

Література. 1. Анализ основных показателей здоровья населения Украины и ресурсов здравоохранения за 1990-1997 гг. - К: Трелакс, 1997.-139 с. 2. Бунак В.В. Антропометрия. 1941.-№64 с. 3. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. - Спб: Фолиант, 2000. -С. 62-65; 116-127. 4. Зяц Л.Д., Добкин В.М. Метод контроля с помощью морфологии за развитием пропорций тела у девочек школьного возраста // Матер. науч. конф. "Новые исследования по возрастной физиологии". - М., 1974.-Вып. 2.- С. 54-57. 5. Тумилович Л.Г., Сальникова Г.П., Дзюба Г.И. Оценка степени полового развития девочек // Акушерство и гинекология. -1975. -№3. -С.3-6. 6. *Effects of flavonoids on aromatase activity, an in vitro study* / Pelissero C., Lenczowski M., Chinzi D. //J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.-1996.-Feb.-Vol. 57 (3-4).- P. 215-223. 7. Frish R., Rewelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events // Science. - 1970. - (169). - P. 397-9. 8. *Persistent DDT metabolite, p,p-DDE is potent androgen receptor antagonist* / Keice W., Stone C., Laws S. et al. // Nature. -1995. -Vol. 375. -P. 581-585. 9. *Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A Report of the U.S. EPA-sponsored Workshop* / R. Kavlock, G.Daston, C. DeRosa et al.// Environ. Health Perspect.- 1996. -Vol.104. Supp.4. -P.1-16. 10. *Toppari J., Lazer J. Male reproductive health and environmental xenoestrogens* //Environm. Health. Perspect.- 1996.-Vol.104.-№: 4.-P. 741-776. 11. *Levly J., Faber K., Ayyash L., Hughes Cl Jr. Effect of prenatal exposure to the phytoestrogen genistein on sexual differentiation in rats* // Proc Soc Exp Biol Med.- 1995 Jan. 208 (1). -P. 60-66.

THE USE OF SOME NATURAL ISOFLAVONES IN DELAYED SEX DEVELOPMENT IN GIRLS

A.A.Zelynskyi, E.O.Voskresenskaia, S.V.Lashyna

Abstract. We studied the possibility of correcting delayed puberty in girls by means of the EKSO food additive in a region with a high level of endocrine disruptors. EKSO contains soy isoflavons: genistein and diadzein that are similar to the structure of estradiol, display all its basic effects and compete or force out xenoestrogens from proteins which bind estrogens.

Key words: EKSO, isoflavones, endocrine disruptors, delayed girls' puberty.

State Medical University (Odessa)

Надійшла до редакції 2.11.2000 року

УДК: 616.12.-008.331.1.-085.22

О.В.Каушанська, М.Ю.Коломоєць

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ПЕРЕНОСИМІСТЬ, БЕЗПЕЧНІСТЬ ЕДНІТУ (ЕНАЛАПРИЛУ) ТА КАПТОПРЕСУ У ХВОРИХ НА М'ЯКУ ТА ПОМІРНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. - проф. М.Ю.Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. 40 хворих на гіпертонічну хворобу розподілили на дві групи (які приймали едніт та каптопрес). Едніт призначали в добовій дозі 2,5-20 мг, каптопрес - 6,25-100 мг. Термін лікування складав чотири тижні. Аналізували динаміку артеріального тиску (АТ) та частоту серцевих скорочень (ЧСС), а також переносимість препаратів (за допомогою опитувача), лабораторних (загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі) та інструментальних (ЕКГ) методів дослідження. Едніт показав добру антигіпертензивну ефективність при монотерапії у 71,2% хворих, порівняну з такою для каптопресу-63,7%, серйозних побічних ефектів не відмічено.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Вступ. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту займають важливе місце в лікуванні серцево-судинних захворювань. Їх застосування призвело до

зниження захворюваності та смертності, покращання якості життя у хворих із серцево-судинними розладами. Вони є "кардіопротекторними засобами 90-х років". Застосування їх у пацієнтів із серцево-судинною патологією дозволяє стверджувати, що вони є ефективними засобами для лікування артеріальної гіпертонії, гіпертрофії міокарда, зниження дисфункції міокарда при реперфузії і для попередження реперфузійних аритмій, покращують перебіг застійної серцевої недостатності, попереджують прогресування діабетичних ангіопатій [1]. Доведена ефективність цих препаратів у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію (АГ) як засобів монотерапії [2,3].

Мета дослідження. Порівняти антигіпертензивну ефективність, переносимість, безпечність двох інгібіторів АПФ – едніту, який виробляється фірмою "Гедеон-Ріхтер" (Угорщина) та комбінованого препарату каптопрес, виробником якого є фармацевтична фірма "Дарниця" (Україна), у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію.

Матеріал і методи. Обстежено 40 хворих (16 жінок та 24 чоловіки) на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію. Характеристика хворих представлена в табл. 1

Таблиця 1
Характеристика хворих на артеріальну гіпертензію, які лікувались еднітом та каптопресом

Показник	Кількість хворих	
	Едніт	Каптопрес
Стать	20	20
чоловіча	14	10
жіноча	6	10
м'яка АГ	9	13
помірна АГ	11	7
Тривалість:		
до 1 року	5(25%)	9(45%)
від 1 до 5 років	3(15%)	5(25%)
від 6 до 10 років	2(10%)	3(15%)
Середній вік, роки	55,6 ± 10,4	44,4 ± 11,6

Примітка. За перерахованими в таблиці характеристиками групи зіставлювані.

М'якою артеріальною гіпертензією (АГ) з середнім рівнем діастолічного артеріального тиску (ДАТ) $90,5 \pm 3,5$ мм рт.ст. страждали 9 пацієнтів, помірною АГ з ДАТ $101,9 \pm 4,4$ мм рт.ст. 11 чоловік. Більшість хворих, які лікувались еднітом, мали довготривалий анамнез - більше 10 років. Едніт застосовували в таблетках по 2,5 мг, початкова доза складала 2,5 мг одноразово на добу, максимальна добова доза – 20 мг одноразово на добу.

Інших 20 хворих лікували каптопресом в добовій дозі 6,25-100 мг (2-а група). М'якою АГ з середнім рівнем ДАТ $94,5 \pm 3,2$ мм рт.ст. страждали 13 пацієнтів, помірною АГ з ДАТ $103,7 \pm 4,0$ мм рт.ст. - 7 чоловік. У більшості пацієнтів помірною АГ, які лікувались каптопресом, тривалість захворювання складала менше 10 років. Початкова доза каптопресу - 6,25 мг, при неефективності її збільшували, кратність прийому два рази на день. Тривалість лікування хворих АГ еднітом та каптопресом складала чотири тижні. Титування доз едніту та каптопресу протягом всього періоду лікування проводили у відповідності зі схемою, приведеною в табл.2.

Протипоказами до призначення едніту та каптопресу були значні порушення з боку функції печінки та нирок, вторинна артеріальна гіпертензія, нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда, АВ-блокада II-III ступеня, декомпенсована форма цукрового діабету.

Критерієм антигіпертензивної ефективності едніту та каптопресу було зни-

гіпотензивну терапію доцільно розпочати з мінімальних доз медикаментів. Хоча відразу досягти адекватного контролю АГ вдається не завжди, але такий підхід гарантує меншу кількість побічних ефектів. Критерієм ефективності препарату в певній дозі є не самопочуття хворого, а нормалізація рівня АГ. причому висновок можна зробити з певністю лише через один-три місяці після початку терапії. Таким чином, запропонована нами схема призначення препаратів є адекватною, враховуючи перебіг захворювання (м'яка чи помірна АГ).

Після відміни попередньої терапії антигіпертензивними засобами 20 хворих лікували еднітом в дозі 2,5-20 мг одноразово на добу (1-а гру-

Титування доз едніту та каптопресу у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію

Препарат	Початкова доза	4-й день	10-й день	21-й день
Едніт	2,5 мг/добу	5 мг/добу	10 мг/добу	20 мг/добу
Каптопрес	6,25 мг 2р/добу	25 мг 2р/добу	50 мг 2р/добу	50 мг 2р/добу

ження ДАТ до 90 мм рт.ст. і нижче або більше, чим на 10 мм рт.ст. від вихідного рівня. Ефективність вважали доброю при зниженні ДАТ до 90 мм рт.ст. і нижче, задовільною - при зниженні ДАТ на 10 мм рт.ст. і більше, але не до 90 мм рт.ст., незадовільною - при зниженні ДАТ менше, ніж 10 мм рт.ст.

Оцінка стану хворих включала обов'язковий контроль динаміки клінічних проявів АГ (головний біль, запаморочення, біль в ділянці серця), гемодинамічних параметрів (систоличний артеріальний тиск (САТ) та ДАТ в положенні сидячи та лежачи, ЧСС в 1, 4, 10, 21, 30-й день лікування). Крім того, у всіх хворих оцінювали індивідуальну переносимість препаратів, враховуючи дані лабораторних (загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі) та інструментальних (ЕКГ) методів дослідження, які проводили до і на 30-й день лікування, аналізували частоту розвитку та характер побічних явищ, час їх виникнення в процесі терапії. Побічні реакції фіксували за допомогою опитувача, який включав такі можливі побічні ефекти: головний біль, запаморочення, сонливість, депресію, судомні напади, сухий кашель, ортостатичну гіпотонію, тахікардію, нудоту, диспепсію, почервоіння шкірних покривів, ангіоневротичний набряк, біль у суглобах, м'язах, васкуліти.

При статистичній обробці результатів дослідження достовірність розраховували за критеріями Пірсона, Манна-Уїтні при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз динаміки клінічних проявів захворювання з особливим акцентом на рівень АТ при лікуванні хворих на м'яку та помірну АГ *еднітом* у початковій дозі 2,5 мг на добу довів, що до четвертого дня лікування 16 (80%) з 20 хворих відповіли на терапію цим препаратом, причому добра ефективність відмічена у 7 (35%) хворих, задовільна - у 9 (45%). З 20 хворих, які лікувались *каптопресом* в добовій дозі 6,25 мг, 13 (65%) пацієнтів відповіли на дану терапію, добра ефективність констатована у 6 (30%) хворих, задовільна - у 7 (35%).

Після чотирьох днів лікування *еднітом* в добовій дозі 2,5 мг 17 хворим у зв'язку з недостатнім антигіпертензивним ефектом дозу збільшили до 5 мг/добу. Один пацієнт вибув із дослідження внаслідок побічних ефектів на 5-й від початку день лікування. До 10-го дня лікування доброго ефекту вдалось добитися у 10 (50,0%), задовільного - у 4 (20,0%). Незадовільний ефект відмічений у 3 (15%), середній рівень ДАТ у яких склав $98,1 \pm 3,5$ мм рт.ст. Один пацієнт вибув із дослідження внаслідок побічних дій, шістьом пацієнтам із задовільними і незадовільними результатами лікування добову дозу едніту збільшили до 10 мг/добу.

Після чотирьох днів лікування *каптопресом* у добовій дозі 6,25 мг чотирьом хворим у зв'язку з недостатнім антигіпертензивним ефектом його дозу збільшили до 25 мг/добу. До 10-го дня лікування каптопресом доброго ефекту вдалось досягти - 6 (30%), задовільного - 5 (25%). У 3 (15%) пацієнтів з незадовільним антигіпертензивним ефектом середній рівень ДАТ склав $94,2 \pm 4,4$ мм рт.ст. Шістьом хворим із задовільними та незадовільними результатами лікування добову дозу збільшили до 100 мг. Два пацієнти, які приймали каптопрес, вибули із дослідження внаслідок побічних дій. У цілому добра ефективність монотерапії *еднітом* становила 71,2%. При монотерапії *еднітом* 12 хворих для досягнення достатнього антигіпертензивного ефекту потребували дозу препарату - 5 мг/добу, 3- дозу 10 мг/добу, 2- дозу 20 мг/добу. До 30-го дня лікування добра ефективність монотерапії *каптопресом* становила 63,7%. При монотерапії *каптопресом* 10 хворих для досягнення достатнього антигіпертензивного ефекту потребували дозу 25 мг/добу, 2- дозу 50 мг/добу, 2- дозу 100 мг/добу.

Зміни АТ під впливом лікування еднітом та каптопресом у хворих на м'яку АГ показані в табл.3.

До четвертого дня лікування у хворих на м'яку АГ, які лікувались *еднітом*,

Таблиця 3

Вплив едніту та каптопресу на динаміку артеріального тиску у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію (M±m)

День лікування	САТ, мм.рт.ст.		ДАТ, мм.рт.ст.	
	1-а група, n=9	2-а група, n=13	1-а група, n=9	2-а група, n=13
Вихідні дані	155,3 ± 9,7	148,5 ± 10,1	90,5 ± 3,5	94,5 ± 3,2
4-й день	141,0 ± 13,0*	139,1 ± 15,8*	83,5 ± 6,2*	86,4 ± 6,7*
10-й день	134,0 ± 8,8*	131,4 ± 12,8*	79,5 ± 5,3*	82,5 ± 6,2*
21-й день	132,9 ± 5,9*	129,9 ± 11,0*	78,4 ± 4,7*	80,6 ± 5,2*
30-й день	129,7 ± 7,4*	125,4 ± 10,3*	76,7 ± 4,6*	70,2 ± 4,9*

Примітка: у таблиці 3 та 4 зірочка - $p < 0,05$ в порівнянні з вихідними значеннями.

САТ знизився на 9,2% ($p < 0,05$), ДАТ – на 7,7% ($p < 0,05$), до 10 дня терапії відмічено зниження САТ та ДАТ на 13,7 та 12,2% відповідно, до 21 дня – на 14,4% та 13,4%, до кінця лікування САТ знизився на 16,5%, ДАТ на 15,2%.

У хворих на м'яку АГ, які лікувались *каптопресом*, до 4-го дня лікування САТ знизився на 6,3% ($p < 0,05$), ДАТ на 8,6% ($p < 0,05$), до 10 дня терапії відмічено зниження САТ та ДАТ на 11,5% та 12,7 відповідно, до 21 дня – на 12,5% та 14,7%, до кінця лікування САТ знизився на 15,5%, ДАТ на 16,2%.

Динаміка АТ під впливом терапії еднітом та каптопресом у хворих на помірну АГ представлена на таблиці 4.

Таблиця 4

Вплив едніту та каптопресу на динаміку артеріального тиску у хворих на помірну артеріальну гіпертензію (M±m)

День лікування	САТ, мм.рт.ст.		ДАТ, мм.рт.ст.	
	1-а група, n=11	2-а група, n=7	1-а група, n=11	2-а група, n=7
Вихідні дані	164,2 ± 8,0	144,4 ± 7,6	101,9 ± 4,4	103,7 ± 4,0
4-й день	151,4 ± 9,6*	134,6 ± 10,3*	95,4 ± 6,3*	95,2 ± 6,2*
10-й день	144,0 ± 10,3*	126,3 ± 12,4*	88,9 ± 7,1*	90,2 ± 7,5*
21-й день	139,9 ± 10,2*	124,5 ± 12,1*	85,4 ± 7,1*	88,6 ± 7,0*
30-й день	135,6 ± 8,4*	117,2 ± 9,6*	82,9 ± 5,3*	84,6 ± 5,3*

До четвертого дня лікування у хворих на помірну АГ, які лікувались *еднітом*, САТ знизився на 7,8% ($p < 0,05$), ДАТ на 6,3% ($p < 0,05$), до 10 дня лікування відмічено зниження САТ та ДАТ на 12,3% та 12,7% відповідно, до 21 дня на 14,8% та 16,2%, до кінця лікування САТ зменшився на 17,4%, ДАТ на 18,6%.

У хворих на помірну АГ, які лікувались *каптопресом*, САТ знизився на 6,8% ($p < 0,05$), ДАТ на 8,2% ($p < 0,05$), до 10 дня лікування каптопресом відмічено зниження САТ та ДАТ на 12,5% та 13,0% відповідно, до 21 дня на 13,8% та 14,6%, до кінця лікування САТ зменшився на 18,8%, ДАТ на 18,4%.

Залежно від важкості захворювання (м'яка чи помірна АГ) виражений антигіпертензивний ефект настає раніше (на 4-й день) або пізніше (на 21-й день), однак швидкість настання цього ефекту статистично достовірно не розрізнялася при лікуванні еднітом та каптопресом. ЧСС під впливом едніту не змінювалась і склала 71,0 ± 7,6 в хвилину до лікування та 70,0 ± 7,1 в 1 хвилину до 30 дня лікування. У хворих на АГ, які лікувались каптопресом, ЧСС також достовірно не змінювалась і складала 69,3 ± 8,2 в 1 хвилину до лікування та 70,7 ± 7,3 в 1 хвилину до кінця лікування ($p > 0,05$). Таким чином, отримані дані свідчать про однаково високу антигіпертензивну ефективність едніту та каптопресу, що узгоджується з даними A. Welton et al. (6), які проводили дослідження практично аналогічне нашому. Однак слід відмітити, що едніт, завдяки його пролонгованій дії хворі приймали 1 раз на добу.

Висновки.

1. У процесі лікування у хворих не виявлено серйозних побічних ефектів. Неважкі побічні ефекти, які вимагали виключення хворих із клінічних випробувань, були зареєстровані в двох випадках при лікуванні еднітом і у двох випадках при лікуванні каптопресом.

2. Біоелектрична активність міокарда, за даними ЕКГ (вивчали варіабельність серцевого ритму, порушення ритму та провідності), під впливом лікування еднітом та каптопресом не змінювалась.

Література. 1. Белоусов Ю.Б., Тхостова Э.Б. Клиническое применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента Берлиприл-5.-М.: Медицина, 1997.-28с. 2. Ольбинская Л.И. Артериальная гипертензия: Учебник.-М.: Медицина, 1998.-С.163-168. 3. Cruickshank J.M., Lewis J.V. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of hypertensive therapy // J.Hum.Hypertens,6.-1992, P.85-90. 4. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors: Scientific Basis for Clinical Use. Monography, New York, 1992, P.171-209. 5. Whelton A., Miller W.E. et al. J. Clin. Pharmacol.-1990.-Vol. 30.-P.1074-1080.

COMPARATIVE ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY, EDNIT (ENALAPRIL) AND CAPTOPRESS TOLERANCE, SAFETY IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

O. V. Kaushanska, M. Y. Kolomoiets

Abstract. 40 patients with hypertensive disease were divided into two groups (they took ednit and captopress). Ednit was administered in a daily dose of 2,5-20 mg., while a daily dose of captopress range from 6,25-100 mg. The term of treatment lasted 4 weeks. We analyzed the dynamics of the arterial pressure (AP) and the cardiac beat rate (CBR), as well as drug tolerance (by means of a questionnaire) safety was estimated with the help of laboratory (total and biochemical blood count, urinalysis) and instrumental (ECG) methods of investigation. Ednit demonstrated good antihypertensive efficacy in case of monotherapy in 71.2% of the patients, that of captopress being 63.7%. The tolerance of both ednit and captopress was estimated as positive, no side effects were noted.

Key words: arterial hypertension, inhibitors of the angiotensin converting enzyme.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 16.06.2000 року