

- обсеменённости хлебопекарных дрожжей // Мат. ко 2-й межрег. конф. "Человек и окружающая среда". - Рязань, 1998. - С.245.
3. Чхенкели В.А., Чхенкели Г.Д. Использование технологических ингредиентов на основе вторичных метаболитов высших базидиомицетов на бродильных производствах // Тез. докл. междунар. конф. "Химическое образование и развитие общества". - М., 2000. - С.234-235.
 4. Чхенкели В.А., Чхенкели Г.Д., Московский В.Д., Комаров В.И. Экологически безопасные технологии на бродильных производствах // Докл. Междунар. эколог. конгр. "Новое в экологии и безопасности жизнедеятельности". - СПб., 2000. - Т.1. - С.268-270.
 5. МУ 1.1.037-95. Биотестирование продукции из полимерных и других материалов. - М., 1995: Госсанэпиднадзор России. - 12 с.
 6. Чхенкели В.А. Токсикологическая оценка продуктов химической биотехнологии. // Тез. докл. 1-го съезда токсикологов России. - М., 1998. - С.128.
 7. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств // Вед. фарм. ком-та. - 1998. - №1. - С.27-33.
 8. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств // Вед. фарм. ком-та. - 1998. - №1. - С.13-20.
 9. Методические рекомендации по исследованию канцерогенных и фармакологических средств // Вед. фарм. ком-та. - 1998. - №1. - С.27-33.
 10. Чхенкели В.А., Никифорова Т.И., Скворцова Р.Г. Антимикробное действие дереворазрушающего гриба *Coriolus pubescens* (Shum.:Fr.) Quel. // Микол. и фитопатол. - Т.32. - Вып. 1, - С.69-72.
 11. Отчёт о научно-производственной деятельности за 2002 год ГНУ ИНИВС СО РАСХН. - Иркутск, 2002. - С.75-93.
 12. Ллойт А.О., Савченков М. Ф. Профилактическая токсикология. - Иркутск: Изд-во ИГУ, 1996. - 279 с.
 13. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / Под ред. проф. И.А. Саноцкого / - М.: Медицина, 1970. - 343 с.
 14. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные: Разведение, содержание, использование в эксперименте. - 3-е изд. - Киев: Вища школа, 1983. - 383 с.
 15. Костенко Т.С., Скаршевская Е.И., Гительсон С.С. Практикум по ветеринарной микробиологии и иммунологии. - М.: Агропромиздат, 1989. - 272 с.
 16. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., Делеторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. - Мл Медицина, 1987. - 368 с.
 17. Ромаш А.В. Морфофункциональные и цитохимические исследования периферической крови в ранней диагностике воздействия пестицидов на организм. - В сб.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов - Киев, 1987. - Вып. 17 - С.184-186.
 18. Микробиологическая диагностика дисбактериоза: Методические рекомендации. - Киев, 1986. - 28 с.
 19. Оноприенко Е.Н., Гулич М.П., Яцковская Н.Я. Характер стг.ктурных изменений внутренних органов животных год влиянием грибного порошка. // Вопр. питания - 1991. - №5. - С.55-60.
 20. Горшина Е.С., Скворцова М.М., Бирюков В.В. Технология получения биологически активной субстанции лекгтс тзенного гриба кориола опушённо-го // Биотехнол; гил - 2003. - №2. - С.45-53.

© НИКОЛАЕВ С.М., ИВАНОВ В.В., МАНТАТОВ В.В. -

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАБЛЕТОК СУХОГО ЭКСТРАКТА ТОЛОКНЯНКИ ОБЫКНОВЕННОЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН

С.М. Николаев, В.В. Иванов, В.В. Мантатов.

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ. директор - проф. В.М. Корсунов. Отдел биологически активных веществ, зав. - проф. С.М. Николаев; городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангасова, г. Улан-Удэ. гл. врач - В.П. Амагыров)

Резюме. Выявлена выраженная фармакотерапевтическая эффективность таблеток сухого экстракта толокнянки обыкновенной в комплексном лечении и профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин. Лечебный эффект данных таблеток превышает лечебное воздействие препарата сравнения - отвара листьев толокнянки обыкновенной. Применение таблеток сокращает сроки купирования дизурических явлений и восстановления нормального акта мочеиспускания. Удобная для употребления лекарственная форма, в виде таблеток, имеет значительные преимущества перед традиционно применяемыми галеновыми препаратами, что является фактором популяризации указанного растительного лекарственного средства.

Ключевые слова: толокнянка, сухой экстракт, лечение, инфекция нижних мочевых путей, женщины.

Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей (РИНМП) у женщин являются широко распространенным заболеванием. Ежегодно в США

РИНМП диагностируются у 7 млн. женщин [8]. В 20-25% случаев в возрасте от 20 до 40 лет отмечается, по крайней мере, один эпизод инфекции в

год, а к 65 годам - у каждой третьей женщины [4]. Рецидивирование более чем в 90% случаев связано с реинфекцией. Частота рецидивов после первого эпизода цистита составляет 50%. у некоторых женщин рецидивы отмечаются более 3 раз в год [7]. Традиционная антибактериальная терапия, проводимая с учетом определения чувствительности, в 34% случаев не дает ожидаемого эффекта [3].

Высокая распространенность РИНМП и социальная значимость заболевания диктует необходимость поиска новых лекарственных средств и методик лечения. С этих позиций вызывает интерес использование препаратов толокнянки обыкновенной в комплексном лечении больных с данной патологией. Препараты толокнянки обыкновенной оказывают дезинфицирующее, мочегонное и противовоспалительное действие, благодаря содержанию в них значительного количества арбутина и дубильных веществ [1].

Лечебный эффект традиционных (галеновых) препаратов из листьев толокнянки в полной мере свойственен новой лекарственной форме - сухому экстракту толокнянки обыкновенной, разработанной сотрудниками Отдела биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН [6]. Создана удобная для использования лекарственная форма в виде таблеток экстракта толокнянки сухого 0.05 г. с регламентируемой не менее 25% суммой фенологликозидов в пересчете на арбутин - стандарт [5]

Цель исследования. Определение фармакотерапевтической эффективности таблеток сухого экстракта толокнянки обыкновенной в комплексном лечении и профилактике РИНМП у женщин.

Материалы и методы

В исследование было включено 75 больных женщин в возрасте от 20 до 76 лет, средний возраст составил 49,8±1,4 лет. У всех больных имелась клиника активной фазы воспаления мочевого пузыря, с отсутствием видимых анатомических и физиологических причин, нарушающих отток мочи. Все женщины в течение года перенесли 2 и более рецидива инфекции мочевого пузыря. Последний эпизод воспаления отмечался 2-6 месяцев назад. Общая продолжительность болезни - от 2 до 10 лет.

Обследование больных проводили по алгоритму, включающему выяснение жалоб, анамнеза, проведение клинико-лабораторных анализов, ультразвукового, эндоскопического, бактериологического исследований.

По методике лечения больные были разделены методом рандомизации на три группы. Первая группа больных, в количестве 23 человек, получала стандартную антибактериальную терапию, с применением 4 антибактериальных препаратов (ципрофлоксацина, ампициллина, гентамицина, цефотаксима), в течение 10 дней. Вторая группа 27 больных, дополнительно к стандартной терапии принимала таблетки сухого экстракта толокнянки обыкновенной (ТСЭТО) по 200 мг х 3 раза

в день в течение 10 дней. Третья группа 25 больных, дополнительно к стандартной антибактериальной терапии принимала отвар листьев толокнянки обыкновенной (ОЛТО), приготовленный по Государственной Фармакопее XI и принималась по 1 ст. ложке 4 раза в день за 40 мин до еды.

Больных обследовали клинически и лабораторно перед назначением препаратов, в процессе лечения и в конце терапии. Эффективность лечения оценивали в течение года на основании субъективных и объективных показателей. Субъективные показатели включали динамику течения болезни, наличие или отсутствие болевого синдрома, частоту мочеиспускания, эффективного объема мочеиспускания. Объективные показатели - оценку клинико-лабораторных анализов мочи, наличие воспалительных изменений по данным цитоскопического исследования, длительность ремиссии. Основным показателем считали наличие или отсутствие бактериурии. Критериями оценки клинической эффективности были выздоровление, улучшение или неэффективность терапии:

Выздоровление - купирование клинических симптомов заболевания, нормализация анализов мочи, эрадикация возбудителя;

Улучшение - сохранение дизурических явлений при нормальных показателях мочи, либо наличие воспалительных изменений в анализах мочи, при отсутствии клинических симптомов заболевания, эрадикация возбудителя;

Неэффективность терапии - сохранение клинических симптомов заболевания, лейкоцитурии и бактериурии.

Отдаленные результаты лечения оценивали в течение года после курса терапии методом диспансерного наблюдения через каждые 3 месяца. За рецидив принимали наличие бактериурии, либо лейкоцитурии и клинических проявлений заболевания.

Результаты и обсуждение

Ведущими клиническими симптомами являлись дизурические явления 75 (100%) больных, боль в нижней части живота и спине - 33 (44%). Расстройства мочеиспускания и боли прекращались значительно раньше в группе больных, получавшей дополнительно к базисной терапии ТСЭТО. Средние сроки восстановления нормального акта мочеиспускания и исчезновения клинических симптомов заболевания в первой группе больных составили - 4,5±0,2 дней, во второй - 3,1±0,1 дней, в третьей - 3,7±0,2 дней. Разница статистически достоверна ($p<0,05$) между первой и второй группами (рис. 1).

До начала лечения у 75 (100%) больных отмечалась лейкоцитурия. На период окончания лечения она была выявлена у 3 больных первой группы, и по 2 женщины - второй и третьей групп. При этом имела место эрадикации возбудителя заболевания, по данным посевов мочи.

На период окончания лечения, отмечалось статистически значимое увеличение диуреза (1340±70 мл), по сравнению с исходным диурезом

(1015±30 мл), у больных второй группы, что указывает на мочегонную активность ТСЭТО ($p<0,05$). Мочегонная активность ОЛТО была ниже, хотя увеличение диуреза в третьей группе больных, к концу лечения, также имело место ($M_1+t_1=1030\pm60$ мл и $M_2\pm t_2=1210\pm70$ мл). Изменений электролитного состава крови не отмечалось.

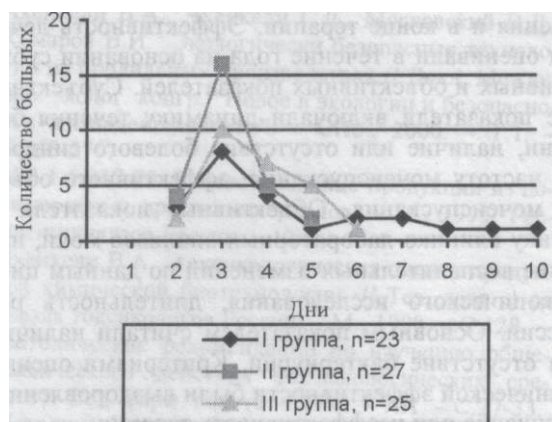


Рис. 1. Сроки купирования дизурических явлений и исчезновения клинических симптомов заболевания в исследуемых группах больных

Цистоскопическое исследование проведено перед началом лечения 48 больных. После окончания курса лечения, на 10-11 сутки, проводилось контрольная цистоскопия. Остаточные воспалительные изменения слизистой выявлены у 2 (7,5%) из 27 (100%) больных второй группы и у 6 из 23 (26%) - первой ($p<0,05$). В третьей группе, воспалительные изменения слизистой имели место у 4 из 25 (16%) больных.

Бактериурия - 10^3 микробных тел в 1 мл мочи и более, установлена у 51 (68%) больных. В 39 из 51 (76%) случаев возбудителем заболевания являлась *E. coli* в 2 (4%) - *St. saprophytics*, в 5 (10%) - *St. epidermidis*, в 1 (2%) - *Proteus spp.*, 1 (2%) - *Klebsiella spp.*, 2 (4%) - *Enterococci spp.*, 1 (2%) - смешанная микрофлора. В результате лечения во всех случаях достигнута эрадикация.

Таблица 1.

Сравнение ближайших результатов лечения в исследуемых группах больных, абс. (%)

Группа	Общее количество больных в группах	Результаты лечения				
		Выздоровление		Улучшение		Неэффективность терапии
		п	%	п	%	
I	23	20	87,0	3	13,0	-
II	27	25	93,0	2	7,0	-
III	25	23	92,0	2	8,0	-
Итого	75	68	91,0	7	9,0	-

Как представлено в таблице 1, положительные результаты лечения достигнуты во всех случаях.

Переносимость применяемых препаратов оставалась хорошей у всех больных. Органолептические свойства ТСЭТО, внешний вид, конси-

стенция и цвет удовлетворяли больных, хотя пациенты отмечали горьковатый вкус таблеток. За весь период клинического испытания препарата не было отмечено ни одного случая непереносимости апробируемого лекарства, аллергических реакций и других побочных реакций. Некоторые больные отмечали легкие диспепсические явления в виде тошноты при приеме препарата, которые быстро проходили в течение дальнейшего приема лекарственного средства

Профилактическое лечение получали 48 женщин, через четыре-шсть недель после перенесенного курса лечения по поводу рецидива инфекции мочевого пузыря. К концу лечения с использованием ТСЭТО ранее принимали 17 больных, с использованием ОЛТО - только антибактериальную терапию - 14

Рецидив инфекции и данной категории больных имел место - 5 раз в течение последнего года. Из них 16 имели в анамнезе хронический рецидивирующий цистит от 6 месяцев до 2 лет. 22 - до 5 лет. 10 - до 10 лет. Рецидив заболевания - 44 больных. 5 и более раз в год - у 4.

Больные ч. р. н. о. м. н. з. а. ц. и. р. а. с. п. р. е. д. е. л. е. н. ы по методикам фармакологического лечения на 3 группы:

Первая группа - 18 больных, в качестве превентивной терапии получала таблетки ципрофлоксацина 250 мг 1 раз в день на ночь, в течение 21 дня

Вторая группа - 18 больных, дополнительно к таблеткам ципрофлоксацина получала ТСЭТО по 100 мг х 3 раза в день. 21 день;

Третья группа - 12 больных, приняла в качестве лечения ТСЭТО по 100 мг х 3 раза в день, в течение 14 дней.

Перед курсом лечения препаратами осуществлялся контроль посевов мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Повторяли, также, клинические анализы мочи. Данные анализов, перед началом курса профилактического лечения, были в пределах нормы у всех больных. В период проведения профилактического лечения, рецидивов инфекции мочевого пузыря не отмечено.

В процессе проводимого лечения установлено статистически значимое увеличение диуреза у больных второй группы по сравнению с первой ($M_2\pm t_2=1580\pm 150$ мл и $M_1\pm t_1=1190\pm 50$ мл, $p<0,05$). Изменений электролитного состава крови не обнаружено;

У 4 больных хроническим циститом, до назначения ТСЭТО, было мочеиспускание - 2-3 раза в сутки, при нормальных показателях суточного диуреза. Известно, что существуют формы цистита, которые проявляются редким мочеиспусканием и чрезмерным растяжением детрузора [2]. В результате лечения, констатирован эффект нормализации частоты мочеиспускания (4-7 раз в сутки).

Основным критерием эффективности применяемых методов профилактики явилось наличие или отсутствие рецидивов инфекции мочевого пузыря в течение года, после проведенного основного курса лечения.

Сравнивали Отдаленные результаты лечения в трех исследуемых группах больных. Контрольную (IV) группу составили больные хроническим рецидивирующим циститом, рецидив заболевания у которых имел место менее 3 раз в год и им не проводился курс профилактической терапии. Рецидив заболевания выявлен у 2 (11%) из 18 (100%) больных I группы, у 1 (7%) из 14 (100%) - II группы, 2 (12,5%) из 16 (100%) - III, 6 (23%) из 26 (100%) - IV. Статистически значимые различия по результатам лечения имеют место между I-II-III и IV группами больных ($p < 0,05$), что указывает на равную эффективность проведенных методов лечения (табл.2).

Таблица 2.

Результаты противорецидивного лечения в исследуемых группах больных, абс(%)

Группа больных	Количество больных в группах		Рецидив заболевания	
	п	%	п	%
I	18	100,0	2	11,0*
II	14	100,0	1	7,0*
III	16	100,0	2	12,5*
IV	26	100,0	6	23,0
Итого	74	100,0	11	15,0

Примечание: * - $P < 0,05$ - достоверность различий между I-II-III группами и IV группой.

THE PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF TABLETS OF A DRY EXTRACT OF ARCTOSTAPHYLOS UVAE URSI IN COMPLEX TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF THE RELAPSES OF LOW URINARY TRACT INFECTIONS IN WOMEN

S.M. Nikolaev, V.V. Ivanov, V.V. Mantatov

(Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Department of Biologically Active Substances; Municipal Clinical Hospital of Emergency Medical Aid named after Angapov V.V., Ulan-Ude)

Is revealed the expressed pharmacotherapeutic efficiency of tablets of a dry extract of *Arctostaphylos Uvae Ursi* in complex treatment and prophylaxis the relapses of low urinary tract infections in women. The medical effect of the given tablets exceeds medical influence of a preparation of comparison - broth of leaves of *Arctostaphylos Uvae Ursi*. The application of tablets reduces the infringement of urination and restores the normal act of urination. The medicinal form, convenient for use, in the form of tablets, has significant advantages before traditionally used galenic preparations, that is the factor of popularization of this plant medicinal remedy.

Литература

1. Блинова К.Ф., Куваев В.Б. Лекарственные растения тибетской медицины Забайкалья // Труды ЛХФИ. - Т. 19: Вопросы фармакогнозии. - Вып.2. - Л., 1965. - С.163-168.
2. Голигорский С.Д. О рецидивирующем и хроническом цистите // Урология и нефрология. - 1977. - №5. - С.43-46.
3. Левин Е.И. Цистит у женщин: диагностика и лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1991. - 21 с.
4. Лоран О.Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей // Материалы симпозиума: "Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных". - М., 1999. - С.5-9.
5. Нагаслаева Л.А. Разработка технологии производства экстракта толокнянки сухого и создание лекарственной формы на его основе. Методы их стандартизации: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - М., 1994. - 21 с.;
6. Нагаслаева Л.А., Глызин В.И., Даргаева Т.Д. и др. Способ получения средства, обладающего мочегонной и противовоспалительной активностью / Патент РФ №2064301 от 27.07.96 г.;
7. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрамова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей // Урология. - 2000. - №2. - С.8-15;
8. Stamm W.E. Urinary tract infections. / Ed. Bergan T. Basel. - New York, 1997. - 170 p.

Таким образом проведенное клиническое исследование констатировало достаточно выраженный фармакотерапевтический эффект таблеток сухого экстракта толокнянки обыкновенной в комплексном лечении больных с рецидивирующей инфекцией мочевого пузыря и в профилактике рецидивов заболевания.

Лечебный эффект таблеток сухого экстракта толокнянки обыкновенной превышает, по данным нашего исследования, лечебное воздействие препарата сравнения - отвара листьев толокнянки обыкновенной.

Применение препаратов толокнянки обыкновенной у больных в активной стадии воспаления мочевого пузыря сокращает сроки купирования дизурических явлений и восстановление нормального акта мочеиспускания.

Использование ТСЭТО в профилактике рецидивов инфекции нижних мочевых путей сопоставимо по эффективности лечения с применением низких доз фторхинолонов и комплексной терапии (фторхинолон + препарат толокнянки).

В процессе повседневного клинического наблюдения за больными в период клинических испытаний не было зарегистрировано явлений непереносимости препаратов толокнянки или аллергических реакций.

Удобная для употребления лекарственная форма, в виде таблеток, имеет значительные преимущества перед традиционно применяемыми галеновыми препаратами, что является важным фактором популяризации указанного растительного лекарственного средства.