

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

И. А. Шикалова, В. В. Шилов, Б. В. Батоцыренов, С. А. Васильев, А. Т. Лоладзе

НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Представлены материалы, полученные в процессе обследования и лечения 130 больных с острыми тяжелыми отравлениями алкоголем на фоне токсических поражений печени.

Установлено, что тяжелые отравления этанолом у больных с синдромом зависимости от алкоголя и токсической гепатопатией сопровождаются выраженными нарушениями метаболизма. В ходе проведения сравнительной оценки результатов включения в терапию отравлений алкоголем адеметионина и ремаксола выявлено, что использование ремаксола приводит к улучшению клинического течения отравлений, что проявляется в уменьшении частоты и длительности алкогольного делирия с 33,9 до 10,8%, частоты вторичных легочных осложнений с 18,5 до 3,1%, длительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии с $7,3 \pm 0,6$ до $5,6 \pm 0,3$ сут и сроков лечения с $11,8 \pm 1,05$ до $5,6 \pm 0,3$ сут. При исследовании биохимических показателей установлено, что адеметионин и ремаксол эффективны при токсических поражениях печени, однако в отличие от адеметионина ремаксол более эффективно уменьшает глубину метаболических расстройств.

Ключевые слова: острые отравления алкоголем, синдром зависимости от алкоголя, токсические гепатопатии, ремаксол, адеметионин

PECULIARITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ACUTE TOXIC HEPATOPATHIES IN PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF ACUTE ALCOHOL INTOXICATION

I. A. Shikalova, V. V. Shilov, B. V. Batotsyrenov, S. A. Vasiliev, A. T. Loladze

I.I.Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Sankt-Peterburg

Results of examination and treatment of 130 patients with severe alcoholic intoxication and toxic hepatopathy in conjunction with metabolic disorders are presented. Inclusion of remaxol in therapy of alcoholic intoxication improved its clinical course (reduction in the frequency of secondary pulmonary complications from 18.5 to 3.1%, the frequency and duration of alcoholic delirium from 33.9 to 10.8%, the duration of stay in an intensive therapy ward from 7.3 ± 0.6 to 5.6 ± 0.3 days and the overall duration of therapy from 11.8 ± 1.05 to 5.6 ± 0.3 days). Moreover, remaxol and ademetionine improved biochemical characteristics of the patients deteriorated as a result of hepatic toxicosis. This effect of remaxol was more pronounced than that of ademetionine.

Key words: acute alcoholic intoxication, alcohol dependence syndrome, toxic hepatopathies, remaxol, ademetionine

В клинической токсикологии особую проблему составляет лечение больных с острыми отравлениями и синдромом зависимости от алкоголя [1, 2]. Необходимо отметить, что тяжесть течения заболевания у больных с синдромом зависимости от алкоголя определяется по сути полиорганными нарушениями, значительно усугубляющими течение острых отравлений [3]. Наиболее часто у этой категории больных встречаются наряду с клиническими проявлениями острого отравления токсические поражения печени [4—6]. В настоящее время установлены механизмы алкогольного повреждения печени, которые включают повреждение мембран печеночных клеток со снижением содержания в них фосфатидилхолина, уменьшение продукции энергии и обеспечения клетки кислородом, метаболические нарушения, нарушение иммунных реакций, воспаление, активацию процессов фиброгенеза, усиление коллагеногенеза, стимуляцию канцерогенеза. Для лечения различных заболеваний печени используются препараты из группы гепатопротекторов (легалон, силибор, катерген, эссенциале) [7], однако их эффективность не всегда оказывается достаточной [8, 9].

Целью настоящей работы была сравнительная оценка результатов использования адеметионина и метаболического средства ремаксола в интенсивной терапии тяжелых

форм острых отравлений у больных с синдромом алкогольной зависимости и алкогольной гепатопатией.

Материалы и методы

Основной материал исследования составили результаты специального комплексного обследования 130 больных (114 мужчин и 16 женщин) с острыми тяжелыми отравлениями этанолом и синдромом зависимости от алкоголя. Все обследованные были в возрасте от 23 до 60 лет. Распределение больных по группам осуществлялось в зависимости от проводимой терапии: 1-ю группу составили больные, у которых в интенсивную терапию включили гепатопротектор адеметионин, 2-ю группу — 65 больных (57 мужчин и 8 женщин), у которых интенсивная терапия включала использование ремаксола.

При выполнении работы анализировали анамнез заболевания, медицинскую документацию догоспитального этапа, данные объективного обследования при поступлении в лечебное учреждение и результаты общеклинического обследования в динамике. Исследовали показатели состояния антиоксидантной системы (восстановленный глутатион — ВГ; глутатионпероксидаза — ГП) и перекисного окисления липидов — ПОЛ (малоновый диальдегид — МДА).

Таблица 1. Клинические критерии эффективности лечения в группах больных ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (n = 65)	2-я группа (n = 65)
Возраст, годы	46,04 ± 1,45	44,9 ± 1,44
Длительность злоупотребления этанолом, сут	16,85 ± 2,12	21,32 ± 2,99
Данные химико-токсикологического исследования этанола, %О:		
в крови	3,37 ± 0,2	3,71 ± 0,21
в моче	3,31 ± 0,24	3,73 ± 0,25
Частота развития алкогольного делирия, n (%)	22 (33,9)*	7 (10,8)*
Частота поступления больных с пневмониями, n (%)	0*	10 (15,4)*
Частота развития пневмоний в процессе лечения острых отравлений, n (%)	12 (18,5)*	2 (3,1)*
Длительность пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии, сут	7,3 ± 0,6*	5,6 ± 0,29*
Длительность пребывания в стационаре, сут	11,8 ± 1,05*	9,0 ± 0,36*

Примечание. * — $p < 0,05$ между показателями в группах.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.5).

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, различий между исследуемыми группами по возрасту, а также по степени экзотоксикоза не было, однако следует отметить, что, по данным анамнеза, тяжесть состояния больных и глубина поражений печени во многом определялись длительностью злоупотребления этанолом, которая в 1-й группе составила 16,85 ± 2,12 сут, во 2-й — 21,32 ± 2,99 сут, т. е. во 2-й группе отмечено более длительное воздействие высоких доз алкоголя.

Состояние больных на момент поступления рассценивали как тяжелое и крайне тяжелое. Объединяющими признаками у всех больных являлись тяжесть состояния, обусловленная наличием тяжелой токсической энцефалопатии, токсические поражения печени и проявления грубых метаболических расстройств, связанные с зависимостью от алкоголя.

Таблица 2. Динамика изменений некоторых показателей свободнорадикального окисления в эритроцитах в зависимости от проводимого лечения ($M \pm t$)

Показатель	Время исследования	Контроль (n = 10)	1-я группа (n = 65)	2-я группа (n = 65)
ВГ, мкмоль на 1 г Hb	1-е сутки	5,78 ± 0,36	4,07 ± 0,22*	3,15 ± 0,15*
	3-и сутки	5,78 ± 0,36	3,91 ± 0,24**	4,14 ± 0,14**
	5-е сутки	5,78 ± 0,36	3,73 ± 0,20**	5,03 ± 0,17**
ГП, мкмоль/(мин · г Hb)	1-е сутки	5,14 ± 0,24	3,95 ± 0,26	2,93 ± 0,16
	3-и сутки	5,14 ± 0,24	3,56 ± 0,19*	4,38 ± 0,16**
	5-е сутки	5,14 ± 0,24	3,62 ± 0,21*	5,53 ± 0,17**
МДА, нмоль на 1 г Hb	1-е сутки	5,76 ± 0,44	7,02 ± 0,49	7,34 ± 0,33
	3-и сутки	5,76 ± 0,44	5,07 ± 0,17**	4,17 ± 0,22**
	5-е сутки	5,76 ± 0,44	5,21 ± 0,17**	4,41 ± 0,18**

Примечание. * — различия значимы по сравнению с этапом «Контроль»; # — различия значимы по сравнению с показателями в 1-е сутки. ВГ — восстановленный глутатион; ГП — глутатионпероксидаза.

В клинической картине в обследуемых группах наблюдались следующие различия: в группе с использованием ремаксола отмечалось снижение частоты развития психических расстройств в виде алкогольного делирия практически в 3 раза в отличие от показателя в группе больных, в лечении которых использовали адеметионин, при том, что длительность злоупотребления этанолом в группе с использованием ремаксола превосходила длительность запоя в 1-й группе (см. табл. 1). Во 2-й группе также было отмечено существенное снижение развития вторичных легочных осложнений в виде двусторонней пневмонии, составившей 3,1% (2 больных), тогда как в 1-й группе развитие пневмоний отмечали в 18,5% (у 12 больных) случаев острых отравлений. У больных 2-й группы сроки пребывания больных в критическом состоянии, соответствующие длительности нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, были меньше, чем у больных, получавших адеметионин (см. табл. 1); отмечено также сокращение сроков лечения.

Таким образом, выявлены положительные моменты при включении ремаксола в интенсивную терапию у больных с тяжелыми формами острых отравлений этанолом с токсическими поражениями печени, проявившиеся в уменьшении количества опасных для жизни осложнений (алкогольного делирия, двусторонней пневмонии), времени нахождения в отделении реанимации и сокращении периода госпитализации.

Для объективизации оценки тяжести состояния больных и влияния лечения проводили интегральную оценку тяжести состояния больных по шкале АРАСРЕ-II.

При поступлении больных различий по тяжести состояния не отмечено. В 1-й группе значения по шкале АРАСРЕ-II составили 17,70 ± 0,51 балла, во 2-й — 17,88 ± 0,55 балла.

К концу первых суток на фоне уменьшения токсического действия этанола в обеих группах также отмечено снижение показателей оценки степени тяжести: в 1-й группе — 10,85 ± 0,65 балла, во 2-й группе — 10,90 ± 0,71 балла.

На 2-е сутки отмечено снижение степени органических нарушений, связанных с непосредственно токсическими эффектами этанола: в 1-й группе — 8,2 ± 0,5 балла, во 2-й группе — 7,40 ± 0,31 балла.

Начиная с 3-х суток в группе с использованием ремаксола отмечали четкую тенденцию к улучшению состояния больных, что проявлялось в уменьшении значений по шкале АРАСРЕ-II (5,1 ± 0,39 балла), в группе с использованием адеметионина значения сохранялись на уровне 6,7 ± 0,53 балла.

На 4-е сутки исследования во 2-й группе больных отмечено дальнейшее уменьшение органических нарушений (6,34 ± 0,59 балла); в 1-й группе также отмечали снижение, но не столь выраженное (4,12 ± 0,36 балла).

На 5-е сутки тяжесть состояния больных, оцениваемых по шкале АРАСРЕ-II, во 2-й группе составляла 3,18 ± 0,3 балла, тогда как в группе с включением ремаксола отмечено уменьшение негативных проявлений, но с меньшей позитивной динамикой (5,5 ± 0,5 балла).

На 6-е сутки отмечено дальнейшее уменьшение органических нарушений; в группе с включением ремаксола значения составили 2,86 ± 0,27 балла, тогда как состояние больных, хотя и продолжало улучшаться, но достоверно отставало от такового в группе больных с включением ремаксола (4,98 ± 0,55 балла).

На 7-е сутки значения показателей во 2-й группе больных достигли практической нормы и со-

Таблица 3. Сравнительная оценка биохимических показателей в 1-й (n = 65) и 2-й (n = 65) группах больных (M ± m)

Показатель	Группа	Норма	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
Билирубин общий, мкмоль/л	1-я	0—17	14,9 ± 1,1	15,1 ± 1,2	11,3 ± 0,9	9,7 ± 1,0
	2-я	0—17	15,4 ± 1,4	16,3 ± 1,5	11,5 ± 0,8	8,2 ± 0,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	1-я	0—3,4	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,6	3,9 ± 0,5	3,5 ± 0,6
	2-я	0—3,4	4,5 ± 0,5	4,1 ± 0,4	3,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2
Билирубин не прямой, мкмоль/л	1-я	0—13,6	10,3 ± 0,9	10,0 ± 0,8	7,4 ± 0,6	6,2 ± 0,5
	2-я	0—13,6	10,8 ± 1,1	12,1 ± 1,1	8,4 ± 0,7	5,9 ± 0,4
АСТ, Ед	1-я	0—31	118,2 ± 20,6*	133,3 ± 30,0*	97,0 ± 13,8*	77,9 ± 8,2*^
	2-я	0—31	162,6 ± 51,7*	107,7 ± 19,9*	88,6 ± 12,6*^	71,9 ± 9,8*^
АЛТ, Ед	1-я	0—31	93,3 ± 11,4*	91,7 ± 16,5*	80,4 ± 8,9*	74,5 ± 8,7*^
	2-я	0—31	99,8 ± 12,8*	73,0 ± 11,5*	65,1 ± 9,6*^	56,7 ± 5,3*^
ГГТП, МЕ/л	1-я	Для мужчин 10,4—33,8	210,4 ± 23**	190,6 ± 22,0**	177,3 ± 21,1**	161,8 ± 19,2**
	2-я	Для женщин 8,8—22,0	262,4 ± 29**	221,6 ± 25,9**	187,6 ± 22,0**	165,1 ± 19,9**
ЛДГ, Ед/л	1-я	11—49	272,1 ± 12,7*	267,8 ± 13,9*	242,2 ± 11,3*	235,4 ± 10,5*
	2-я	11—49	310,6 ± 14,4*	288,0 ± 14,4*	264,4 ± 13,9*	239,7 ± 13,5*
ЩФ, нкат/л	1-я	17—83	90,5 ± 4,0	83,7 ± 3,9	77,2 ± 3,6	75,5 ± 3,5
	2-я		107,0 ± 4,7	88,9 ± 4,2	83,1 ± 3,9	75,2 ± 3,6
Амилаза, Ед/л	1-я	28-100	104,0 ± 17,5	87,0 ± 17,7	78,9 ± 16,3	86,2 ± 15,9
	2-я		74,5 ± 7,3	59,0 ± 6,2	54,0 ± 4,4	52,7 ± 3,3
Глюкоза, мкмоль/л	1-я	3,3—6,6	6,04 ± 0,39	5,07 ± 0,17	5,21 ± 0,17	
	2-я		6,54 ± 0,51	5,31 ± 0,15	4,97 ± 0,15	
Лактат, мкмоль/л	1-я	1,33—1,75	4,16 ± 0,17*	3,99 ± 0,14**	3,90 ± 0,15**	
	2-я		4,63 ± 0,18**	3,42 ± 0,20*#^	2,46 ± 0,19*#^	
Белок общий, г/л	1-я	64—83	72,6 ± 1,5	69,6 ± 1,3	67,7 ± 1,2	68,9 ± 1,3
	2-я		72,3 ± 1,3	69,2 ± 1,0	69,5 ± 0,9	71,5 ± 0,9
Альбумин, г/л	1-я	35—50	42,3 ± 0,9	40,7 ± 0,9	39,5 ± 0,8^	39,4 ± 1,1#
	2-я		40,7 ± 1,2	41,9 ± 0,6	42,4 ± 1,1	43,8 ± 1,1#^

Примечание. * — $p < 0,05$ от нормы; ** — $p < 0,01$ от нормы; # — $p < 0,05$ от исходных значений; # — $p < 0,01$ от исходных значений; ^ — $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами; ^^ — $p < 0,01$ между 1-й и 2-й группами.

ставили $2,2 \pm 0,27$ балла, тогда как в группе с включением адеметионина они составили $4,64 \pm 0,53$ балла.

На 8-е сутки во 2-й группе показатели состояния по шкале АРАСРЕ-II составили $2,04 \pm 0,21$ балла, тогда как в 1-й группе эти показатели были выше — $3,06 \pm 0,27$ балла.

Таким образом, использование ремаксолола в интенсивной терапии при острых отравлениях этанолом на фоне токсических поражений печени обеспечивало более быструю динамику восстановления и уменьшения тяжести состояния больных. Различия были выявлены с 3-х суток проведения интенсивной терапии. На наш взгляд, этот факт обусловлен многофакторностью действия препарата, которое заключается не только в уменьшении токсических проявлений печени, но и в более быстром восстановлении функционального состояния центральной нервной системы вследствие более быстрой и эффективной коррекции метаболических расстройств, сопровождающих тяжелые отравления этанолом на фоне длительного его употребления.

При поступлении у всех больных регистрировали повышение уровня ферментов, характеризующих цитолитический синдром (аспартат- и аланинаминотрансферазы — АСТ и АЛТ) и холестатический синдром щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутаминотранспептидазы (ГГТП) (табл. 2).

Исследование динамики изменений уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ) показало эффективность использования адеметионина и ремаксолола в коррекции токсических поражений печени. На 3-и сутки отмечена тенденция к повышению уровня АСТ в обеих группах больных с дальнейшим снижением показателя с 5-х суток исследования. Динамика АЛТ отражала уменьшение проявлений поражения печени, связанное не только с эффективностью воздействия метионина, но и с положительным воздействием сукцината на нормализацию метаболических расстройств. Это особенно важно, так как продолжительность цитолитического синдрома активно влияет на патоморфологические исходы заболевания и остаточную функциональную активность печени (табл. 3).

При исследовании уровня ГГТП при применении адеметионина и ремаксолола с 3-х суток отмечали тенденцию к снижению этого показателя у всех больных. Снижение по сравнению с 1-ми сутками исследования наблюдали на 7-е сутки в группе с использованием ремаксолола; в группе с использованием адеметионина отмечали тенденцию к снижению этого показателя.

Таким образом, по данным биохимического исследования установлено, что использование адеметионина и ремаксолола эффективно в коррекции токсических поражений печени, обусловленных длительностью и дозами принятого алкоголя.

При исследовании показателей углеводного обмена отмечено повышение уровня глюкозы в обеих исследуемых группах, что, вероятно, связано с нарушениями процессов утилизации глюкозы тканями и наличием тканевой формы гипоксии. Об этом же факте свидетельствовало высокодостоверное повышение уровня лактата в венозной и артериальной крови. Во 2-й группе отмечено снижение уровня глюкозы крови в сравнении с 3—5-ми сутками исследования. Снижение уровня глюкозы в группе с использованием адеметионина отмечали на 5-е сутки исследования, и оно имело менее выраженный характер. Динамика снижения уровня лактата, которая во 2-й группе имела выраженный характер с 3-х суток исследования на фоне снижения уровня глюкозы в крови, свидетельствовала о нормализации процессов утилизации глюкозы. Выявленные эффекты связаны с включением в состав ремаксола сукцината, никотиамида и рибоксина — препаратов, нормализующих метаболические процессы в тканях. На 7-е сутки отмечали снижение уровня лактата в обеих группах, однако в 1-й группе показатели продолжали сохраняться выше нормальных величин, тогда как при использовании ремаксола на 7-е сутки исследования они приходили к практической норме (см. табл. 3).

При исследовании показателей белоксинтезирующей функции печени нами не было выявлено грубых нарушений в виде снижения содержания общего белка и его фракции альбумина. Следует отметить, что в группе с использованием адеметионина на 7-е сутки исследования отмечали тенденцию к снижению этого показателя, тогда как в группе с использованием ремаксола на 5—7-е сутки отмечали повышение фракции альбумина, что свидетельствовало о более выраженном влиянии препарата на белоксинтезирующую функцию печени (см. табл. 3).

Проведенное в настоящем исследовании определение концентрации МДА в эритроцитах в разные сроки пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии позволило выявить существенные различия в динамике изменений в зависимости от проводимого лечения (см. табл. 2). В эритроцитах больных 2-й группы имела выраженная тенденция к снижению концентрации продуктов ПОЛ уже к 3-м суткам их пребывания в стационаре. У больных 1-й группы, напротив, высокие показатели уровня МДА продолжали сохраняться на протяжении всего периода лечения.

Факт снижения содержания МДА в эритроцитах больных 2-й группы уже в достаточной мере свидетельствует о наличии антиоксидантных свойств у ремаксола. Тем не менее механизм антиоксидантного воздействия может быть раскрыт лишь при исследовании состояния системы антиоксидантной защиты. Наиболее важным показателем оценки состояния этой системы является концентрация восстановленного глутатиона в клетке.

Представленные в табл. 2 сведения показывают, что применение ремаксола в лечении острых тяжелых отравлений алкоголем на фоне синдрома зависимости от алкоголя позволяло предотвратить снижение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах больных, а на 7-е сутки лечения отмечено повышение этого показателя

в отличие от исходных значений и от показателей в группе больных, получавших адеметионин.

Таким образом, использование ремаксола в интенсивной терапии при острых тяжелых отравлениях этанолом на фоне длительного злоупотребления алкоголем приводило к повышению уровня основного антиоксиданта клетки — восстановленного глутатиона, что является достоверным показателем наличия антиоксидантных свойств у препарата. По-видимому, основной вклад в этот эффект, помимо метионина, вносит включенный в состав препарата сукцинат. Учитывая, что сукцинат не может утилизироваться непосредственно эритроцитами, не обладающими собственной системой митохондрий, повышение уровня ВГ в этих клетках объясняется восстановлением кислородзависимого дыхания и накоплением НАДФН и макроэргических соединений, необходимых для синтеза ВГ в тканях печени, почек, головного мозга, и его дальнейшим переносом в эритроциты.

В группе с использованием ремаксола также отмечено положительное влияние на активность фермента антирадикальной защиты — ГП.

В группе больных, получавших ремаксол, отмечено повышение активности ГП в эритроцитах на 3-и сутки.

Действительно, активность ГП (см. табл. 2) в эритроцитах больных 2-й группы на 3-и сутки повышалась по сравнению с соответствующим показателем у этих больных в 1-е сутки, тогда как у больных 1-й группы роста активности этого фермента не отмечено.

Заключение

Установлено, что острые тяжелые отравления алкоголем у больных с синдромом зависимости от алкоголя сопровождаются активацией процессов ПОЛ и угнетением антиоксидантной системы. Использование в интенсивной терапии ремаксола в отличие от традиционных схем лечения, начиная с 3-х суток от начала лечения, приводит к более быстрому восстановлению системы антиоксидантной защиты (повышение активности ВГ, ГП), и более выраженному снижению активности процессов перекисного окисления липидов.

Таким образом, установлено, что адеметионин и ремаксол эффективны в коррекции токсических поражений печени, о чем свидетельствовало снижение уровня цитолитических ферментов (АСТ, АЛТ), холестатических факторов (ГГТП). Вместе с тем при использовании ремаксола происходит более выраженное уменьшение метаболических расстройств, что проявляется в снижении уровня гипергликемии на фоне снижения уровня лактата, улучшении белоксинтезирующей функции печени (повышение уровня фракции альбумина, фибриногена). В свою очередь указанные изменения отражаются на улучшении клинического течения острых отравлений алкоголем вследствие длительного злоупотребления алкоголем (запоев), что проявляется в уменьшении частоты и длительности алкогольного делирия с 33,9 до 10,8%, частоты вторичных легочных осложнений с 18,5 до 3,1%, длительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии с $7,3 \pm 0,6$ до $5,6 \pm 0,3$ сут и сроков лечения с $11,8 \pm 1,05$ до $9 \pm 0,36$ сут.

Сведения об авторах:

Шикалова Ирина Анатольевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3

Шилов Виктор Васильевич – д-р мед наук, проф., руководитель отд. клинической токсикологии

Батоцыренов Баир Васильевич – д-р мед. наук., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3; e-mail: bbair@mail.ru

Васильев Сергей Анатольевич – д-р мед. наук., ст. науч. сотр.отд. клинической токсикологии

Лоладзе Александр Тариелович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3

1. **Багаков Е. А.** Влияние масла расторопши и легалона на перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы печени крыс при отравлении четыреххлористым углеродом. Экспер. и клин. фармакол. 2001; 64 (4): 53—55.
2. Острые отравления алкоголем (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю. и др. СПб.; 2003.
3. Острые отравления этанолом и его суррогатами / Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю. СПб.; 2005.
4. **Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.** Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М.: Наука; 1972.
5. **Калинин А. В.** Гастроэнтерология и гепатология: Диагностика и лечение. М.: Миклош; 2007.
6. **Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю., Калмансон М. Л.** и др. Злоупотребление алкоголем в России и здоровье населения. В кн.: Острые отравления этиловым алкоголем и его суррогатами. Соматическая патология при хронической алкогольной интоксикации. М.: РАОЗ; 2000. 62—106.
7. **Ливанов Г. А., Калмансон М. Л., Сергеев О. В.** и др. Коррекция нарушений транспорта кислорода и свободнорадикальных процессов у больных с тяжелыми формами острых отравлений этанолом на фоне хронической алкогольной патологии. Сиб. мед. журн. 2007; 2: 23—27.
8. **Ливанов Г. А., Сергеев О. В., Мирошниченко В. Н.** Хроническая алкогольная патология как фактор повышенного риска у больных с тяжелыми формами острых отравлений. Бюл. Вост.-Сиб. науч. отд-ния РАМН. 2008; 3: 46—48.
9. **Park Y. Ch.** et al. Activity of monomelic, dimeric, and trimeric flavonoids on NO production, TNF- α secretion, and NF- κ B-dependent gene expression in RAW 264.7 macrophages. FEBS Lett. 2000; 465 (2—3): 93—97.

Поступила 24.05.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.254.1.03:616.12-008.331.1-06:616.13-008.334

ВЛИЯНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ И ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДАПАМИДА РЕТАРД У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Б. Г. Искендеров¹, О. Н. Сисина¹, С. В. Саушкина¹, Л. В. Казанцева²

¹Кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава; ²МУЗ Пензенская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г. А. Захарьина

В целях изучения влияния ремоделирования сосудов на эффективность индапамида ретард у 92 больных (49 мужчин и 43 женщины) гипертонической болезнью I—II стадии и артериальной гипертензией I—II степени изучали динамику показателей суточного мониторирования артериального давления и вариабельности ритма сердца, а также кардио- и вазопротективные эффекты. Для сравнительной оценки изучаемых параметров больных разделили на 2 сопоставимые группы. В 1-ю группу вошли 40 больных без структурных изменений плечевой артерии, во 2-ю — 52 больных с ремоделированием плечевой артерии.

Выявлено, что антигипертензивный эффект индапамида ретард в обеих группах достаточно выражен и практически не различается. Динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка и плечевой артерии во 2-й группе по сравнению с 1-й группой выражена и достоверна. Наоборот, спектральные и временные показатели вариабельности ритма сердца в 1-й группе по сравнению со 2-й группой изменились достоверно, и характеризуются подавлением реципрокной гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Показано, что при отсутствии структурных изменений сосудов антигипертензивный, кардио- и вазопротективный эффекты индапамида ретард реализуются за счет нейрогуморальной блокады, но при ремоделировании сосудов и эндотелиальной дисфункции преобладает прямое сосудистое действие.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, индапамид ретард, ремоделирование сосудов, вариабельность ритма сердца, вазомоторная функция

THE INFLUENCE OF VASCULAR REMODELING AND ENDOTHELIAL VASOMOTOR FUNCTION ON THE EFFICACY OF INDAPAMIDE RETARD IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE

B. G. Iskenderov, O. N. Sisina, S. V. Saushkina, L. V. Kazantseva

Penza Institute of Advanced Medical Training; G.A. Zakhar'in Penza City Hospital of Emergency Medicine

The influence of vascular remodeling and endothelial vasomotor function on the efficacy of indapamide retard was studied in 92 patients (49 men and 43 women) with stage I-II hypertensive disease and grade I-II arterial hypertension by observation of dynamics of the results of 24 hour AP monitoring and heart rhythm variability (HRV), cardio- and vasoprotective effects. The patients were divided into comparable groups. Group 1 was comprised of 40 patients without structural changes of the humeral artery (HA), group 2 included 52 patients undergoing HA remodeling. It was shown that antihypertensive effect of indapamide was virtually identical in both groups. Dynamics of left ventricular and HA structural/functional characteristics in group 2 was more pronounced than in group 1. Conversely, changes of spectral and time-dependent characteristics of HRV in group 1 were more significant than in group 2; they included suppression of reciprocal hyperactivity of the sympathetic nervous system. In the absence of structural vascular changes, the anti-hypertensive, cardio- and vasoprotective effects of indapamide retard were realized via neurohumoral blockade whereas direct vascular action of the drug prevailed in case of vascular remodeling and endothelial dysfunction

Key words: arterial hypertension, indapamide retard, vascular remodeling, heart rhythm variability, vasomotor function

Тиазидовые диуретики более полувек остаются одними из ключевых классов гипотензивных препаратов, что объясняется патогенетической обоснованностью и высокой эффективностью их в лечении артериальной ги-

пертензии (АГ) [1, 2]. Стабильный гипотензивный эффект тиазидных диуретиков достигается за счет натрийуретического действия [1, 3], хотя усиление диуреза не является тактической целью применения диуретиков при АГ [4].