизмальные тахикардии. М.: Медпрактика, 2005. - 252 с.
10. Татарский Б.А. — Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007, 7(3), с. 78-84
11. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death — Executive Summary. European Heart J., 2006, v. 27, p. 2099 - 2140
12. Крючкова О.Н., Заболотнов В.А., Романец В.Р., Анацкая Е.А. «Применение этацизина в лечении аритмий сердца у беременных». Украинский кардиологический журнал, 2000, №3, с.40-42
13. Недоступ А.В., Благова О.В. — Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушения ритма и проводимости в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 288 с.
14. Бунин Ю.А., Федакина Л.Ф. — «Комбинированная профилактическая антиаритмическая фармакотерапия фибрилляции и трепетания предсердий». Российский Кардиологический ж., 2006, №6, с. 35-45
15. Фогорос Р.Н. Антиаритмические средства. Пер. с англ. — М.; СПб.: «БИНОМ» — «Невский Диалект», 1999. — 190 с.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ТЕРАПИИ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

*Сборник статей
(выпуск 1)*