

9. Sielman A. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. EULAR Bulletin, 1991, XX, 1, 5-7.
10. Watts M.T., Greaves M., Rennie I.G., Clearkin L.G. Antiphospholipid antibodies in the aetiology of ischaemic neuropathy. Eye, 1991, 5, 75-79.
11. Zitouni M., Houman M.H., Ghorbel B., Lamoum M., Sellami N., Miled M., Makni S. Anticardiolipin and beta 2 glycoprotein I autoantibodies in Behcet's disease. 8-th International Congress on Behcet's Disease. Reggio Emilia, October 7-9, 1998, 173.

#### Summary.

**Aim:** Determining of possible relations between the presence of anticardiolipin antibodies (ACA) and occlusional thrombotic manifestations of Behcet's disease (BD)

**Material and methods:** Results of ACA study in 31 pts with BD depending on eye and other forms of occlusion or vascular thrombosis.

**Results:** Increased ACA titers were found in 16.6% of pts and all of them belonged to the group with thrombosis of other than eye localization. No ACA was found in pts with isolated occlusional processes in fundus of the eye, in pts with combined occlusions of retinal vessels and thromboses of other than eye localization and also in pts without occlusional and thrombotic processes.

Median level of ACA IgG was the highest also in BD pts with other than eye thrombosis ( $20,0 \pm 10,8$  GPL). In pts with isolated occlusion of retinal vessels and pts without occlusional processes the level of median ACA IgG values was reliably lower (correspondingly  $9,4 \pm 4,2$  GPL,  $p < 0,01$ ;  $6,9 \pm 6,4$  GPL,  $p < 0,01$ ).

Median ACA IgM level was higher in pts with simultaneous occlusion of retinal vessels and vascular thrombosis of other than eye localization ( $11,4 \pm 6,4$  GPL,  $p < 0,01$ ). The lowest median level of ACA IgM was observed in pts with isolated occlusion of retinal vessels ( $6,5 \pm 33,9$  MPL), but the differences between groups of pts in ACA IgM determination were not statistically reliable.

**Conclusion:** The obtained data enable us to suppose that ACA do not play a significant role in the development of occlusion of retinal vessels during BD.

**Key words:** Behcet's disease, thrombosis of retinal vessels, anticardiolipin antibodies.

Поступила 7.04.2000г.

УДК: 616-002.77-084

## ПРИМЕНЕНИЕ БЕНЗАТИН - ПЕНИЦИЛЛИНА ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕВМАТИЗМА : ПРОБЛЕМЫ И ПОДХОДЫ К ИХ РЕШЕНИЮ

Б.С.Белов\*, А.В.Черняк\*\*, С.В.Сидоренко\*\*, Р.А.Макарова\*\*, А.С.Тихонова\*\*  
Институт ревматологии\* (директор - академик РАМН В.А. Насонова) РАМН  
Государственный научный центр по антибиотикам\*\* (дир. - член- корр.  
РАМН А.М. Егоров), Москва.

#### Резюме

**Цель исследования:** изучить эффективность и переносимость нового бензатин - пенициллина (экстенциллин, АВЕНТИС Франция, Германия) как средства профилактики А - стрептококковых тонзиллитов и последующих повторных ревматических атак, а также данные сравнительной оценки фармакокинетики трех лекарственных форм бензатин - пенициллина (экстенциллин порошок для инъекций 2,4 млн. ЕД и 1,2 млн. ЕД; бициллин-5 порошок для инъекций 1,5 млн. ЕД, СИНТЕЗ, Курган, Россия).

**Результаты:** при назначении экстенциллина в дозе 2,4 млн. ЕД внутримышечно 1 раз в 3 недели 60 больным определенным ревматизмом в течение 3 лет стойкая нормализация титров антистрептолизина-О отмечена у 88,2% пациентов, отсутствие  $\beta$  - гемолитического стрептококка в зеве - у 86,7%. Повторных ревматических атак не было ни у одного больного. В 6,67% случаев отмечены побочные действия (эозинофилия, кожный зуд), которые были кратковременными, обратимыми и не требовали

отмены препарата. При сравнительном изучении фармакокинетики установлено, что после введения экстенциллина в дозе 2,4 млн. ЕД концентрация бензилпенициллина, достаточная для ингибции  $\beta$ -гемолитического А - стрептококка ( $\geq 0,025$  мкг/мл), сохранялась в течение 3-недельного срока в 83,3% случаев. При инъекции экстенциллина 1,2 млн. ЕД или бициллина-5 1,5 млн. ЕД указанная концентрация бензилпенициллина определялась на 21-й день в 30% и 0% случаев, соответственно.

**Заключение:** высокая и пролонгированная противострептококковая активность и хорошая переносимость экстенциллина 2,4 млн. ЕД позволяют рекомендовать его как эффективный препарат для вторичной профилактики ревматизма. Из-за несоответствия фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам, лекарственные формы бензатин - пенициллина в виде экстенциллина 1,2 млн. ЕД и бициллина-5 1,5 млн. ЕД не являются приемлемыми для проведения адекватной профилактики ревматизма у взрослого контингента больных.

**Ключевые слова:** ревматическая лихорадка, бензатин – пенициллин, профилактика, фармакокинетика.

Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с ревматизмом, проблема данного заболевания по-прежнему сохраняет свою актуальность. Так, по данным официальной статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 1998 г. заболеваемость острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) составила 0,043%. Также на достаточно высоком уровне сохранялась и распространенность ревматических пороков сердца (РПС) - 2,45%. Эти цифры свидетельствуют о том, что все еще остаются значительными контингенты населения России, нуждающиеся как в первичной профилактике ОРЛ, так и во вторичной профилактике рецидивов ревмокардита с использованием пенициллина пролонгированного действия ( бензатин- пенициллина). Применение данного препарата в форме бициллина-5 позволило существенно (в 4 - 17 раз) снизить частоту повторных ревматических атак и, следовательно, повысить продолжительность жизни больных РПС. В то же время рядом авторов указывалось на недостаточную эффективность бициллинопрофилактики у 13 - 37% больных [2, 5, 6, 7, 11, 15]. В качестве одной из возможных причин данного явления фигурировала низкая концентрация антибиотика в сыворотке крови пациентов в отдаленные сроки после внутримышечного введения общепринятых профилактических доз [11, 15]. Учитывая вышесказанное и принимая во внимание появление на российском рынке зарубежных бензатин- пенициллинов, представлялось несомненно важным проведение клинических и фармакокинетических исследований указанных препаратов с целью

определения их пригодности для профилактики рецидивов ревматизма.

Основными задачами настоящего исследования явились; 1) изучение эффективности и переносимости нового бензатин - пенициллина (экстенциллин, АВЕНТИС, Франция, Германия), как средства профилактики А - стрептококковых тонзиллитов и последующих повторных ревматических атак; 2) сравнительная оценка фармакокинетики трех лекарственных форм бензатин- пенициллина (экстенциллин порошок для инъекций 2,4 млн. ЕД и 1,2 млн. ЕД; бициллин-5 порошок для инъекций 1,5 млн. ЕД, СИНТЕЗ, Курган, Россия).

#### **Материал и методы исследования.**

Эффективность и переносимость экстенциллина оценивали у 60 больных (42 женщины и 18 мужчин в возрасте 16 - 60 лет), страдавших ревматизмом; диагноз во всех случаях был определенным, в соответствии с универсальными критериями [4]. У всех задействованных в испытание лиц перед началом работы было получено информированное согласие. В работу не включали больных с документально подтвержденной непереносимостью пенициллина, печеночной и/или почечной недостаточностью, а также беременных и кормящих грудью женщин. Экстенциллин назначали в дозе 2,4 млн. ЕД внутримышечно 1 раз в 3 недели в течение 3 лет. Критериями контроля служили общепринятые лабораторные параметры воспалительной активности, динамика титров антистрептолизина-О (АСЛ-О) и данные микробиологического исследования глоточной культуры. Указанные контрольные показатели определяли у каждого больного 1 раз в 3 месяца.

Клиническую выборку для проведения фармакокинетических исследований составили 33 человека (23 женщины и 10 мужчин в возраст-

те от 16 до 60 лет), в том числе 25 больных определенным ревматизмом без признаков недостаточности кровообращения, 4 - хроническим тонзиллитом и 4 здоровых добровольца. Критериями исключения, наряду с вышеуказанными, служили: а) применение антибиотиков в процессе исследования и в течение 1,5 месяцев до его начала; б) прием препаратов, влияющих на гемодинамику (сердечные гликозиды, диуретики, периферические вазодилаторы). В соответствии с задачей работы методом рандомизации были сформированы 3 группы обследуемых лиц. I группа (12 человек) получала экстенциллин в дозе 2,4 млн. ЕД, II - (10 человек) - экстенциллин 1,2 млн. ЕД, III - (11 человек) - бициллин-5 1,5 млн. ЕД. Все препараты вводились глубоко внутримышечно однократно. Концентрацию бензилпенициллина определяли микробиологическим методом диффузии в агар, в соответствии с рекомендациями Госфармакопеи [3], в пробах сывороток крови, взятых через 1, 3, 24 часа, 7, 14 и 21 день после инъекции. Минимальная определяемая (пороговая) концентрация пенициллина составила 0,012 мкг/мл. В соответствии с международными стандартами, за минимальную подавляющую концентрацию (МПК<sub>90</sub>) пенициллина по отношению к β-гемолитическому стрептококку группы А приняли величину, равную 0,025 мкг/мл, [9, 10, 14]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием общепринятых методов и t-критерия Стьюдента. В тех случаях, когда антибиотик в крови больных не определяли, для расчета средних величин принимали допущение: концентрацию считали равной 0,011 мкг/мл.

#### Результаты и обсуждение.

Как видно из таблицы 1, применение экстенциллина в дозе 2,4 млн. ЕД внутримышечно 1 раз в 3 недели позволяло с высокой степенью надежности контролировать активную А- стрептококковую инфекцию глотки у подавляющего большинства больных в течение 3-летнего периода наблюдения. Так, стойкая нормализация титров АСЛ-О отмечена у 53 (88,3%) пациентов. В 7 случаях наблюдалось повышение указанного параметра на одном из этапов контроля, однако выраженного его нарастания ( в 2 раза и бо-

лее от исходного уровня), свидетельствующего об активном иммунологическом ответе на А - стрептококковую инфекцию, не отмечено ни у одного пациента. При микробиологическом исследовании мазка из зева на наличие β- гемо-

Таблица 1.

**Частота встречаемости основных контролируемых параметров эффективности и переносимости экстенциллина 2,4млн. ЕД у больных определенным ревматизмом (n = 60)**

Параметры	Частота, абс. (%)
Титры АСЛ-О ≤ 250 ед.	53 (88,3)
Отсутствие β -гемолитического А - стрептококка в мазках из зева	52 (86,7)
Повторная ревматическая атака	0
Побочные действия	4 (6,67)

литического А- стрептококка однократные положительные результаты на одном из этапов контроля получены у 8 больных. Однако отсутствие клинической симптоматики тонзиллита на момент исследования, а также сохранявшиеся впоследствии нормальные уровни титров АСЛ-О позволили расценить данный факт как феномен временного А-стрептококкового носительства, который встречается и у здоровых лиц. Повторных ревматических атак не было ни у одного больного. Об этом свидетельствовало отсутствие какой-либо отрицательной динамики со стороны сердечной патологии, а также нормальные уровни лабораторных показателей активности воспалительного процесса.

У 4 больных (6,67%) наблюдались побочные действия (эозинофилия, кожный зуд), развившиеся после первой инъекции экстенциллина, однако они были кратковременными, слабо выраженными, полностью обратимыми после приема антигистаминных средств и не возобновлялись при дальнейшем применении препарата.

Динамика концентраций свободного пенициллина в сыворотке крови обследованных отражена в таблице 2. Как видно из представленных данных, выявлены достоверные различия в значениях максимальной концентрации пенициллина для сравниваемых препаратов. Средняя величина данного параметра для бициллина-5 в 4,75 раза превышала таковую для экстенциллина 2,4 млн. ЕД (p < 0,0001) и в 3,81 раза - для экстенциллина 1,2 млн. ЕД. ( p < 0,005). Однако к концу первых суток концентрация пеницилли-

Таблица 2.

Концентрации бензилпенициллина в сыворотке крови после однократного введения препаратов бензатин - пенициллина

№ больного в серии	Время Препарат Доза	Концентрация бензилпенициллина, мкг/мл																							
		1 час				3 часа				24 часа				7 дней				14 дней				21 день			
		Э	Б	Э	Б	Э	Б	Э	Б	Э	Б	Э	Б	Э	Б	Э	Б	Э	Б	Э	Б	Э	Б	Э	Б
1.	0,25	0,19	3,1	0,17	0,12	0,17	0,12	0,12	0,12	0,15	0,073	0,09	0,045	<0,012	<0,012	0,028	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
2.	0,18	0,4	0,7	0,14	0,24	0,52	0,1	0,22	0,07	0,08	0,012	<0,012	0,08	<0,012	<0,012	0,03	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
3.	0,8	0,2	3,1	0,13	0,14	1,9	0,09	0,08	0,77	0,06	<0,012	0,12	0,05	<0,012	<0,012	0,04	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
4.	0,17	0,28	1,54	0,15	0,24	1,1	0,13	0,21	0,21	0,13	0,073	0,09	0,09	<0,012	<0,012	0,09	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
5.	0,28	0,36	1,7	0,26	0,36	1,03	0,23	0,36	0,23	0,21	0,031	0,14	0,14	<0,012	<0,012	0,09	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
6.	0,13	0,52	1,64	0,08	0,36	1,1	0,07	0,36	0,42	0,07	0,012	<0,012	0,04	<0,012	<0,012	0,04	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
7.	0,17	0,13	1,43	0,17	0,09	0,7	0,13	0,07	0,3	0,05	0,05	0,042	0,03	<0,012	<0,012	0,025	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
8.	0,3	1,3	1,5	0,22	0,79	0,66	0,12	0,78	0,22	0,12	0,3	0,05	0,04	<0,012	<0,012	0,025	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
9.	0,27	0,4	1,27	0,23	0,22	0,85	0,22	0,17	0,21	0,14	0,06	0,16	0,11	<0,012	<0,012	0,025	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
10.	0,55	0,83	1,72	0,81	0,78	0,81	0,28	0,38	0,31	0,08	0,12	0,2	0,05	<0,012	<0,012	0,04	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
11.	0,63		2,05	0,71		1	0,29	0,38	0,38	0,15	0,12	0,2	0,05	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
12.	0,61		1,46	0,31			0,31	0,31	0,38	0,12	0,12	0,2	0,037	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012	<0,012
Число	12	10	11	12	10	11	12	10	11	12	10	11	12	10	11	12	10	11	12	10	11	12	10	11	12
Средняя	0,362	0,471	1,795	0,378	0,334	1,17	0,178	0,243	0,347	0,113	0,069	0,085	0,0635	0,033	0,016	0,044	0,025	0,011	0,009	0,009	0,025	0,009	0,025	0,011	0,009
Оп. ср.	0,1	0,11	0,22	0,12	0,08	0,23	0,024	0,07	0,06	0,014	0,028	0,022	0,01	0,012	0,003	0,009	0,009	0,003	0,009	0,009	0,009	0,009	0,009	0,003	0,009
Ст. откл.	0,224	0,35	0,726	0,413	0,254	0,765	0,084	0,222	0,214	0,047	0,088	0,073	0,034	0,037	0,011	0,03	0,029	0,009	0,03	0,029	0,009	0,029	0,009	0,029	0,009

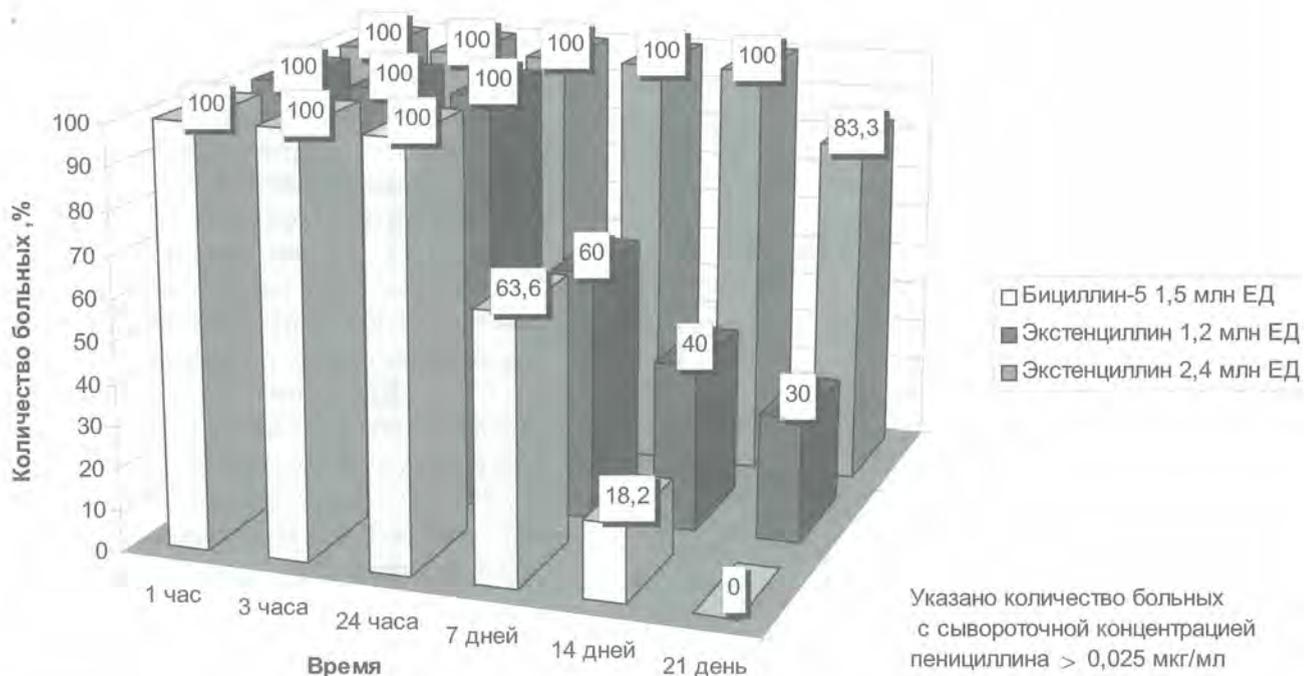
Примечание: при концентрации ниже пороговой, т.е. <0,012 мкг/мл, в расчет принималось значение 0,011 мкг/мл

на после введения бициллина-5 снижалась значительно быстрее, чем после экстенциллина 2,4 млн. ЕД и 1,2 млн. ЕД (в 5,17; 2,12 и 1,9 раза соответственно). В период от 5 до 7-го дня наблюдалось выравнивание концентраций пенициллина в сыворотке крови после введения всех препаратов. В последующем отмечалось выраженное снижение концентрации пенициллина после введения бициллина-5 и экстенциллина 1,2 млн. ЕД по сравнению с экстенциллином 2,4 млн. ЕД. Так, на 14-е сутки исследования пенициллин в значимых концентрациях определяли у всех больных (100%) I группы, 4 (40%) - II и 3 (27%) - III группы. На 21 день пенициллин присутствовал в крови в значимых концентрациях у 10 больных (83,3%) I группы и у 3 (30%) - II, в то время как во всех пробах крови больных III группы антибиотик в крови не определялся.

Динамика противострептококковых концентраций пенициллина в сыворотке крови обследованных представлена на рисунке. Установлено, что на 14-й день концентрация свободного пенициллина была равна или превышала МПК<sub>90</sub> для β - гемолитического стрептококка группы А (т.е. ≥ 0,025 мкг/мл) в 100% проб крови, взятых у больных I группы, в 40% - II и всего лишь в 18% - III (p < 0,01 и p < 0,0001, соответственно). На 21-й день концентрация пенициллина ≥ МПК<sub>90</sub> сохранялась в 83,3% случаев из I группы, 30% - II (p < 0,01) и 0% - III (p < 0,0001).

Таким образом, наш опыт 3-летнего применения экстенциллина в дозе 2,4 млн. ЕД 1 раз в 3 недели у взрослых больных определенным ревматизмом позволяет сделать заключение о высокой активности и хорошей переносимости препарата и рекомендовать данную схему для адекватной вторичной профилактики ОРЛ. Как свидетельствуют результаты настоящего исследования, экстенциллин 2,4 млн. ЕД представляет собой готовую лекарственную форму, обладающую заметными фармакокинетическими преимуществами в сравнении с экстенциллином 1,2 млн. ЕД и бициллином-5 1,5 млн. ЕД по основному параметру - длительности поддержания адекватной противострептококковой

**Рисунок . Динамика противострептококковых концентраций пенициллина в сыворотке крови**



концентрации бензилпенициллина в сыворотке крови взрослых больных. В то же время концентрация свободного пенициллина на отдаленных сроках (2-3 недели) после введения экстенциллина 1,2 млн. ЕД или бициллина-5 1,5 млн. ЕД оказалось явно недостаточной для ингибирования  $\beta$ -гемолитических А-стрептококков. Данное обстоятельство наглядно свидетельствует о том, что лекарственные формы бензатин - пенициллина в виде экстенциллина 1,2 млн. ЕД или бициллина-5 1,5 млн. ЕД не соответствуют фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам, назначенным для профилактики А-стрептококковых тонзиллитов и предупреждения повторных ревматических атак. Наши данные практически полностью совпадают с результатами зарубежных исследований последних лет [8, 12, 13, 16], в которых также указывается на низкую концентрацию пенициллина в сыворотке крови обследуемых лиц на 2-3-й неделе при введении бензатин - пенициллина в дозе 1,2 млн. ЕД, фигурирующей на сегодняшний день в качестве общепринятой.

В связи с вышеизложенным, по нашему мнению, назрела необходимость пересмотра существующих ныне схем применения препаратов бензатин - пенициллина для профилактики как первичной, так и повторных атак ОРЛ, по крайней мере, у взрослых лиц. К глубокому сожалению, выпускае-

мая отечественной промышленностью пролонгированная лекарственная форма пенициллина - бициллин-5, представляющий собой смесь 1,2 млн. ЕД бензатин-пенициллина и 300 тыс. ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина, - на сегодняшний день не является приемлемой для проведения полноценной профилактики ОРЛ. Попытка решения данной проблемы путем удвоения дозы бициллина-5, вводимой однократно, обречена на неудачу, поскольку, как было показано ранее [1], после введения 2,4 млн. ЕД отечественного бензатин - пенициллина (бициллин-1), сывороточные концентрации свободного пенициллина снижались до следовых через 10 дней. Предполагаемое укорочение интервала между введениями бициллина-5, по всей видимости, также не является разумной альтернативой, а, напротив, учитывая достаточную болезненность в месте инъекции, может повлечь за собой нарушения исполнительности больного в соблюдении данной схемы, особенно, в подростковом возрасте. Поэтому оптимальным выходом из данной ситуации представляется создание новых высокотехнологичных отечественных бензатин - пенициллинов с обязательным проведением контролируемых клинических и фармакокинетических исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Аковбян В.А., Кубанова А.А., Топоровский

- Л.М. и др. Бензатин-пенициллин (экстенциллин) в лечении больных сифилисом: опыт 5-летних наблюдений. Вестн. дерматол. венерол., 1998, 4, 61 - 64.
- Аксаментов Г.В. Причины неэффективности круглогодичной бициллинопрофилактики рецидивов ревматизма. Дисс. канд. мед. наук., Иркутск, 1979.
  - Государственная фармакопея СССР. XI изд. (вып.2). М., Медицина, 1989, 210 - 225.
  - Диагностические критерии ревматизма. Методические рекомендации. Ред. Л.И. Беневоленская, Н.А. Андреев. М., 1975.
  - Красильникова О.А. Клинико-микробиологические и серологические исследования больных ревматизмом, длительно получающих препараты бициллина. Дисс. канд. мед. наук., М., 1987.
  - Лабинская А.С., Михайлова И.Н., Чумаченко Н.В. и др. К вопросу об отдаленных результатах бициллинопрофилактики ревматизма. Тер. архив, 1981, 1, 77 - 81.
  - Ливанов М.И. Клинико-иммунологические сдвиги у детей во внеприступном периоде ревматизма и влияние бициллинопрофилактики на них. Дисс. докт. мед. наук., Баку, 1970.
  - Bass J.W., Longfield J.N., Jones R.G., Hartman R.M. Serum levels of penicillin in basic trainees in U.S. army who received intramuscular penicillin G benzathine. Clin. Infect. Dis., 1996, 22, 4, 727 - 728
  - Coonan K.M., Kaplan E.L. In vitro susceptibility of recent North American Group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. Pediatr. Infect. Dis. J., 1994, 13, 630 - 635.
  - Currie B.J. Are the currently recommended doses of benzathine penicillin G adequate for secondary prophylaxis of rheumatic fever? Pediatrics, 1996, 97, 6 suppl., 989 - 991.
  - Ginsburg C.M., McCracken G.H., Zeiwghaft T.C. Serum penicillin concentrations after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children. Pediatrics, 1982, 69, 452 - 454.
  - Kassem A.S., Zaher S.R., Shleib H.A. et al. Rheumatic fever prophylaxis using benzathine penicillin G (BPG): two-week versus four-week regimens: comparison of two brands of BPG. Pediatrics, 1996, 97, 6 suppl., 992 - 995.
  - Lamas M.C.P., Hilario M.O.E., Francisco Goldenberg J., Naspitz S.K. Serum penicillin concentrations after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children with rheumatic fever and controls. J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1992, 2, 268 - 273.
  - Lue H.C., Wu M.H., Wang J.K. et al. Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. J. Pediatr., 1994, 125, 812 - 816.
  - Marcowitz M Benzathine penicillin G after thirty years. Clin. Ther., 1980, 3, 1, 49-61.
  - Snitcowsky R. Rheumatic fever prevention in industrializing countries: problems and approaches. Pediatrics, 1996, 97, 6 suppl., 996- 998.

#### Summary.

**Aim:** To study the efficacy and tolerability of new benzatin-penicillin (Extencillin, AVENTIS, France, Germany) as a means of prevention of A-streptococcal tonsillites and following repeated rheumatic attacks and also the data of comparative pharmacokinetics assessment for three therapeutical forms of benzatin-penicillin (Extencillin powder for injections 2.4 mln U.; Bicillin-5 powder for injections 1.5 mln U, SYNTHESIS, Kurgan, Russia).

**Results:** On prescribing Extencillin in dosage of 2.4 mln U i.m. once per three weeks to 60 pts with reliable rheumatism for 3 years the stable normalization of titers of antistreptolysin-0 was noticed in 88.2% pts, absence of  $\beta$ -hemolytic streptococci in fauces - in 86.7%. There were no repeated rheumatic attacks in any patient. In 6.67% cases side effects were noticed (eosinophilia, skin itching) which were short-termed, reversible, and did not require cancellation of the drug. In comparative study off pharmacokinetics it was determined that after Extencillin administration in dosage of 2.4 mln U. concentration of benzyl-penicillin was enough for inhibition of  $\beta$ -hemolytic A-streptococci ( $\geq 0.025$  mkg/ml) was preserved for 3-weeks term in 83.3% of cases. After injection of Extencillin 1.2 mln U of Bicillin-5 1.5 mln U this level of benzyl-penicillin was noticed on 21 day in 30 and 0% cases correspondingly.

**Conclusion:** High and prolonged antistreptococcal activity and good tolerability of Extencillin 2.4 mln U. allow us to recommend it as an effective remedy for secondary prevention of rheumatism. Due to discrepancy to

*pharmacokinetic requirements to preventive drugs, medical forms of benzatin-penicillin such as Extencillin 1.2 mln U and Bicillin-5 1.5 mln U, are not acceptable for adequate rheumatism prevention in adult patients.*

**Key words:** *rheumatic fever, benzatin-penicillin, prevention, pharmacokinetics.*

Поступила 15.03.2000г.

## ОБЗОРЫ

УДК: 616.72-002.775-036.2

### ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

*Л.И.Алексеева*

(Институт ревматологии

директор – академик РАМН В.А.Насонова) РАМН

Остеоартроз (ОА) занимает одно из лидирующих мест среди болезней костно-мышечной системы. Длительное время его относили к дегенеративным заболеваниям суставов, и только в 1986 г. подкомитет по ОА Американского Колледжа Ревматологов (АКР) и Комитет по терапевтическим критериям рекомендовали рассматривать ОА как гетерогенную группу состояний, приводящих к появлению симптомов, которые связываются с дефектом целостности суставного хряща и изменениями в подлежащей кости [4].

Более исчерпывающее определение ОА, которое суммировало клинические, патофизиологические, биохимические и биомеханические изменения, было разработано на конференции по этиопатогенезу ОА [10]: “Клинически заболевание характеризуется болями в суставах, болезненностью при пальпации, ограничением движений, крепитацией, периодически выпотом и локальным воспалением различной степени, без системных проявлений. Патологические изменения отличаются неравномерной потерей хряща (наиболее часто в местах, подвергающихся увеличенному давлению), склерозом субхондральной кости, субхондральными кистами, краевыми остеофитами, увеличением тока крови в метафизах и вариабельным воспалением синовиальной оболочки. Гистологически на ранних стадиях заболевание характеризуется фрагмен-

тацией поверхности хряща, делением хондроцитов, появлением вертикальных трещин в хряще, отложениями кристаллов различного состава, ремоделированием. При ОА присутствуют также определенные признаки восстановительных процессов, в частности остеофиты. На поздних стадиях для ОА характерны тотальная потеря хряща, склероз и локальный остеонекроз субхондральной кости. Биомеханически заболевание характеризуется изменением свойств хряща, определяющих сопротивление растяжению и давлению, увеличением содержания воды и набуханием хряща. Эти изменения в хряще сопровождаются увеличением жесткости субхондральной кости. К биохимическим изменениям относятся уменьшение содержания протеогликанов, изменения размеров и агрегации протеогликанов, изменения размеров коллагеновых фибрилл и увеличенный синтез и деградация макромолекул матрикса”.

Последнее определение ОА, принятое в 1994 г.[34], подчеркивает, что: “ОА – это группа различных, хотя и перекрещивающихся заболеваний, которые могут иметь разную этиологию, но одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы. Патологический процесс захватывает не только суставной хрящ, но весь сустав, включая субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную мембрану и периапарткулярные мышцы. В конечном счете происходит дегенерация суставного хряща с фибрилляцией, образованием трещин, ulcerацией и полной его потерей”.

Различают первичный (идиопатический) и вторичный ОА. Идиопатический ОА разделен на

Адрес для переписки:  
Алексеева Людмила Ивановна  
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34а  
Институт ревматологии РАМН  
Тел.: (095) 114-44-78