



Ангиосцинтиграмма до лечения и через 1 месяц после проведения терапевтического ангиогенеза

снижение включения Tc пирфотеха более чем на 40% от должного. При некрозе мышц с сохраненным кровотоком в зоне повреждения отмечалась выраженная гиперфиксация радиофармпрепарата с аккумуляцией в костной фазе вследствие повышенной проницаемости, миолиза и коагуляционного некроза мышечных волокон. Таким образом, трехфазная скintiграфия позволила оценить нарушение тканевого кровотока, состояние магистрального кровотока и повреждение мышц при возникновении воспалительно-инfiltrативных осложнений и некрозе [6]. С помощью ангиосцинтиграфии Tc-макроагрегат была отмечена связь неблагоприятных результатов с исходным неблагоприятным состоянием капиллярных бассейнов голени. Даже при одной проходимой артерии голени, но хорошо развитом капиллярном русле мышц наблюдались длительно функционирующие шунты. Поэтому при выраженном уменьшении капиллярного звена больным перед выполнением реваскуляризации необходима стимуляция ангиогенеза с целью увеличения объема принимающего русла.

Выполненная стимуляция ангиогенеза с помощью препарата «неоваскулен» по данным ангиосцинтиграфии привела к увеличению количества функционирующих капилляров на 45–52% уже через месяц после

лечения (рисунок). Это позволило выполнить оперативные вмешательства: реканализацию артерий голени и бедренно-тибиальное шунтирование с хорошим результатом.

### Обсуждение

Таким образом, у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей комбинация реконструктивной операции с проведенным терапевтическим ангиогенезом в предоперационном периоде с целью подготовки периферического русла существенно улучшает результаты лечения, позволяет привести к восстановлению микроциркуляции и продлить срок функционирования шунтов, а значит, сохранить пораженную конечность и улучшить качество жизни.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лешмакова Ю. Б., Чернова В. И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск, 2004. – 390 с.
2. Покровский А. В., Москаленко Ю. Д., Кляшко В. А. Реконструктивные операции при тяжелой ишемии нижних конечностей // Хирургия. – 2007. – № 11. – Р. 20–27.
3. Покровский А. В. Клиническая ангиология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2004. – 488 с.
4. Свищевский Е. Б., Чазова Т. Е. Микроциркуляция в нижних конечностях при диабете // Вестник РАМН. – 2002. – № 5. – С. 45–51.
5. Dominguez L. J., Barbagallo M., Sowers J. R., Resnick L. M. Magnesium responsiveness to insulin and insulin-like growth factor I in erythrocytes from normotensive and hypertensive subjects // J. clin. endocrinol. metab. – 1998. – № 12. – P. 4402–4407.
6. Handegue A. L., Del-Pino M., Simon A., Levenson J. Erythrocyte disaggregation shear stress, sialic acid, and cell aging in humans // Hypertension. – 1998. – № 2. – P. 324–330.
7. Ishiyama K., Tomura N., Okada K. et al. Evaluating benign and malignant musculoskeletal lesions with radionuclide angiography and SPECT Using Tc-99m – MIBb // Clin. nucl. med. – 2005. – Vol. 30. № 9.
8. Russo C., Olivieri O., Girelli D., Faccini G., Zenari M. L., Lombardi S., Corrocher R. Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension // J. hypertens. – 1998. – № 9. – P. 1267–1271.
9. Thomas T. H., Rutherford P. A., Vareesangthip K., Wilkinson R., West I. C. Erythrocyte membrane thiol proteins associated with changes in the kinetics of Na/Li countertransport: a possible molecular explanation of changes in disease // Eur. j. clin. invest. – 1998. – № 4. – P. 259–265.

Поступила 18.02.2013

И. Л. КЕЧИН<sup>1</sup>, ФАДИ АЛ ЗЕДАН<sup>2</sup>, В. В. ГЛАДЫШЕВ<sup>2</sup>, С. И. КЕЧИН<sup>3</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА АМЛОДИПИНА ПРИ ТРАДИЦИОННОМ И РЕКТАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней-1 Запорожского государственного медицинского университета;

<sup>2</sup>кафедра технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета,  
Украина, 69096, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26;

тел. (061) 224-69-23. E-mail: gladishevvv@gmail.com;

<sup>3</sup>медицинский отдел Имперского колледжа, Лондон, Великобритания

Проведена оценка антигипертензивной эффективности 4-недельной монотерапии артериальной гипертензии II стадии с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий амлодипином в виде ректальных суппозиториях, содержащих 10 мг субстанции, по сравнению с таблетками амлодипина в той же дозе. Установлено, что амлодипин при ректальном применении достоверно снижает систолическое и диастолическое артериальное давление и нормализует его вариабельность. Также существенно снижается асимметрия линейной скорости кровотока по сонным артериям, что свидетельствует об увеличении перфузии головного мозга. Выявлено повышение равномерности суточного гипотензивного действия после использования ректальной формы амлодипина по сравнению с пероральной. Побочных действий и нежелательных эффектов при применении амлодипина в обеих лекарственных формах не отмечено.

*Ключевые слова:* амлодипин, суппозитории ректальные, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

**I. L. KECHIN<sup>1</sup>, FADI AL ZEDAN<sup>2</sup>, V. V. GLADYSHEV<sup>2</sup>, S. I. KECHYN<sup>3</sup>**

## COMPARABLE PHARMACODYNAMICS OF TRADITIONAL AND RECTAL APPLICATION OF THE AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH HIGH RISK OF CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS

<sup>1</sup>*Department of hospital therapy-1, Zaporozhye state medical university;*

<sup>2</sup>*department of technology of medications, Zaporozhye state medical university, Zaporozhye state medical university, Ukraine, 69096, Zaporozhye, Mayakovskiy avenue, 26; tel. (061) 224-69-23. E-mail: gladishevuv@gmail.com;*

<sup>3</sup>*department of translation medicine, Imperial college, London, Great Britain*

Evaluation of the antihypertensive efficiency of 10 mg amlodipin rectal suppositories monotherapy of grade 2 arterial hypertension with brachiocephalic artery atherosclerosis in comparison with 10 mg amlodipin tablets during 4 weeks was carried out. It was established that amlodipin rectal suppositories significant decrease systolic and diastolic arterial pressure and normalize its variability. Also linear rate asymmetry of carotid arterial blood flow essential decreases that indicates increase of brain perfusion. Rising of daily hypotensive activity uniformity after application of amlodipin rectal dosage form in comparison with tablet was determined. Side reactions and undesirable effects throughout amlodipin use for both dosage forms wasn't noted.

*Key words:* amlodipin, rectal suppositories, arterial hypertension, daily arterial pressure monitoring.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным фактором риска возникновения фатальных и нефатальных кардиоцереброваскулярных событий: инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной и почечной недостаточности, сахарного диабета [8]. Это диктует необходимость применения адекватной медикаментозной терапии, способной уменьшать количественно и качественно тяжесть осложнений АГ.

Дигидропириновые блокаторы медленных кальциевых каналов сегодня рассматриваются как эффективные антигипертензивные лекарственные препараты, обладающие высоким антиангинальным, антиишемическим, антиатерогенным и антиагрегационным потенциалом [9]. Клинический профиль амлодипина бесилата активно изучался как на этапе его разработки, так и после регистрации. Особое внимание уделялось его фармакологическим свойствам, а также безопасности и эффективности на отдаленных сроках (с анализом фиксированных конечных точек). Результаты недавно завершеного метаанализа свидетельствуют о том, что в качестве средства профилактики инсульта как одного из сердечно-сосудистых заболеваний амлодипина бесилат эффективнее других гипотензивных препаратов и плацебо (соотношение рисков 0,81 при  $p < 0,0001$  и 0,63 при  $p = 0,06$  соответственно) [10]. Амлодипин значительно уменьшает риск инфаркта миокарда как одного из исходов АГ [12]. Этим данным можно доверять, поскольку они были получены в выборке численностью более 78 тыс. человек, которые участвовали в двух крупных исследованиях: ALLHAT и ASCOT [10, 11]. Метаанализ результатов 61 когортного исследования и 147 рандомизированных испытаний показал, что изменение диастолического АД на 4 мм рт. ст. обуславливает разницу по частоте коронарной болезни сердца на 20%, а инсульта – на 29% [7].

При приеме амлодипина гипотензивный эффект развивается через 1–2 ч после приема таблетки и продолжается около 24 ч. Благодаря постепенному проявлению действия и пролонгированному эффекту вызывает плавное снижение АД и минимальную рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы. При длительном приеме у больных АГ уменьшается степень гипертрофии миокарда левого желудочка; документируется антиатеросклеротическое и кардио-протективное действие. Амлодипин не увеличивает риск смерти у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью (III–IV функциональные классы по NYHA) на фоне базисной терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ [9].

Всасывается субстанция амлодипина (независимо от приема пищи) медленно, но почти полностью. Биодоступность составляет 60–65%. Максимальная концентрация достигается через 6–9 ч, уровень в плазме через 24 ч составляет 2–12 нг/мл. Связывание с белками плазмы – 97–98%. При постоянном приеме равновесная концентрация создается через 7–8 дней. Объем распределения составляет 20 л/кг. Амлодипин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. При пероральном применении амлодипин подвергается печеночному метаболизму с образованием метаболитов с незначительной фармакологической активностью. Период полувыведения субстанции амлодипина составляет 35–48 ч. Элиминация двухфазная: первая фаза – короткая, вторая продолжается 35–50 ч. Экскретируется с мочой (60% в виде метаболитов, 10% – в неизменном виде), с желчью (20–25% в виде метаболитов) и с грудным молоком. Период полувыведения при нарушенной функции печени и у пожилых пациентов удлиняется, при нарушении функции почек – не изменяется [9, 12].

Для купирования гипертензивных кризов у больных артериальной гипертензией (АГ) широко используется сублингвальный прием быстродействующих антигипертензивных препаратов: нифедипина, каптоприла, клофелина, предназначенных разработчиками и производителями для энтерального введения, что с фармакологической точки зрения не вполне корректно. Неконтролируемое использование нереконмендованного пути введения действующей субстанции большинством кардиологов считают неприемлемым, учитывая риск серьезных нежелательных явлений и невозможность контроля степени снижения АД, особенно у больных АГ, ассоциированной со стенотическим поражением экстракраниальных брахиоцефальных артерий [8].

Учитывая указанные выше проблемы, связанные с выбором стратегии лечения пациентов с АГ с неосложненными гипертензивными кризами, мы разработали новый подход к решению проблемы за счёт использования ректального пути введения субстанции амлодипина. Идеей разработки послужили данные о том, что ректальное введение лекарственной субстанции существенно отличается от перорального пути введения не только уменьшением инактивации субстанции в пищеварительном канале, но и тем, что действующая субстанция по средним и нижним геморроидальным венам попадает через нижнюю полую вену в пульмогенную артериальную систему, минуя печёночную биотрансформацию «первого прохождения» [9]. Это теоретически позволит получить более выраженный гипотензивный ответ при применении существенно меньших доз амлодипина. С этой целью нами разработана и внедрена в фармацевтическую практику технология изготовления ректальных суппозиториях с контролируемым высвобождением действующей субстанции амлодипина в дозе 10 мг [2, 3]. В практическом аспекте не выяснен ряд вопросов: необходимо ли постоянное снижение АД, как гипотензивные реакции влияют на перфузию жизненно важных органов, ведет ли активная гипотензивная терапия к эпизодам гипотонии, особенно в неурочное время (вечер, ночь, утро) [5]? Методом, позволяющим снять эти вопросы, является суточное мониторирование АД (СМАД). Рекомендательный комитет по сердечно-сосудистым и почечным препаратам (США) предложил использовать численный показатель продолжительности антигипертензивной активности препарата, определяемый как отношение его остаточного действия (снижение АД в период окончания интервала дозирования перед приёмом следующей дозы) к пиковому гипотензивному эффекту, так называемый коэффициент  $\text{trough/peak}$  (T/P) [3]. Согласно рекомендациям FDA по лицензированию новых антигипертензивных препаратов «антигипертензивный препарат должен сохранять свой пиковый эффект в конце интервала дозирования. Гипотензивный эффект препарата в этот момент должен быть не менее  $\frac{1}{2}$  или  $\frac{2}{3}$  пикового эффекта», т. е. превышать 50%. С помощью коэффициента T/P оценивают стабильность эффекта снижения АД в течение интервала между приёмами препарата и определяют продолжительность его действия. Контролируется не только равномерность эффекта снижений АД, но и длительность действия субстанции. Коэффициент T/P, близкий к 100%, при однократном приёме указывает на равномерность снижения АД в течение 24 часов и подтверждает обоснованность такой кратности приёма. Низкий T/P (менее 50%) свидетельствует о возможности усиления вариабельности АД, что увеличивает риск развития осложнений АГ [8].

Целью настоящей работы является оценка антигипертензивной активности 4-недельной монотерапии амлодипином в виде ректальных суппозиториях с контролируемым высвобождением субстанции у больных АГ II стадии, ассоциированной с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, проявляющимся увеличением соотношения интима-медиа более 1,25 и суммарной асимметрией скорости кровотока по контрлатеральным внутренним сонным и позвоночным артериям от 50 до 75% хотя бы в одном бассейне, по сравнению с амлодипином в таблетках в эквивалентной дозе.

### Материалы и методы исследования

Для измерения функционально-морфологических параметров миокарда левого желудочка использовали эходоплерокардиограф «Vivid-3 Expert» («General Electric», США). Определяли толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка по критериям Пенсильванской конвенции, а также проводили ультразвуковую визуализацию высокого разрешения сонных и позвоночных артерий в режиме 2D в исходном состоянии и через 4 недели терапии исследуемыми лекарственными формами амлодипина [6]. Контролировали уровень липидов, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты и концентрацию ионов  $K^+$  в плазме крови в динамике лечения с помощью автоанализатора «Reflatron» (Австрия). Показатель максимального действия (P) определяли как минимальное среднесуточное АД в период предполагаемого максимального эффекта препарата по его фармакокинетическим свойствам (максимальная концентрация амлодипина в плазме крови в зависимости от способа введения) и вычитали из соответствующего среднесуточного показателя на фоне плацебо у этого же пациента. Показатель остаточного действия (T) определяли за последний час до приёма препарата и в сравнении с соответствующим показателем после приёма плацебо. Мониторирование АД проводили с 8 часов до 8 часов следующего дня. Пиковый эффект определяли за 7-й час (с 14 до 15 часов), когда определяется максимальная концентрация амлодипина при приёме препарата внутрь. Остаточный эффект рассчитывали за последний час с 7 до 8 часов следующего дня. При применении ректальных суппозиториях с амлодипином показатель P рассчитывали также через 7 часов от начала ректальной аппликации. Коэффициент T рассчитывался, как и при приёме таблеток, через 23 часа после аппликации суппозиториях. Мониторирование АД осуществляли при поступлении и через 4 недели терапии по стандартной методике при помощи прибора АВРМ-04 фирмы «Meditex» (Венгрия) каждые 15 минут днём и 20 минут ночью во время сна [6].

Всего обследовано 30 больных АГ II стадии высокой группы риска с гипертензивным сердцем без сопутствующей патологии, мужчин и женщин поровну в возрасте  $54 \pm 7,51$  года (индекс массы миокарда у мужчин –  $168 \pm 9,32$  г/м<sup>2</sup>; у женщин –  $146 \pm 7,22$  г/м<sup>2</sup>). Асимметрия линейной скорости кровотока по контрлатеральным брахиоцефальным артериям (внутренние сонные и позвоночные) у мужчин в сумме составляла  $58,5 \pm 7,15\%$ , у женщин –  $53,50 \pm 6,15\%$ . Соотношение показателя интима-медиа у больных обеих групп составляло не менее 1,25, классифицируемое как атеросклеротическая бляшка [6].

Больные были разделены на 2 группы. 1-я группа – 16 больных, получавших таблетки амлодипина

10 мг/сутки однократно в 8 часов. 2-я группа – 14 больных, получавших ректальные суппозитории с субстанцией амлодипина в дозе 10 мг в 8 часов.

В исследованиях использовали суппозитории с амлодипином 10 мг на липофильной основе, разработанные кафедрой технологии лекарств Запорожского медицинского университета [2, 3, 4] и изготовленные экстенпорально в соответствии с рецептурой информационного письма Министерства здравоохранения Украины [1] в аптеке № 4 КП «Фармация» г. Запорожья, а также таблетки амлодипина 10 мг (изготовитель – ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», г. Киев, Украина).

В связи с асимметрией распределения вариантов при предварительном анализе результатов исследований применяли метод непараметрической статистики с использованием критерия U Вилкоксона. Расчёт достаточного количества наблюдений в данной постановке эксперимента проводили по методике Беренса Фишера.

Критерии включения в исследование: возраст не менее 18 лет; АГ II стадии с наличием атеросклеротической ремодуляции внутренней сонной артерии, диагностированной с помощью дуплексной доплерографии, соотношение интима-медиа  $>1,25$  в виде атеросклеротической бляшки, для женщин – отрицательный тест на беременность, наличие письменного согласия пациента на включение в исследование. Перед включением в исследование пациенту, соответствующему критериям отбора, предоставлялась полная информация об изучаемых препаратах, целях, задачах и методах исследования, после чего он подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Поскольку ректальные суппозитории с амлодипином изготавливались экстенпорально в соответствии с рецептурой информационного письма Министерства здравоохранения Украины по проблеме «Фармация», в соответствии с законодательством Украины проведение данного исследования не требует согласования комиссии по этике Минздрава Украины.

Критерии исключения из исследования: вторичная артериальная гипертония; наличие серьезных сопутствующих заболеваний, требующих медикаментозного лечения; отягощенный аллергологический анамнез; лекарственная непереносимость; повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов; прием более чем 10 порций алкоголя в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; курение более 10 сигарет в день. Последовательность назначения курсов тестируемого и референтного препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Все пациенты были пронумерованы в таком порядке, в каком они включались в исследование. До начала исследования все пациенты проходили предварительное обследование, включающее физикальный осмотр, осмотр глазного дна, рентгенографию органов грудной клетки, измерение параметров гемодинамики: систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), временной и суточные индексы нагрузки давлением, ЧСС, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, общий анализ мочи, общий и биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, креатинин, АСТ, АЛТ, КФК-MB), липидограмму, дуплексную доплерографию брахиоцефальных артерий, ЭхоКГ проводилась до лечения и на 30-е сутки от начала приёма препаратов.

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований представлены в таблице 1. Установлено, что под влиянием месячной монотерапии амлодипином в таблетках и ректальных суппозиториях зарегистрировано снижение АД у пациентов обеих групп, которое проявлялось уменьшением времени превышения нормальных показателей САД дневной и ночной норм. Особенно наглядно снижение САД наблюдалось при анализе показателя «индекс площади», отображающего нагрузку давлением с помощью планиметрического метода. Следует отметить, что асимметрии линейной скорости кровотока способствовали атеросклеротические изменения в бифуркации общей сонной артерии. У всех больных при дуплексной эхолокации внутренних сонных артерий отмечалось увеличение соотношения интима-медиа  $1,65 \pm 0,04$  у мужчин и  $1,47 \pm 0,07$  – у женщин, связанное с атеросклеротическим поражением лоцируемой артерии в виде бляшки. По тяжести стенозирования внутренних сонных артерий больные обеих групп практически не различались. При индивидуальном анализе результатов СМАД установлено, что дневная вариабельность систолического и диастолического артериального давления более выражена у больных с асимметрией кровотока: более 50% – по контрлатеральным артериям. Более глубокие изменения сосудов глазного дна сочетались с более выраженной исходной суточной вариабельностью АД, как и при асимметрии линейной скорости кровотока в брахиоцефальных экстракраниальных артериях.

Как видно из данных, представленных в таблице, на фоне терапии амлодипином в таблетках наблюдалось снижение среднесуточного САД у больных с асимметрией ЛСК до 50% на 22,9% ( $P < 0,05$ ). У пациентов с асимметрией ЛСК более 50% САД снизилось на 18,7% ( $P < 0,05$ ). ДАД снизилось в 1-й подгруппе на 20% ( $P < 0,05$ ), во 2-й – на 15,4% ( $P < 0,05$ ). Среднесуточная ЧСС имела тенденцию к снижению. Временной индекс САД снижался с 90,35% до 12,93% у пациентов с умеренной асимметрией ЛСК и с 95,9% до 29,2 $\pm$ 5,3% – у больных с выраженным атеросклерозом брахиоцефальных артерий ( $P < 0,001$ ).

Для ДАД отмечалась та же направленность при применении амлодипина в таблетированной форме. Так, у больных 1-й подгруппы через 4 недели лечения временной индекс ДАД снизился с 62,4% до 18,4% ( $P < 0,001$ ), у больных 2-й подгруппы – с 95,9% до 29,2% ( $p < 0,001$ ).

При исследовании влияния суппозитория с амлодипином на динамику показателей АД при проведении СМАД установлено, что амлодипин при ректальном применении также эффективно снижает АД через 4 недели монотерапии. Так, у больных с суммарной асимметрией ЛСК до 50% САД снизилось на 23,5%, ДАД – на 21,5%. У больных с асимметрией ЛСК более 50% САД снизилось на 21,2% ( $P < 0,05$ ), ДАД – на 21,5% и 19,7% соответственно ( $P < 0,05$ ). Временной и суточные индексы, индекс площади у больных 2-й подгруппы под влиянием ректальных суппозитория с амлодипином снижались аналогично предыдущей подгруппе, однако обращает на себя внимание несколько лучшая динамика для показателя Т/Р, который отражает равномерность гипотензивного действия препарата в течение суток.

Нормализация АД сопровождалась достоверным уменьшением степени асимметрии скорости линейного кровотока у больных обеих групп. Так, средняя линейная скорость кровотока практически нормализовалась у всех обследованных больных за счёт ее снижения при исходно высоком уровне (более 25 см/с) и

**Сравнительное влияние амлодипина  
в пероральной и ректальной лекарственных формах на показатели суточного мониторинга артериального давления**

Показатель	Таблетки амлодипина 10 мг				Свечи с амлодипином 10 мг							
	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин			
Асимметрия ЛСК	<50%	>50%	<50%	>50%	<50%	>50%	<50%	>50%	<50%	>50%		
Среднее АД	1	178,39	182,27	93,14	98,36	81,94	181,85	186,05	95,76	100,86	80,36	78,69
	2	137,56*	148,11*	82,17*	83,20*	72,17	139,22*	149,54*	75,18*	81,02*	70,86*	72,36
Макс. значение АД	1	190,55	195,25	110,03	108,33	114,80	195,02	205,44	111,95	115,06	115,60	114,85
	2	154,30*	161,91*	100,11	102,52	108,75	161,33	164,52*	101,49*	106,05	81,40**	87,80*
Мин. значение АД	1	125,33	134,92	71,66	74,00	64,62	128,55	132,52	77,88	80,53	57,06	53,53
	2	111,56*	120,3*	68,0	67,33	58,87	114,27	122,55	69,33	72,07	67,54	52,92
Станд. отклонение	1	7,31	7,66	6,23	8,06	8,24	7,69	8,27	7,25	7,38	10,3	9,7
	2	6,10	7,55	6,47	7,38	8,07	4,05	7,19	6,06	5,84	6,22	7,7
Временной индекс	1	90,35	95,90	62,44	77,14		92,33	96,67	91,94	93,66		
	2	12,93**	29,22**	18,42**	21,47**		12,45*	24,27*	13,87*	19,74*		
Суточный индекс	1	6,55	5,26	8,34	5,40		7,35	6,63	6,46	7,97		
	2	12,2*	10,77*	14,38*	12,8*		12,85*	10,10*	14,03*	11,45*		
Индекс площади	1	858,50	912,13	852,29	940,50		883,53	910,44	855,30	933,24		
	2	99,8**	184,3**	165,3**	134,6**		143,5**	167,3**	125,1**	101,3**		
T/P		60	65	68	69		78	80	74	73		

**Примечание:** 1. Числитель – до лечения, знаменатель – после лечения. 2. \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,005$ .

ускорения – при исходно сниженных цифрах (менее 17 см/с). После 4-недельной терапии показатель составил  $25,04 \pm 5,17$  см/с у больных 1-й группы и  $29,13 \pm 5,40$  см/с – у больных 2-й группы, тогда как в кризовом состоянии регистрировалось  $35,50 \pm 6,10$  и  $39,33 \pm 7,41$  см/с соответственно. Сходные данные получены и при анализе скоростных показателей кровотока в позвоночных артериях, с той лишь разницей, что нормализация средней линейной скорости кровотока происходила в основном за счёт ускорения диастолической скорости кровотока, что позволяет говорить о перестройке турбулентного тока крови в ламинарный.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Амлодипин в ректальных суппозиториях 10 мг на липофильной основе с контролируемым выделением действующей субстанции эффективно и равномерно снижает САД и ДАД при монотерапии в течение 4-недельной монотерапии.

2. Под влиянием суппозитория с амлодипином 10 мг у больных АГ высокой степени риска с церебральным типом кризов происходит нормализация линейной скорости кровотока в экстракраниальных магистральных артериях: тяжесть асимметрии линейной скорости кровотока по экстракраниальному отделу брахиоцефальных артерий существенно снижалась, что косвенно свидетельствовало об увеличении перфузии головного мозга.

3. Амлодипин при ректальном пути введения способствует нормализации суточной вариабельности систолического и диастолического артериального давления. Тяжесть суммарной асимметрии кровотока по контрлатеральным брахиоцефальным артериям является предиктором меньшей эффективности амлодипина у данного контингента больных.

4. Существенным преимуществом ректальной лекарственной формы амлодипина по сравнению с пероральной (таблетками) является повышение равномерности высвобождения препарата из основы в течение суточного применения. Побочных действий и нежелательных эффектов при ректальном и пероральном путях введения амлодипина не отмечалось.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Гладишев В. В.* Виготовлення супозиторіїв з амлодипіном в умовах аптеки / В. В. Гладишев, Фаді Ал Зедан, І. Л. Кечин,

С. І. Кечин // Інформ. лист МОЗ України. – 2012. – Вип. 6 по пробл. «Фармація». – № 187. – 4 с.

2. *Фаді Ал Зедан.* Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодипіном / Ал Зедан Фаді, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин // Медична хімія. – 2011. – Т. 13. № 2 (47). – С. 72–75.

3. *Фаді Ал Зедан.* Исследование гранулометрического состава амлодипина и его влияния на биофармацевтические свойства ректальных суппозиториях / Ал Зедан Фаді, С. А. Гладышева, Б. С. Бурлака // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – № 6 (69). – С. 110–112.

4. *Фаді Ал Зедан.* Изучение микробиологической чистоты ректальных суппозиториях с амлодипином / Ал Зедан Фаді, Н. Л. Колычева, В. В. Гладышев // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: Мат. III наук. – практ. конф. з міжн. участ. – Харків, 2012. – С. 181.

5. *Ольбинская Л. И.* Мониторинг артериального давления / Л. И. Ольбинская, А. И. Мартынов, Б. А. Ханаев. – М.: Медицина, 1998. – 99 с.

6. *Asmi M. N.* A practical guide to echocardiography / M. N. Asmi, M. J. Walsh. – London, 1995. – 258 p.

7. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials / D. S. Wald, M. Law, J. K. Morris (et al.) // Amer. j. med. – 2009. – V. 122. № 5. – P. 290–300.

8. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, G. de Baker, R. Givkova (et al.) // J. hypertension. – 2007. – V. 25. № 4. – P. 1105–1877.

9. *Murdoch D.* Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease / D. Murdoch, R. C. Heel // Drugs. – 1991. – № 41. – P. 478–505.

10. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview / J. G. Wang, Y. Li, S. S. Franklin (et al.) // Hypertension. – 2007. – № 50. – P. 181–188.

11. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic // JAMA. – 2002. – V. 288. № 5. – P. 2981–2997.

12. U. S. Food and drug administration (fda), department of health and human services, food and drug administration center for drug evaluation and research (CDER), center for biologics evaluation and research (CBER): guidance for industry: population pharmacokinetics. – February 1999.

Поступила 02.09.2013

**А. А. КИРПИЧЕВ<sup>1</sup>, В. Я. ЛУКАШОВ<sup>2</sup>**

## ТРАХЕОСТОМИЯ – БЕЗУСЛОВНАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ ИЛИ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНЫХ ФЛЕГМОН ГОЛОВЫ И ШЕИ?

<sup>1</sup>Кафедра хирургии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

<sup>2</sup>кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

ФГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (905) 473-27-57

Проанализированы результаты обеспечения адекватного дыхания при хирургическом лечении 50 больных с обширными гнойно-воспалительными процессами в области головы и шеи. Описана рациональная тактика, позволяющая значительно сократить количество трахеостомий у данных пациентов за счет широкого применения интраоперационной бронхоскопии (ФБС). Трахеостомия выполнена авторами у 7 больных (14%), причем у 4 – после интубации трахеи под контролем ФБС.

**Ключевые слова:** трахеостомия, гнойно-воспалительный процесс.