Анализ полученных результатов убеждает в том, что включение Глутоксима в комплексное лечение одонтогенных флегмон позволяет в короткие сроки снизить интенсивность воспаления, поддержать повышенной реактивность организма, восстановить белоксинтезирующую функцию печени, добиться сокращения сроков лечения больных флегмонами челюстно-лицевой области. Это позволяет рекомендовать применять препарат Глутоксим в комплексной терапии больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области.

Библиографический список

1. Агапов В.С.,Арутюнов С.Д.,Шулаков В.В. Инфекционные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. М.-2004 с-8-29.

2. Дурново Е.А. Влияние озонотерапии на динамику спектра белков в перефирической крови у больных с флегмонами лица и шеи. Стоматология 1999 №5 с-31-34.

3. Казакова Ю.М.Частота гнойно-воспалительных осложнений одонтогенной этиологии в околочелюстных мягких тканях нижней челюсти.Рос.стомат.журнал.-2005.-№4.-с. 20-22.

4. Михайленко А.А,Базанов Г.А,Покровский В.И,Коненков В.И. Химически чистые и синтезированные иммуномодуляторы.Глутоксим.\В кн. Профилактическая иммунология. -Москва-Тверь, 2004.- с 272-278.

5. Пербокас Ф. Изучение функционального состояния печени у больных с флегмонами челюстно-лицевой области: Автореф. дисс... канд. мед. наук. М 1989.

АНИСИМОВА Татьяна Михайловна, зав. КДЛ ГКБ № 11.

ЖУРКО Евгений Петрович, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии ОГМА.

Дата поступления статьи в редакцию: 19.09.2006 г.

© Анисимова Т.М., Журко Е.П.

УДК 616.12 – 008.331.1+615.225.2+612.013

Г.И. НЕЧАЕВА, С.А. ТИМОФЕЕВ, Н.А. НИКОЛАЕВ, Л.О. БАРТЛЕ

Омская государственная медицинская академия

Омский городской клинический кардиологический диспансер

ТИТРУЕМЫЕ КОМБИНАЦИИ БЕТА-БЛОКАТОРОВ РАЗЛИЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В ТЕРАПИИ МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Результаты клинических исследований последних лет свидетельствуют, что у больных гипертонической болезнью (ГБ) целесообразно сравнительное изучение клинической эффективности не отдельных препаратов, а их комбинаций, так как в реальной клинической практике более 60% лиц с этой патологией нуждается в терапии с одновременным применением не менее двух антигипертензивных средств [1, 2, 3]. Опираясь на доказанную возможность сравнения эффективности комбинаций антигипертензивных средств различных классов [4], в настоящем исследовании изучен клинический эффект титруемых комбинаций бета-блокаторов с гидрохлортиазидом у больных ГБ мужчин.

Материал и методы

Обследовано 120 мужчин 50-65 лет (медиана 59), больных ГБ. До включения в исследование пациенты получали комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) II поколения эналаприла в химической форме эналаприла малеата (Ренитек, Merck Sharp & Dohme B.V.) и тиазидного диуретика (ТДУ) гидрохлортиазида (Гипотиазид, Chinoin). Всех пациентов рандомизировали в пять групп исследования, по 25 человек в 1-4 основных группах и 20 человек в 5 (группе сравнения). Исследование проводилось на протяжении 48 недель, с июля 2005 года по июль 2006 года. Кратность исследования в группах наблюдения составила 2 двухнедельных блока: исходно и через 24 недели.

С начала исследования иАПФ заменен пациентам: первой группы – на гидрофильный β_1-селективный адреноблокатор атенолол в химической форме атенолола основания (Атенолол, Pliva), второй группы – на липофильный β_1-селективный адреноблокатор

метопролол в химической форме метопролола тартрата (Эгилок, Egis Pharmaceuticals Ltd.), третьей группы – на амфофильный β_1-селективный адреноблокатор бисопролол в химической форме бисопролола фумарата (Конкор, MERCK KGaA.), четвертой группы – на липофильный β_1-селективный адреноблокатор небиволол в химической форме небиволола гидрохлорида (Небилет, Berlin Chemie AG / Menarini Group / Janssen-Cilag S.p.A.). Пациенты пятой группы продолжали прием ранее назначенной комбинации эналаприла и гидрохлортиазида.

На всех этапах исследования статистическую значимость результатов оценивали методами непараметрической статистики. Для проверки свойств распределения генеральной совокупности выдвигали статистические гипотезы. В качестве нулевой (H_0) выдвигали гипотезу о принадлежности показателей одной генеральной совокупности, в качестве альтернативной (H_1) – о принадлежности показателей различным генеральным совокупностям. Уровнем значимости α, определяющим размер критической области V_k, устанавливали вероятность α менее 0,05. В статистическом пакете SPSS 13.0 оценивали p-значение (p-level), принимая $p = P[Z > |z_B||H_0]$. При $p > \alpha$ гипотезу H_0 принимали на уровне значимости p. При $p < \alpha$ гипотезу H_0 отклоняли (z_B попадала в критическую область). Гипотезы о виде распределения проверяли, используя критерий χ^2 *Kolmogorov-Smirnov*. По формуле $\chi^2 = \Sigma [(n_k - np_k)^2 : np_k]$ для принятого уровня значимости α гипотеза H_0 признавалась согласующейся с результатами наблюдений при $\chi^2 < \chi^2_{1-\alpha}(r-l-1)$, где: $\chi^2_{1-\alpha}(r-l-1)$ – квантиль порядка 1-α распределения χ^2с $(r-l-1)$ степенями свободы, l – число неизвестных параметров распределения, оцениваемых по выборке. Гипотезу H_0 отклоняли при $\chi^2 \geq \chi^2_{1-0,05}(r-l-1)$ [5]. Для проверки гипотезы H_0 о принадлежности выборок однородным генеральным совокупностям использовали критерии *Wald-Wolfowitz* (*Wald-Wolfowitz runs test*) и *Wilcoxon* (*Wilcoxon watched pairs test*) [6, 7].

Результаты и обсуждение

В первой группе исходная доза препаратов составила для атенолола 50 мг/сут в 2 приема и для гидрохлортиазида 12,5 мг/сут в один прием. В течение 1-й недели по уровню АД оценивали эффективность проводимого лечения и, при необходимости, дозу титровали по атенололу до 100 мг/сут. Суточная доза гидрохлортиазида оставалась неизменной. К 24-й неделе исследования целевой уровень АД был достигнут у 11 мужчин, снижение систолического АД составило 19,8% (Wilcoxon; p = 0,02), диастолического АД на 7,7% (Wilcoxon; p = 0,04). В целом по группе целевой уровень АД достигнут не был. При оценке лабораторных показателей зарегистрировано статистически значимое повышение уровня холестерина на 6,3%, β-липопротеидов на 8,6%, триглицеридов на 24,1%, билирубина на 5,0% и глюкозы на 4,7%. При этом у 86% исследуемых отмечено прогрессирование гиперхолестеринемии. При электрокардиографическом исследовании зафиксировано статистически значимое (Wilcoxon, p = 0,046) урежение частоты сердечных сокращений с 59,4 до 55,6 уд/мин$^{-1}$.

Во второй группе исходная доза составила для метопролола 50 мг/сут в 2 приема, для гидрохлортиазида 12,5 мг/сут в один прием. При необходимости дозу титровали по метопрололу до 100 мг/сут. К 24-й неделе исследования целевой уровень АД был достигнут у 14 мужчин. За 24 недели снижение систолического АД составило 12,3% (Wilcoxon, p = 0,021). При оценке лабораторных показателей зарегистрировано статистически значимое повышение уровня холестерина на 6,7%, β-липопротеидов на 13,9%, триглицеридов на 26,7%, билирубина на 5,0% и глюкозы на 7,7%, снижение уровня Mg^{++} на 15,4%. При этом у 88% развитие гиперлипопротеидемии ЛПНП. При электрокардиографическом исследовании зафиксировано статистически значимое (Wilcoxon, p = 0,018) урежение частоты сердечных сокращений с 59,9 до 55,3 уд/мин$^{-1}$.

В третьей группе исходная доза составила для бисопролола 5 мг/сут в 1 прием, для гидрохлортиазида 12,5 мг/сут в один прием. При необходимости, дозу титровали по бисопрололу до 10 мг/сут. Целевой уровень АД достигнут 17 мужчин. У остальных участников исследования отмечали значимое снижение АД. В целом за 24 недели снижение систолического АД составило 15,8% (Wilcoxon, p = 0,0000), диастолического АД – 5,7% (Wilcoxon, p = 0,047). Единственным значимым изменением контролируемых лабораторных параметров явилось повышение уровня общего билирубина крови на 5,6%. При электрокардиографическом исследовании значимых изменений ЧСС не фиксировали.

В четвертой группе исходная доза составила для небиволола 2,5 мг/сут в 1 прием и для гидрохлортиазида 12,5 мг/сут в один прием. При необходимости дозу титровали по небивололу до 10 мг/сут. Целевой уровень АД достигнут у 19 мужчин. У остальных участников исследования отмечалось значимое снижение АД. За 24 недели снижение систолического АД по выборке составило 21,8% (Wilcoxon, p = 0,0000), диастолического АД – 11,7% (Wilcoxon, p = 0,029). При электрокардиографическом и лабораторном исследовании не зафиксировано значимых изменений (Wilcoxon, p>0,05 во всех случаях).

В пятой группе исходная доза составила для эналаприла 20 мг/сут в 2 приема, для гидрохлортиазида 12,5 мг/сут в один прием. При необходимости, дозу титровали по эналаприлу до 40 мг/сут. Целевого уровня АД достигли 17 мужчин. У остальных участников исследования отмечалось достоверное снижение АД. За 24 недели снижение систолического АД составило 15,8% (Wilcoxon, p = 0,006), диастолического АД – 5,0%. При электрокардиографическом исследовании не зафиксировано значимых изменений (Wilcoxon, p>0,05). Лабораторно выявлено повышение уровня общего билирубина крови на 14,6%.

Критериями клинической эффективности (K^k) для настоящего исследования установили достижение целевого систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), или снижении САД не менее чем на 20% и ДАД не менее чем на 10%, при отсутствии ухудшения исследуемых биохимических показателей. Ксенобиотическую нагрузку оценивали по изменению средней суточной дозы титруемых препаратов (динамика отражена на рис. 1).

Снижение САД и ДАД было зарегистрировано во всех группах (рисунок 2). САД менее всего и практически одинаково (на 7,8% и 7,9% соответственно) снижалось при применении комбинаций «атенолол + гидрохлортиазид» и «метопролол + гидрохлортиазид». Существенно большее (на 15,9%) снижение САД (Wilcoxon, p = 0,04) продемонстрировано комбинацией «бисопролол + гидрохлортиазид». Наибольшее (на 21,4%; Wilcoxon, p = 0,0000) снижение САД, соответствующее K^k, достигнуто при использовании комбинации «небиволол + гидрохлортиазид». При оценке ДАД не отмечено достижения значений K^k на фоне применения комбинаций «атенолол + гидрохлортиазид» и «метопролол + гидрохлортиазид». Целевое снижение ДАД достигнуто при применении комбинаций

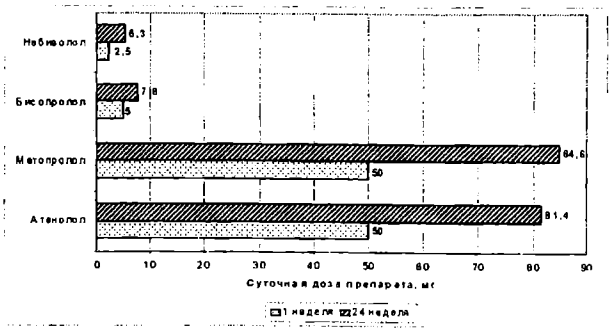

Рис. 1. Средние суточные дозы титруемых препаратов в исследуемых комбинациях

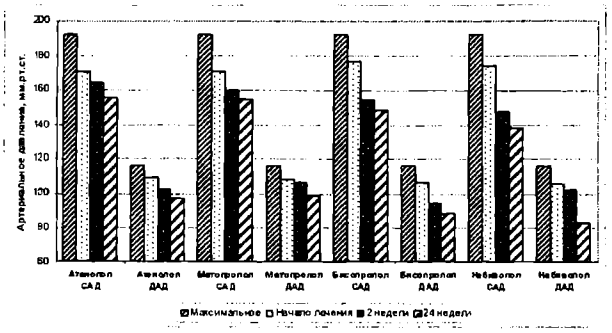

Рис. 2. Динамика систолического и диастолического АД участников исследования на фоне проводимой терапии

«бисопролол + гидрохлортиазид» и «небиволол + гидрохлортиазид» (на 16,8% и 21,8% соответственно).

Таким образом, применение комбинаций гидрохлортиазида с атенололом и метопрололом продемонстрировало практически равную и в большинстве случаев недостаточную клиническую эффективность, в то время как комбинации гидрохлортиазида с бисопрололом и небивололом удовлетворили требованиям K^k.

При сравнении с группой больных, продолживших прием комбинации гидрохлортиазида с эналаприлом оказалось, что результаты достижения АД в этой выборке были сопоставимы с результатами, полученными в выборке больных, получавших гидрохлортиазид с бисопрололом, что уступало выборке больных, получавших гидрохлортиазид с небивололом, но оказалось значимо лучше, чем в выборках мужчин, получавших гидрохлортиазид с атенололом или метопрололом.

Помимо антигипертензивной эффективности комбинаций препаратов, изучали их влияние на различные виды обмена. Воздействие проводимой терапии на пигментный обмен оценивали по изменению уровня общего билирубина крови к завершению исследования. Через 24 недели в основной группе значимое повышение (на 7,3%) уровня общего билирубина крови отмечено лишь при применении комбинации гидрохлортиазида с метопрололом (Wilcoxon, p = 0,048), при этом уровень билирубина не превысил верхней границы нормы. В выборке больных, получавших гидрохлортиазид с небивололом отмечено статистически незначимое (Wilcoxon, p = 0,09) снижение уровня билирубина к завершению исследования. Межгрупповые различия конечных показателей уровня билирубина оказались статистически недостоверны для всех комбинаций.

Влияние изучаемых препаратов на липидный обмен оценивали по изменению уровней холестерина и липополипротеидов низкой плотности (ЛПНП). Во всех выборках уровень общего холестерина крови исходно превышал нормальные значения. После 24 недель лечения отмечено значимое повышение уровня холестерина у больных, получавших комбинации гидрохлортиазида с атенололом и метопрололом (Wilcoxon, p = 0,03 и p = 0,026 соответственно). Содержание в крови ЛПНП изменялось с той же тенденцией. При приеме комбинаций гидрохлортиазида с атенололом и метопрололом уровень ЛПНП значимо (Wilcoxon, p<0,05 во всех случаях) повысился на 8,9% и 13,4% соответственно, в то время, как в выборке мужчин, получавших гидрохлортиазид с небивололом было зарегистрировано статистически незначимое (Wilcoxon, p = 0,057) его снижение.

Уровни содержания калия, магния, глюкозы, креатинина и мочевины во всех случаях изменялись статистически незначимо, а среднегрупповые значения показателей не выходили за пределы нормы.

Динамика ЧСС в целом соответствовала свойствам исследуемых препаратов. Наименьшая ЧСС отмечалась у больных, принимавших комбинации гидрохлортиазида с атенололом, метопрололом и бисопрололом, на фоне приема которых снижение ЧСС составило 17,9%, 21,4% и 18,5% соответственно (Wilcoxon, p<0,05 во всех случаях), при этом между собой эти выборки практически не различались. У больных, принимавших комбинации гидрохлортиазида с небивололом и эналаприлом значимого изменения ЧСС не регистрировалось.

На протяжении всего исследования у его участников контролировали развитие нежелательных эффектов. В группе больных, получавших комбинацию гидрохлортиазида с атенололом развитие нежелательных эффектов, проявляющихся слабостью, ухудшением настроения и снижением работоспособности было отмечено у 3 человек. Еще 1 участник исследования, отметив ухудшение самочувствия, не смог его конкретизировать. Вместе с тем, ни в одном случае развитие нежелательных эффектов не потребовало прекращения лечения.

В группе больных, получавших комбинацию гидрохлортиазида с метопрололом, развитие нежелательных эффектов (слабость, ухудшение настроения, снижение работоспособности, головная боль, ночные кошмарные сновидения) отмечали у 3 больных. Еще 2 участника исследования, отметив ухудшение самочувствия, не смогли сформулировать, в чем именно оно заключалось. Развитие нежелательных эффектов ни в одном случае не потребовало прекращения лечения.

В течение 24 недель применения комбинации гидрохлортиазида с бисопрололом развитие нежелательных эффектов (бриадикардия) отмечали у 3 мужчин при повышении дозы бисопролола выше 10 мг/сут., что не потребовало прекращения лечения.

В группе больных, получавших комбинацию гидрохлортиазида с небивололом развитие нежелательных эффектов, отмечали у 1 мужчины. Нежелательный эффект возник при повышении дозы небиволола до 10 мг/сут., и проявлялся чувством тошноты, сухости во рту, склонностью к запору. Указанные явления прекратились при снижении дозы небиволола до 5 мг/сут.

В группе сравнения, на фоне продолженного приема комбинации гидрохлортиазида с эналаприлом развитие нежелательных эффектов (сухой кашель) отмечали у 3 мужчин при повышении дозы эналаприла выше 30 мг/сут. В одном случае это потребовало снижения дозы эналаприла до 10 мг/сут., после чего клинические проявления значительно уменьшились. В остальных случаях сухой кашель доставлял больным незначительное беспокойство и не потребовал коррекции лечения. Ни в одном случае развитие нежелательных реакций не привело к прекращению лечения.

Заключение

Настоящее исследование продемонстрировало сложность выбора бета-блокаторов для адекватного лечения больных гипертонической болезнью. Несмотря на то что использовались комбинации бета-блокаторов первого выбора в рекомендуемых производителями для лечения больных ГБ дозах, результаты терапии свидетельствуют о невысокой эффективности по меньшей мере двух комбинаций – гидрохлортиазида с атенололом и метопрололом, характеристики которых по целому ряду параметров оказались хуже контроля. В то же время, комбинация бисопролола и гидрохлортиазида продемонстрировала достаточную, а небиволола и гидрохлортиазида полностью соответствующую критериям исследования клиническую эффективность.

Заслуживает внимание низкая метаболическая активность комбинации гидрохлортиазида с небивололом, при применении которой не было зарегистрировано негативных изменений пигментного, липидного, белкового и углеводного обменов, а в ряде случаев отмечено улучшение контролируемых лабораторных показателей. Важным, по нашему мнению, является и существенно меньшая способность этой комбинации препаратов приводить к развитию брадикардии, которая в ряде случаев ограничивает возможности титрования дозы других бета-блокаторов.

За 24 недели исследования нами не выявлено значимых изменений основных морфометрических и гемодинамических показателей миокарда, что определялось как сравнительно ограниченным сроком настоящего исследования, так и существенными и часто необратимыми органическими изменениями миокарда, развившимися у больных к началу нашего исследования. Тем не менее отсутствие значимой отрицательной динамики у наблюдаемых больных свидетельствует в пользу того, что изучаемые комбинации препаратов предупреждают прогрессирование негативных изменений в миокарде.

Библиографический список

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // Arch. Intern. Med., 1997; 157; 2413-2446.
2. Nebivolol: a third-generation b-blocker that augments vascular nitric oxide release. Endothelial b2-adrenergic receptor mediated nitric oxide production / M. A. Broeders [et al.] // Circulation, 2000; 102; 677-687.
3. Леонова М.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР). / М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов // Кардиология, 2003; 11; 23-26.
4. Преображенский Д.В. Блокаторы β-адренорецепторов как антигипертензивные препараты / Д.В. Преображенский [и др.] // Provisorum, 2003; 2; 17-19.
5. Сборник задач по математике для втузов. Теория вероятностей и математическая статистика. 3-е изд. / Под. Ред. А.В. Ефимова. – М. : Наука, 2003. – С. 46-48.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа / Э.А. Вуколов. – М. : Форум-Инфра-М, 2004. – 464 с.

НЕЧАЕВА Галина Ивановна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГОУ ВПО ОмГМА Росздрава.

ТИМОФЕЕВ Сергей Александрович, соискатель кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГОУ ВПО ОмГМА Росздрава, главный внештатный медицинский сексолог министерства здравоохранения Омской области.

НИКОЛАЕВ Николай Анатольевич, к.м.н., врач-кардиолог Омского городского клинического кардиологического диспансера.

БАРТЛЕ Лео Оттович, врач-терапевт.

Дата поступления статьи в редакцию: 13.09.2006 г.

© Нечаева Г.И., Тимофеев С.А., Николаев Н.А., Бартле Л.О.

Книжная полка

Колесов С.Н., Воловик М.Г., Прилучный М.А. Анатомия центральной нервной системы: учебное пособие. - М.: УРАО, 2005. -160 с.

Учебное пособие разработано на основе цикла лекций, которые в течение нескольких лет читались студентам психологического факультета Университета Российской академии образования. С учетом специфики курса в данном пособии особое внимание уделено топографии различных корковых анализаторов (с детальным описанием локализации центров речевого воспроизведения, речевого распознавания, зрительно-речевого распознавания, зрительно-речевого воспроизведения, словесной дикции), строению проводящих путей головного и спинного мозга и их роли в регуляции высших аналитико-синтетических функций. Наряду с этим в пособие включены современные сведения о строении нейрона и клеток нейроглии, об эмбриогенезе и возрастных особенностях нервной системы, характере кровоснабжения головного и спинного мозга, строении ликворной системы. Пособие снабжено иллюстративным материалом, вынесенным в приложение. Иллюстрации дают наглядное представление о топографии различных отделов центральной и периферической нервной системы и связях различных отделов мозга и органов. Вследствие ограниченности объема за пределами данного пособия остались некоторые темы, такие как филогенез нервной системы, методы исследования нервной системы и некоторые другие. Настоящее пособие не призвано заменить существующие учебники по анатомии человека, но может быть использовано как дополнительный источник современных представлений о строении различных отделов центральной и периферической нервной системы, отражающих терминологическое толкование, особенности строения, иерархию структур и отделов, этапы становления и уровни регуляции различных отделов нервной системы.