УЛК 616.13-004.6;616-08-039.71

О.Г. Смоленская, С. С. Барац,

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОЙ И МОНОТЕРА-ПИИ ЛЕСКОЛОМ И ЭНДУРАЦИНОМ НА ЗНАЧИТЕЛЬНО ВЫРАЖЕННЫЕ АТЕРО-ГЕНПЫЕ РАССТРОЙСТВА ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Уральская государственная медицинская академия

Последние годы ознаменовались значительным прогрессом в лечении атеросклероза. Многочисленные проспективные многоцентровые исследования (MARS, REGRESS, SSSS и др.)показали достоверное благоприятное влияние снижения уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на частоту развития ИБС и смертность от нее. Хорошо известно (МRFIT, Фрамингамское исследование), что смертность от ИБС в группе лиц с уровнем ОХС 7,8 ммоль/л в 4 раза выше, чем у лиц с ОХС 5,2 ммоль/л. Эти данные не оставляют места скептическому отношению к нормализации показателей липидного обмена в профилактике и лечении ИБС.

К сожалению, в определенном проценте наблюдений монотерация липилнормализующими препаратами не дает желательного эффекта. В этих случаях приходится назначать сочетанную терапию двумя, а иногда и тремя препаратами. Большое значение имеет факт повышения частоты побочных действий при назначении максимально высоких доз гиполипидемических (особенно это относится к никотиновой кислоте) и отсутствие прямой линейной зависимости дозаэффект у статинов. В связи с этим применение сочетанной терапки малыми и средними дозами бывает более эффективным, чем монотерапия и дает значительно меньше побочных эффектов. В настоящей работе речь пойдет о лечении тяжелых случаев нарушений липидного обмена, при которых липидснижающей диеты и монотерапии гиполипидемическими препаратами было недостаточно для достижениянормализации показателей липидного спектра.

Материалы и методы. В исследование включено 84 чел. с нарушениями липидного метаболизма, из них 61 мужчина и 23 женщины, средний возраст в группе составил 54,5±3,1 года. Все больные имели 1 - 3 фактора риска развития атеросклероза и ИБС. У 68 чел. было ожирение, индекс массы тела в среднем 29,3±0,9, у 16 чел. - инсулинонезависимый сахарный диабет, 39 больных имели отягощенный по сердечно-сосудистой патологии семейный анамнез, 43 курили до одной пачки сигарет в день. В результате тщательного клиниче-

ского обследования у 48 чел. установлена артериальная гипертония 11 стадии, все больные страдали ИБС: стенокардией 11 - 111 функционального класса, 18 перенесли инфаркт миокарда более 1 года назад. У всех установлена гиперлипидемия 11а и 116 типов по классификации ВОЗ. Критериями для отбора больных в обследование были: наличие стабильной стенокардии 11 - 111 функционального класса и уровень ХС ЛПНП более 5,4 ммоль/л на фоне соблюдения гиполипидемической дисты. Критерии исключения больных из обследования: 1. Нестабильное течение ИБС; 2.Возраст менее 30 лет и более 70 лет; 3.Вторичные гиперлипидемии: 4.Повышение функциональных печеночных тестов(АСТ, АЛТ).

Никто из обследуемых ранее не получал гиполипидемическую терапию. Все больные до назначения лечения 1 - 1,5 мес. соблюдали дисту. соответствующую 11 ступени , рекомендованной Американской Ассоциацией Сердца.

Пациенты были распределены в 3 группы. Первую группу составили 30 чел., которым был назначен флювастатин (Лескол, фирма Novartis, Швейцария) в дозе 40 мг вечером.

Вторая группа - 29 чел. принимали пролонгированную форму никотиновой кислоты (Эндурации. Endurance Products Co, США) в дозе 500 мг 3 раза в день во время еды. Дозу эндурацина увеличивали постепснно, в первую неделю 500мг в день, во вторую неделю 1000 мг, начиная с третьей недели и далее 1500 мг в сутки.

В третью группу вошли 25 чел., которые получали 20мг лескола на ночь и 1000мг эндурацина(по 500мг 2 раза в день).

На протяжении исследования дозы препаратов не изменялись. Наблюдение больных проводили в течении 7 мес., за это время все больные были 5 раз обследованы врачом и им проводилось биохимическое исследование крови (до начала дистотерапни, через 1 - 1,5 мес. соблюдения дисты, через 1,3 и 6 мес. от начала гиполипидемической терапии). Кровь для лабораторных исследований брали утром натощак после 12 часового голодания. Уровень ОХС, триглицеридов (TГ) и холестерина липопротендов высокой плотности (ХС ЛПВП) плазмы крови определяли ферментативным способом на спектрофотометрическом анализаторе АС-ТРА 8 (Финляндия). Содержание ХС ЛГІНП рассчитывали по формуле Фридвальда с соавт. Статистическая обработка проведена с помощью статистического пакета SAS (США) с вычислением M средней арифметической величины, т - ошибки средней арифметической, Р - достоверность различий между показателями.

Результаты исследования. При исследовании липидного спектра сыворотки больных после соблюдения диеты показатели ОХС и ХС ЛПНП достоверно превышали нормальные величины и

практически не отличались друг от друга. Исходные данные липидного спектра представлены в табл. 1.

Через 3 мес. лечения у 60% (18 чел.) больных, получавших 40 мг лескола в сутки, содержание общего холестерина снизилось до нормальных цифр и составило менее 5.2 ммоль/л, но, не смотря на это, по всей группе в целом уровень ОХС был равен 5.57±0,4 ммоль/л, содержание ХС ЛПНП снизилось на 23% и составило 4.6±0,7 ммоль/л, уровень ХС ЛПВП не изменился, а ТГ уменьшились на 21% и достигли 1,73±0,3ммоль/л. Больные, получавшие 1500 мг эндурацина в сутки име-

ли несколько другую тенденцию в динамике липидного спектра: через 3 месяца лечения ОХС снизился на 10% и составил 7,1±0,36 ммоль/л, ХС ЛПНП уменьшился на 9% (4,96±0,8 ммоль/л). Значительно увеличилось содержание ХС ЛПВП, по сравнению с исходными данными этот показатель составил 1,08±0,04 ммоль/л (+12%), ТГ снизились на 26% (2,43±0,4 ммоль/л). В целом по группе нормального уровия ОХС достиг у 41% больных (12 чел.), что несколько меньше, чем в 1 группе.

Исходные данные липидного спектра после 1-1,5 мес. дистотерапии

Таблица 1

Группы	oxc	ЛПНП	лпвп	ТГ
Первая	7,9 <i>±</i> 0,4	5,97.±0,8	0,94±0,05	2,2±0,3
Вторая	7,9 <i>±</i> 0,3	5,46 <u>≠</u> 0,7	0,96±0,06	3,31±0,4
Третья	8,01±0,4	5,63±0,8	0,94 <u>±</u> 0,06	3,41±0,4

р < 0.05 по сравнению с нормальными показателями

Таблица 2

Показатели липидного спектра через 6 месяцев лечения, ммоль/ л

Груипы	OXC	хс лпнп	хс лпвп	ТГ
Первая	5,46±0,5 (-30%)**	3,70±0,7*(-28%)**	0,95±0,05 (+2%)**	1,81±0,3 (-18%)**
Вторая	6,7±0,5* (-15%)**	4,48±0,5* (-18 %)**	1,10±0,06 (+14%)**	2,5±0,6 (-24%)**
Третья	5,24±0,6 (-28%)**	2,94±0,5 (-58%)**	1,2±0,04 (+27%)**	2,45±0,6 (-28%)**

*p <0.05 по сравнению с нормальными величинами, изменения в % от исходных значений

Таблица 3 Динамика коэффициента XC ЛПНП / XC ЛПВП

Группы	До лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения
Первая	6,35±0,3*	4,89±0,4*	3,89 <u>±</u> 0,4
Вторая	5,68±0,4*	4,59±0,3*	4,07±0,2
Третья	5,99±0,3*	3.76±0.3*	2,45±0,2

*р < 0,05 по сравнению с нормальными величинами

В третьей группе лиц, получавших в течение 3 мсс. сочетанную терапию (20 мг лескола + 1000 мг эндурацина в сутки), тенденция к нормализации показателей была еще более отчетлива в сравнении с первыми двумя группами. Нормального уровня ОХС (менее5,2 ммоль/л) через 3 мсс. лечения достигли 18 чел. (72%). В целом по группе ОХС снизился на 25% (5,98±0,5 ммоль/л), ХС ЛПНП - на 29% (3,99±0,6 ммоль/л), ХС ЛПВП повысился на 13% (1,06±0,04 ммоль/л), ТГ снизились на 28% (2,45±0,4 ммоль/л).

Динамика показателей липидного спектра через 6 месяцев лечения представлена в табл. 2.

При анализе полученных данных выявляется тенденция к нормализации всех показателей, но наиболее выраженные положительные изменения обнаружены в третьей группе больных, где снижение XC ЛПНП (-48%) и повышение XC ЛПВП

(+27 %) были наиболее значительными. Нормального уровня ОХС через 6 месяцев лечения достиг у 87% (26 чел.) пациентов из первой группы, у 70% (20чел.) из второй группы и у 91% (23чел.) больных из третьей группы, что также подтверждает наиболее выраженную тенденцию к нормализации показателей липидного спектра в третьей группе.

При анализе показателей липидного спектра большое значение имеют не только абсолютные цифры каждого показателя в отдельности, но и соотношение наиболее атерогенной (ХС ЛПНП) и антнатерогенной (ХС ЛПВП) фракций, т.к. снижение уровня ХС ЛПВП рассматривается как самостоятельный фактор риска развития атеросклероза и ИБС. В норме это соотношение должно быть менее 3,5. Исходно во всех группах этот коэффициент превышал норму почти в 2 раза, в результате 6-месячного лечения он приблизился к

норме на фоне приема лескола и эндурацина и полностью нормализовался у больных, получавших сочетаничю терапию (табл. 3).

Большое значение для определения прогноза течения болезни и вероятности развития коронарных осложнений имеет такой показатель, как суммарный кардиоваскулярный риск (КВР), при расчете которого большую роль играют уровень ОХС, ХС ЛПВП, а также пол. возраст, систолическое АД, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка, пристрастие к курению и наличие сахарного диабета. Для здоровых людей в возрасте 50 - 59 лет КВР составляет менее 10%. В наблюдаемых группах больных он был равен 35,4, 30,37, 36.54% соответственно в первой, второй и третьей группах. За 6 мес. лечения из всех компонентов КВР достоверно изменились лишь данные липидного спектра, что существенным образом снизило этот показатель. У больных первой группы он изменился на 11,6% и составил 23,8%, во второй группе - на 8,4% и был равен 21,9%, в третьей группе изменения были самыми выраженными снижение на 19,7%, т.е. через 6 мес. сочетанной терапииКВР достиг 16,8%.

Мы не обнаружали ни у одного больного повышения активности АСТ и АЛТ более чем в 3 раза от нормального уровня, что требует отмены препарата, побочные эффекты в виде диспепсии были отмечены у 4% больных первой группы, в виде кожных проявлений - у 10% больных второй группы, и смешанного характера - у 5% пациентов третьей группы. Все больные закончили лечение, отмены препаратов из-за побочных действий не проводилось.

Обсуждение. Нормализация липидного спектра является одним из основных способов первичной и вторичной профилактики атеросклероза и ИБС. В распоряжении врача в последние годы появилось большое количество различных по эффективности и механизму действия гиполипидемических препаратов. Лечение умеренной и легкой гиперхолестеринемии, как правило, дает хорошие результаты при монотерапии. Тяжелые формы нарушений липидного обмена, когда ОХС более 7,8 ммоль/л, особенно комбинированные нарушения (выраженное повышение уровня ХС ЛПНП и снижение XC ЛПВП) значительно труднее поддается лечению одним препаратом. Так, среди наших больных через 6 мес. лечения достигли желаемого уровня ОХС 60% лиц, получавших лескол, и 41% больных, получавших эндурацин, у остальных пациентов первой и второй групп показатели изменились незначительно, чувствительность к препарату оказалась невысокой, и в связи с этим в целом по группе показатели ОХС и ХС ЛПНП не достигли нормы. Повышение дозы препарата таким больным, как правило, не способствует дальнейшему значительному изменению показателей липидного спектра, а число побочных эффектов возрастает и в результате 8 - 10% пациентов вообще прекращают лечение. Немаловажное значение имеет и стоимость лекарства: так, лечение лесколом в дозе 80 мг в сутки в 1997г. обходилось больному в 390000 рублей в месяц.

Сочетание гиполипидемических препаратов для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена дает ряд преимуществ. Эндурации и лескол действуют на разные патогенетические механизмы атерогенеза, причем их взаимодействие является суммарным и в ряде случаев синергическим, это позволяет пользоваться небольшими дозами каждого препарата. Ожидаемый суммарный эффект снижения уровня ХС ЛПНП при приеме 40 мг лескола и 1500 мг эндурацина в сутки составляет 40%, ожидаемый уровень ХС ЛПНП в нашей группе пациентов должен был составить 3,52 ммоль/л, а в результате реального лечения больных половинной дозой лескола (20мг в сутки) и 2/3 дозы эндурацина (1000 мг в сутки) мы достигли снижения уровня ХС ЛПНП на 48% (2,94±0,5 ммоль/л). Это подтверждает эффективность сочетанного применения лескола и эндурацина.

Соотношение стоимость/эффект при сочетанной терапии также более выгодно: 1% снижения уровня ХС ЛІТНП при лечении 40 мг лескола в ценах 1997 г. составил 250 руб., при приеме 1500 мг эндурацина - 166 руб., а при терапии 20 мг лескола + 1000мг эндурацина в сутки - 114 руб. Значительный экономический и лабораторный эффект и хорошая переносимость лечения делают сочетанную терапию тяжелых гиперлипидемий перспективным направлением в профилактике атеросклероза.

Выволы

- 1. Гиполипидемическая терапия лесколом 40 мг и эндурацином 1500 мг эффективно влияет на нормализацию липидного спектра больных ИБС.
- Тяжелые нарушения липидного спектра более эффективно поддаются коррекции при сочетанной терапии лесколом и эндурацином, чем при монотерапии.
- 3. Влияние сочетанной терапии на коэффициент КВР более выражено, чем при монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Davignon J., Roederer G., Montigny M. Et al. Comperative efficacy and safety of pravastatin, nicotinic acid and the two combined in patients with hypercholrsterolemia// Am.J.Cardiol. 1994. N73. P. 339-345.
- Jacobson T., Chin M., Fromell G. et al. Fluvastatin with and without noacin for hypercholesterolemia// Am.J.Cardiol. 1994. N74. P.149-154.

 Keenan J., Fontaine P., Wenz J. Et al. Niacin revisited. A randomized, controlled trial of waxmatrix sustained – release niacin in hypercholesterolemia// Arch.Int.Med. 1991. N 151. P. 1424-1432.

УДК 617.55:616-071.4/.5/.6

А.Ф.Томилов

ПОСТУКИВАНИЕ И ПОКОЛАЧИВАНИЕ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО

Уральская государственная медицинская академия

К физическим методам исследования в медицине (часто их называют физикальными) обычно относят осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию. Однако существуют и другие методы, которые не получили четкого определения, но используются в повседневной работе всеми врачами. К ним относятся постукивание и поколачивание.

В медицинской литературе постукивание по телу больного с целью выявления болезненных зон и точек при заболевании внутренних органов нередко называют перкуссией. Однако за перкуссией прочно закрепился синоним выстукивани е, а суть ее как метода исследования заключается в оценке состояния внутренних органов по характеру звуков, получаемых при ударах пальцем или молоточком непосредственно по телу больного или по плессиметру. При постукивании и при поколачивании врач судит о состоянии внутренних органов по другим явлениям, вызываемым отрывистыми ударами по телу больного. Чаще всего - это боль или мышечное сокрашение.

Разница между постукиванием и поколачиванием заключается в технике и силе удара. Постукивают кончиками одного или двух пальцев или перкуссионным молоточком. Поколачивание производят ребром ладони или кулаком непосредственно по телу пациента или по тыльной стороне левой кисти, которую врач плашмя кладет на исследуемую область.

<u>Оценка боли, возникающей при постукива-</u> нии и поколачивании

Описан ряд болевых симптомов, выявляемых при постукивании по передней брюшной стенке. В частности: один из симптомов Менделя (локальная болезненность при постукивании по передней брюшной стенке в подложечной области при язвенной болезни), симптом Захарьина-Раздольского (болезненность в точке Мак-Кензи при холецистите), Лепене-Василенко (постукива-

ние на вдохе в зоне расположения желчного пузыря). симптом Куленкампфа (болезненность при постукивании по мягкой или почти мягкой брюшной стенке при внутрибрюшинном кровотечении) и другие. Если боль при постукивании не появляется, симптом считается отрицательным.

Заслуживают внимания исследования И.Я.Раздольского, который проводил постукивания перкуссионным молоточком, считая, что при этом выявляются не только висцерокутанные рефлексы, но и мышечная гиперчувствительность. Начиная постукивание с заведомо безболезненных участков брюшной стенки и постепенно суживая площадь исследования, он выявил точки максимальной болезненности, которые находятся в зонах Захарьина-Геда; и хотя они обычно не совпадают проекционно с пораженным органом, всетаки имеют «типичное для каждого органа положение» (рис. 1)[3].

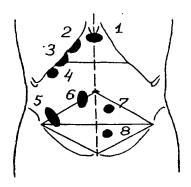


Рис. 1. Точки максимальной болезненности, выявляемые при постукивании перкуссионным (неврологическим) молоточком, по И.Я. Раздольскому: 1 - желудок, 2 - привратник, 3 - 12-перстная кишка, 4 - желуный пузырь, 5 - аппендикс, 6 - слепая кишка, 7 - почка, 8 - янчый к

Болезненность, выявляемая постукиванием, может локализоваться и на задней поверхности тела. Боас отмечал ее на уровне ThX-L1 справа от позвоночника при перфорации гастродуоденальных язв.

Поколачивание используется чаше всего для диагностики заболеваний желчного пузыря и почек. При патологии почек поколачивание производят сзади в проекции почки. При этом, независимо от того, поколачивают непосредственно по телу больного или по тыльной стороне ладони, помещенной на тело в области почки, производится ли удар кулаком или ребром ладони, выявленный симптом (положительный или отрицательный) носит имя Ф.И.Пастернацкого. Если же при поколачивании в области почки боль появляется в бедре, говорят о симптоме Ллойда (при мочекаменной болезни).