

Лекарственный формуляр коморбидного пациента. Часть 2. Остеоартроз*

А. В. Наумов, О. Ю. Шевцова

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

На сегодняшний день в практике врача всё больше коморбидных пациентов, в том числе и пациентов с остеоартрозом. Терапия таких больных требует персонализированного фармакологического подхода. В данной статье изложены основные положения правильного формирования лекарственного формуляра при ведении коморбидного пациента с остеоартрозом.

Ключевые слова: коморбидность, лекарственный формуляр, остеоартроз.

Коморбидность вследствие нейроэндокринной инволюции (коморбидность социально значимых заболеваний) — наиболее частый вариант коморбидных состояний, в основе которого лежит накопление клеточных и тканевых инволютивных изменений, снижение общеиммунной реактивности и рост числа нозологических единиц с течением времени.

С нашей точки зрения, планированию лекарственного портфеля коморбидных больных должна предшествовать четкая постановка целей терапии, например:

- достичь снижения веса;
- снизить АД;
- контролировать уровень глюкозы;
- снизить общий кардиоваскулярный риск;
- уточнить наличие болезней или синдромов, увеличивающих кардиоваскулярный риск, и необходимость их терапии;
- купировать боли в суставах;
- предотвратить появление болей и т. д.

Формулирование конкретных целей терапии позволит сократить объем информации, которую предлагает квалификация врача для обеспечения адекватной медицинской помощи, и приведет к сокращению числа назначенных препаратов. Лечение «впрок» не имеет клинического смысла и является главной профилактической мерой полипрагмазии.

Следующее обстоятельство, которое необходимо учитывать при планировании лекарственного портфеля, — это факторы (симптомы, синдромы и нозологии), непосредственно влияющие на дестабилизацию основной и других важных нозологий в структуре мультиморбидности больного. К ним чаще всего можно отнести следующие:

- хроническую боль (остеоартрит, остеопороз и остеопороз, боли в спине); ДГПЖ, анемию, кахексию, мальабсорбцию, иммобилизацию; хроническую недостаточность ферментативной функции поджелудочной железы, сопровождающуюся чередованием запора и диареи; хронический тромбоз вен;

- стоматологические проблемы, приводящие к хроническому стрессу больного (дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава, хронический генерализованный пародонтит с частичным или полным отсутствием зубов; неудобные съемные протезы).

Указанные состояния врач должен контролировать и назначать все известные и возможные немедикаментозные и медикаментозные средства коррекции.

Особое внимание нужно уделить немедикаментозной терапии и использованию лечебных средств без системной абсорбции лекарственных препаратов (применение местных НПВП при боли (кетопрофен (Артрозил) — спрей и гель), двигательной реабилитации при иммобилизации, компрессионным методом воздействия при тромбозах вен и пр.). Дозы и сроки приема пероральных или парентеральных препаратов должны быть строго регламентированы, необходимо учитывать сведения о нежелательных эффектах и доказательные данные о лекарственных средствах.

Возвращаясь к формулярному перечню препаратов при нозологической модели сочетания ССЗ (атеросклероз и АГ) с дегенеративными костно-суставными заболеваниями (хроническая боль при остеоартрите и дорсопатии), стоит коснуться выбора препарата с симптоматическим и болезнью-модифицирующим действием на костно-хрящевую ткань, а именно неомыляемого соединения сои и авокадо (Пиаскледина).

Неомыляемые соединения — это технологическая вытяжка жирных соединений, не вступающих в реакцию образования мыла с щелочью, в ее состав обычно входят каротиноиды, токоферол, фитостерин и другие активные вещества.

Следует подчеркнуть, что роль указанных соединений в комплексной стратегии лечения атеросклероза и инсулинорезистентности неоспорима.

В ряде исследований указывается роль неомыляемых соединений авокадо и сои в преодолении инсулинорезистентности и маркеров атеросклероза путем снижения концентрации провоспалительных цитокинов в крови,

* Первая часть статьи: Наумов А. В., Вёрткин А. Л. Лекарственный формуляр коморбидного пациента. Часть 1. Остеоартроз // *Амбулаторный прием*. 2015. Т. 1. № 1 (1). С. 55–58.

Наумов Антон Вячеславович — д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; главный терапевт Северного административного округа ДЗМ.

Шевцова Ольга Юрьевна — аспирант кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

т. е. системного воспаления, лежащего в основе формирования полиморбидности.

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению остеоартрита неомыляемые соединения авокадо и сои (Пиаскледин) имеют размер клинического эффекта 0,38 (0,01; 0,76), что по клинической эффективности в отношении симптомов остеоартроза (ОА) соответствует размеру клинического эффекта НПВП [6].

В работе С. Voileau [3] доказано, что неомыляемые соединения авокадо и сои:

- повышают экспрессию трансформирующих факторов роста $\beta 1$ и TGF $\beta 2$;
- повышают экспрессию ингибитора активации плазминогена 1;
- стимулируют синтез протеогликанов;
- ингибируют ИЛ-1;
- угнетают синтез хондроцитами коллагеназы, стромелизина;
- ингибируют стимулирующее действие ИЛ-1 β на экспрессию ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина E2;
- угнетают ИЛ-1 β -стимулированный синтез металлопротеиназ (коллагеназы и стромелизина) хондроцитами;
- стимулируют синтез коллагеновых волокон в культуре хондроцитов;
- обладают превентивным действием на развитие экспериментального (посттравматического) ОА у экспериментальных животных.

Следует также упомянуть работу К. Андреевой и соавт., продемонстрировавшую снижение апоптоза хондроцитов (вероятно, за счет уменьшения синтеза iNOS, стимулирующего апоптоз) [2].

Наиболее значимым аргументом выбора Пиаскледина для базисной терапии ОА у пациентов с ССЗ является тот факт, что в работах И. А. Зборовской и соавт. продемонстрирован большой клинический эффект Пиаскледина у больных с выраженным атеросклерозом, чем у пациентов без атеросклероза [1].

Пиаскледин представляет собой лекарственный препарат с патогенетически обоснованным механизмом действия для базисной фармакотерапии ОА и болевого синдрома, эффективность которого повышается при атеросклерозе. Следует также отметить, что в отличие от большинства симптоматических медленнодействующих препаратов Пиаскледин применяется 1 раз в сутки, что, несомненно, увеличивает комплаенс.

Цель исследования — установить влияние неомыляемого соединения авокадо и сои и сравнить его с влиянием диклофенака натрия на состояние эндотелия и системного воспалительного ответа у больных с сочетанием ССЗ и ОА.

Материалы и методы

Исследование проводилось сотрудниками кафедры терапии, фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова в поликлиниках САО г. Москвы. Критерии включения: согласие больного на участие в исследовании, возраст от 50 до 75 лет, наличие кардиоваскулярной патологии (ИБС, постинфарктного кардиосклероз в сочетании с АГ), боль в коленном, или коленных, или тазобедренных суставах, утренняя скованность в указанных суставах не более 30 мин или крепитация в них, рентгенологические признаки остеоартрита II или III стадии по Kellg-

ren — Lawrence, рецидив хронического болевого синдрома в суставах при интенсивности боли не менее 40 баллов по ВАШ боли (в балльно-рейтинговой модификации).

Критерии исключения: СД1, ИМТ более 30 кг/м², онкологические заболевания, болезни крови, коллагенозы, острые сердечно-сосудистые осложнения, ХСН 3–4 ФК по NYHA, лихорадка, инфекционные заболевания, артралгии неясного генеза, клинические признаки выраженного гипогонадизма, прием НПВП при рецидиве боли, постоянный прием нитратов, небиволола или бисопролола, хроническая или пароксизмальная форма ФП.

В исследование включили 60 больных, рандомизированных методом случайных чисел на две группы (рис 1).

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Половых, возрастных и клинических статистически значимых различий между группами не было.

Включенные в исследование больные также не отличались по тяжести ОА (табл. 2).

Все больные с перенесенным Q-образующим инфарктом миокарда, который был основной клинической моделью атеросклероза, имели характеристики, свидетельствующие о наличии зон акинезии на ЭхоКГ.

Рис. 1. Дизайн исследования

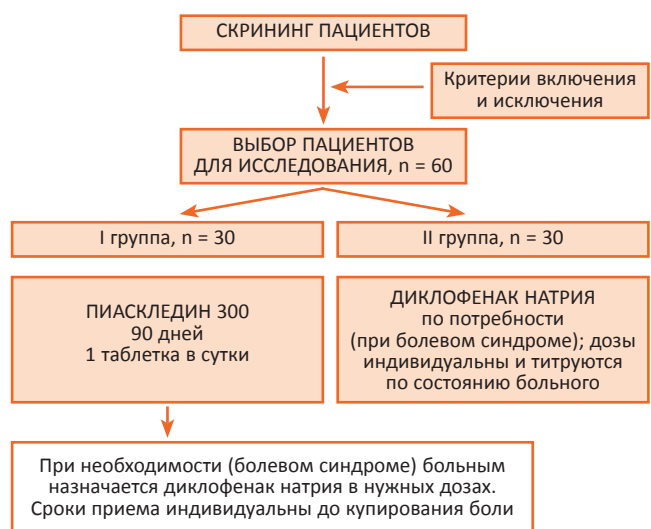


Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатели		I группа (n = 30)	II группа (n = 30)
Возраст, годы		64,5 ± 3,7	67,4 ± 3,8
Пол	Мужчины	4	7
	Женщины	26	23
Индекс массы тела, кг/м ²		27,8 ± 1,3	28,2 ± 0,9
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)		30 (100)	30 (100)
Артериальная гипертензия, n (%)		30 (100)	30 (100)
Хроническая сердечная недостаточность 2–3 функционального класса по NYHA, n (%)		16 (53,3)	13 (43,3)
Общий холестерин крови, ммоль/л		5,8 ± 1,8	5,7 ± 1,9

Всем пациентам также было выполнено доплерографическое исследование кровотока магистральных артерий головы и шеи, при котором подтвердился атеросклероз сонных артерий, причем степень стенозирования внутренней или наружной сонной артерии была не менее 40%.

Следует отметить, что ни у одного пациента не было предшествующих оперативных пособий на коронарных или сонных артериях. Не проводилась и тромболитическая терапия в остром периоде инфаркта миокарда.

В начале исследования всем включенным в него больным назначался диклофенак натрия для купирования болевого синдрома. Пациенты I группы с первого дня также получали 1 капсулу Пиаскледина 300.

Результаты

В начале исследования всем больным был назначен диклофенак натрия. Хотя неомыляемые соединения и обладают симптоматическим медленным эффектом, существенной разницы в скорости наступления обезболивания и в достаточной для него дозе в группах выявлено не было (табл. 3).

Таблица 2. Тяжесть остеоартроза в группах исследования

Показатели		I группа (n = 30)	II группа (n = 30)
Интенсивность боли по ВАШ (0–100), мм		73,8 ± 11,4	69,7 ± 12,8
WOMAC, баллы	Боль	672,3 ± 23,7	643,7 ± 19,8
	Функциональная недостаточность	587,5 ± 17,4	519,8 ± 16,3
II стадия по Kellgren — Lawrence		9	12
III стадия по Kellgren — Lawrence		21	18
Локализация (колени/тазобедренный сустав/кисть)		26/8/13	23/6/14

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, WOMAC — Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index.

Таблица 3. Характеристика клинической динамики боли в группах в начале исследования

Характеристики	I группа, n = 30	II группа, n = 30
Количество дней, необходимых для обезболивания на 50% и более	11,7	12,2
Средняя доза диклофенака натрия в сутки на 1 пациента, мг	87,4 ± 7,8	86,3 ± 9,1
Средняя общая доза диклофенака натрия, потребовавшаяся для обезболивания более чем на 50% у 1 пациента, мг	1028,6 ± 23,4	1052,9 ± 24,7
Количество больных с обезболиванием более чем 80% от исходного к концу 14 суток, n (%)	17 (56,7)	19 (63,3)

В ходе исследования (продолжительность — 90 дней) некоторым больным потребовалось дополнительное назначение обезболивающих средств. Здесь нами отмечены существенные различия между группами (табл. 4).

Так, с 14-го дня исследования в I группе потребовалось 9 дополнительных назначений курсов НПВП, средняя продолжительность которых составила 4,3 дня, во II группе — 13 назначений (средняя продолжительность курса — 6,2 дня). Средняя продолжительность курса НПВП во 2-й месяц исследования в I группе составила 3,8 дня, в то время как во II группе — 7,4 дня (p < 0,05). В 3-й месяц исследования — 3,6 дня и 9,2 дня соответственно.

Следовательно, базисная терапия неомыляемыми соединениями авокадо и сои у больных с сочетанием ССЗ и ОА значительно сократила потребность в НПВП. Это можно считать и снижением риска возникновения острых осложнений ССЗ на фоне приема НПВП.

При оценке клинической динамики ОА в I группе на протяжении всего срока исследования нами установлено снижение интенсивности боли по WOMAC на 58,9% от исходного уровня, а степени функциональной недостаточности — на 39,4% (рис. 2).

Во II группе мы также наблюдали положительную динамику интенсивности болевого синдрома за период исследования. Это было естественным фактом, поскольку при рецидиве хронического болевого синдрома мы каждый раз назначали НПВП до купирования боли более чем на 80% от исходной. Учитывая это, мы констатировали меньшую динамику снижения интенсивности боли во II группе в сравнении с I группой (рис. 3).

Итак, базисная терапия неомыляемыми соединениями авокадо и сои у больных с сочетанием ССЗ и ОА привела к большему по сравнению с терапией НПВП по требованию снижению интенсивности рецидивов хронической боли

Таблица 4. Потребность в дополнительном обезболивании в группах исследования

Характеристики	I группа (n = 30)	II группа (n = 30)
Кол-во назначений НПВП с 14-го по 30-й день исследования*	9	13
Средняя доза диклофенака натрия в сутки на 1 пациента в 1-й месяц, мг	73,2 ± 5,3	81,8 ± 6,7
Кол-во назначений НПВП во 2-й месяц*	12	23
Средняя доза диклофенака натрия в сутки на 1 пациента во 2-й месяц, мг	56,8 ± 11,7	82,4 ± 12,3
Кол-во назначений НПВП в 3-й месяц*	8	37
Средняя доза диклофенака натрия в сутки на 1 пациента в 3-й месяц, мг	33,9 ± 9,2	87,5 ± 14,3
Общее количество назначений НПВП по требованию с 14-го дня исследования*	29	73

* Одному больному могли быть назначены НПВП несколько раз.

и функциональной недостаточности, что должно привести к уменьшению основного кардиоваскулярного риска летального исхода.

Таким образом, назначение неомыляемых соединений авокадо и сои в качестве нутрицевтической поддержки для контроля над симптомами ОА у больных с ССЗ более эффективно в отношении клинических симптомов ОА и лучше снижает потребность в НПВП по сравнению с традиционной терапией НПВП «по требованию». Это может снизить как общий, так и летальный риск при кардиоваскулярной патологии.

Однако в данном исследовании нас больше интересовало влияние терапии неомыляемыми соединениями авокадо и сои на липидный обмен и реакция эндотелия у больных с сочетанием ССЗ и ОА.

Лабораторные показатели (общий ХС, ЛПНП, ЛПВП) показали положительную динамику в целом у всех пациентов I группы (рис. 4).

Представленные данные говорят о том, что добавление неомыляемого соединения сои и авокадо к плановой терапии ССЗ приводит к более выраженному снижению уровня общего ХС (5,8 ммоль/л исходно против 5,1 ммоль/л в конце) в сравнении с терапией НПВП «по требованию» (5,7 ммоль/л на старте против 6,1 ммоль/л в конце исследования). Хотя при таком малом количестве пациентов с небольшими вариациями показателей трудно достичь достоверности, можно с уверенностью констатировать тенденцию к положительному метаболическому влиянию препарата на липидный обмен у пациентов с сочетанием ССЗ и ОА (рис. 5).

Рис. 2. Клиническая динамика остеоартроза за период наблюдения в I группе.
Здесь и в рисунках 3, 10: WOMAC — Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

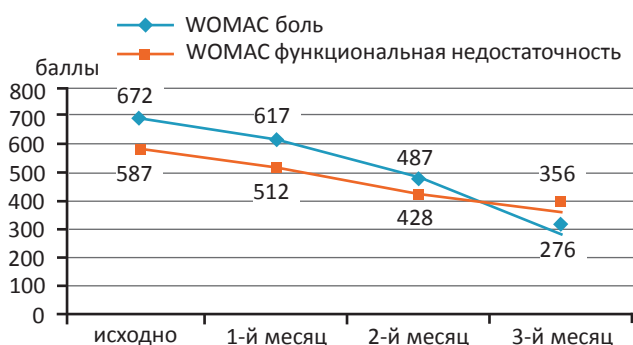
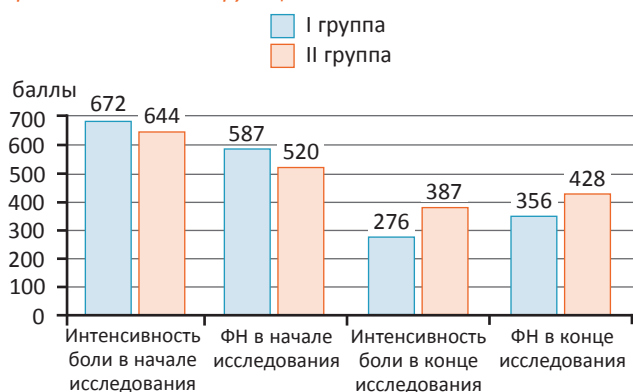


Рис. 3. Анализ показателей WOMAC в группах в начале и в конце исследования.
Примечание. ФН — функциональная недостаточность



Исходя из вероятной возможности неомыляемых соединений авокадо и сои блокировать активность ядерного фактора транскрипции κB , можно предположить и влияние препарата на системный воспалительный ответ (СВО). У больных с сочетанием ССЗ и ОА источником медиаторов для СВО могут служить эндотелий артериальных стенок, синовиальная оболочка, хрящевая ткань и пр. Анализируемый нами профайл цитокинов в сыворотке крови, естественно, представляет собой суррогатный маркер, свидетельствующий об общей суммарной массе цитокинов, диффундирующих в кровеносное русло из поврежденных тканей. Однако значения этих маркеров можно косвенно рассматривать как признаки интенсивности СВО.

Обнаружено снижение уровня провоспалительных маркеров сыворотки крови у всех больных I группы (рис. 6).

Уровень ФНО- α снизился в среднем на 32,8%, ИЛ-1 β — на 33,3%, рецепторов к ИЛ-2 — на 33,4%.

Концентрация СРБ снизилась за 3 месяца исследования на 42,3%.

В то же время уровень СРБ у пациентов II группы статистически незначимо возрос на 21,6% за 3 месяца наблюдения (рис. 7). Меньшая в сравнении с I группой динамика нивелирования, а в случае ФНО- α — статистически незначимое увеличение (5,7 ммоль/л в начале против 6,4 ммоль/л в конце исследования) среднего показателя маркеров СВО, отмечена у всех пациентов II группы, где 3-месячная терапия включала лишь НПВП в режиме «по требованию».

Таким образом, добавление неомыляемых соединений авокадо и сои к базисной терапии сочетания ССЗ и ОА

Рис. 4. Краткая характеристика липидограммы больных I группы в начале и в конце исследования.
Примечание. Здесь и в рисунке 5: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

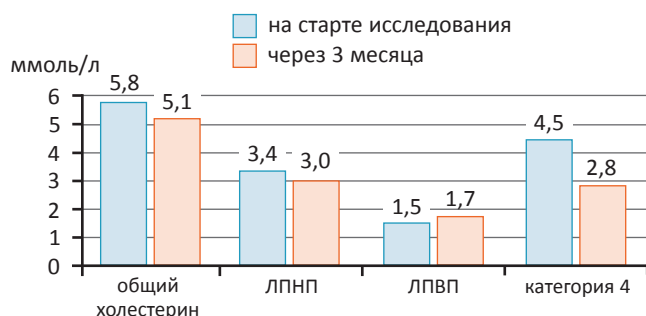
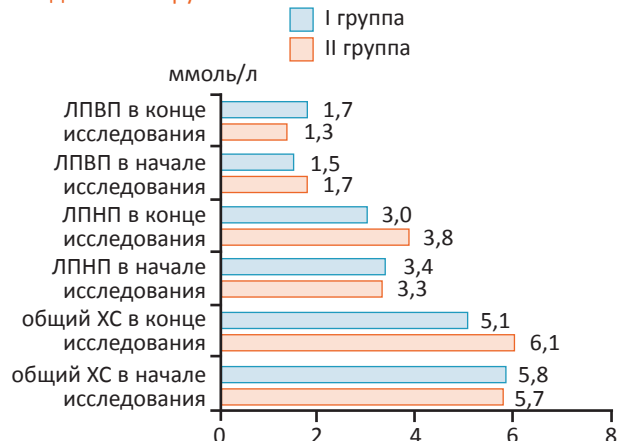


Рис. 5. Сравнение краткой липидограммы больных обследованных групп



оказывает дополнительное воздействие на системный воспалительный ответ, снижая уровень маркеров СВО за 3 месяца лечения (примерно на 30%). У пациентов II группы существенной динамики уровней маркеров СВО не обнаружено.

Исходя из выявленной тенденции, можно предполагать, что включение Пиаскледина в комплексную терапию больных с сочетанием ССЗ и ОА приведет к более выраженному подавлению интенсивности СВО и, как следствие, большему снижению общего кардиоваскулярного риска.

Мы оценили «отклик» эндотелия на включение в базисную терапию ССЗ и ОА неомыляемых соединений авокадо и сои.

Следует уточнить, что и в начале, и в конце исследования все показатели не соответствовали возрастным нормам пациентов. Их условные критериальные величины соответствовали тяжести ССЗ.

Индекс стресса (индекс Баевского) позволяет оценить вариабельность ритма сердца вследствие напряженности регуляторных систем, в том числе и барорецепторного аппарата. У пациентов I группы этот индекс снизился на 11%.

На сегодняшний день накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о том, что увеличение индекса аугментации статистически значимо

Рис. 6. Профайл цитокинов пациентов I группы.
Примечание. Здесь и в рисунке 7: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, СРБ — С-реактивный белок

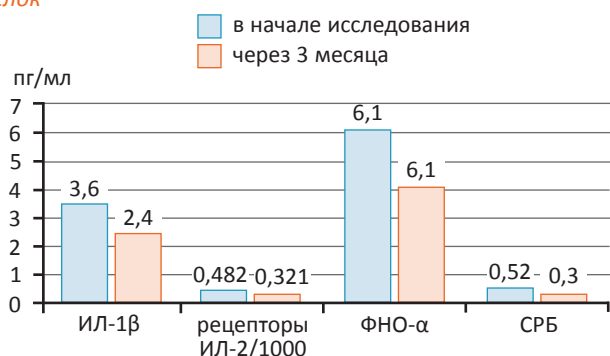
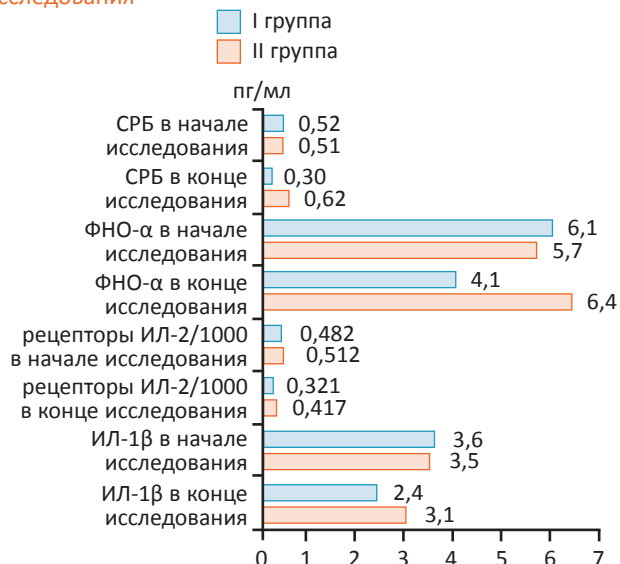


Рис. 7. Профайл цитокинов в начале и в конце исследования



ассоциировано с повышением риска как общей смертности, так и смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также риска развития сердечно-сосудистых катастроф (Londonetal, 2001; Weberetal, 2005; Willus-Hansenetal, 2006).

За 3 месяца наблюдения за пациентами I группы выявлено снижение индекса аугментации на 18,2% (с 15,9% до 13,0%) (рис. 8).

Однако у пациентов II группы отмечена отрицательная динамика индексов стресса и аугментации при анализе эндотелиального «отклика» (рис. 9).

Снижение эндотелиальной дисфункции на фоне добавления неомыляемого соединения сои и авокадо к базисной терапии ССЗ и ОА может быть полезным при длительной терапии ОА при ССЗ.

Выявлена статистически значимая положительная корреляция умеренной силы между интенсивностью боли (баллы Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) и индексом аугментации (рис. 10), являющимся показателем жесткости артериальной стенки. Это может быть следствием интенсивности патофизиологических процессов атеросклероза, а также суррогатным маркером СВО.

Корреляция интенсивности боли и индекса эндотелиальной дисфункции еще раз доказывает патогенетическую и клиническую взаимосвязь ССЗ и ОА. А общий анализ исследования подтверждает ряд преимуществ неомыляемых соединений авокадо и сои в качестве средств длительной терапии ОА при ССЗ.

Фундаментальные и клинические исследования позволили установить следующие особенности тканевой инициации болевых ощущений, по сути являющихся иммунно-воспалительным ответом ткани на повреждение:

- активация рецепторов повреждения (Toll-рецепторов);

Рис. 8. Некоторые показатели эндотелиальной функции в начале и в конце исследования у пациентов I группы

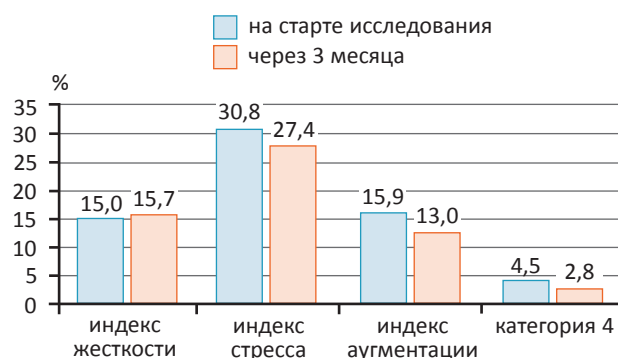
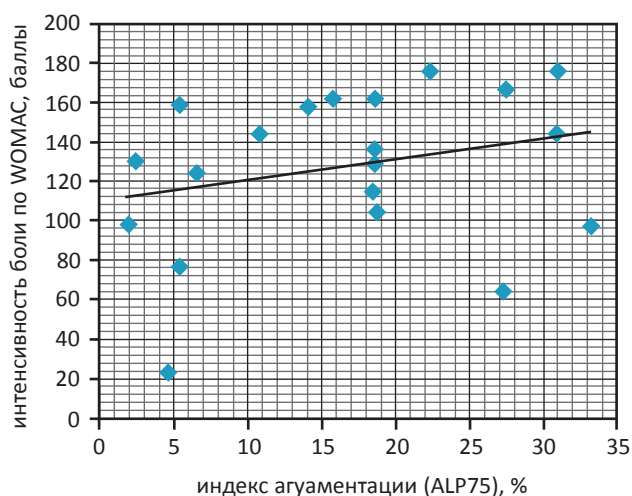


Рис. 9. Сравнение индексов стресса и аугментации в группах за время исследования



Рис. 10. Корреляция индекса аугментации (инструментальный показатель эндотелиальной дисфункции) и интенсивности боли (баллы по WOMAC), $r = 0,3$, $p < 0,05$.

Примечание. ALP75 — индекс аугментации в пересчете на пульс в 75 ударов сердца в минуту



- активация синтеза универсальных информационных молекул (цитокинов) поврежденными клетками;
- инфильтрация поврежденной ткани макрофагами и дополнительный синтез цитокинов последними (инфильтрация макрофагами инициируется цитокином ИЛ-8);
- активация глиальных клеток;
- перманентная реактивация синтеза медиаторов боли (например, брадикинина) и воспаления.

Расширение знаний о патогенезе болевых ощущений меняет и наш взгляд на выбор лекарственных препаратов для лечения боли.

НПВП остаются самыми «рейтинговыми» в клинических рекомендациях и протоколах ведения пациентов с болью во всех странах, а сама группа препаратов — самой назначаемой в клинической практике.

Учитывая кратковременность использования лекарственных препаратов для терапии острых болей, а также необходимость скорости и адекватности обезболивания, предпочтение следует отдавать лекарственным препаратам с высокой обезболивающей активностью.

Еще одним аргументом в пользу необходимости быстрого и адекватного купирования боли является общий нейрогуморальный ответ на болевые ощущения (включая симпатoadреналовые влияния на сердечно-сосудистую систему, усугубление гипоксии, задержку жидкости и т. д.), который в свою очередь провоцирует дестабилизацию хронической соматической патологии. Именно сокращение времени активации нейрогуморального ответа позволит снизить риск возникновения осложнений и дестабилизации соматических заболеваний.

Современное требование к эффективности НПВП — наличие ЦОГ-независимых компонентов фармакологической активности в отношении болевых ощущений.

Как видно из представленных выше фактов, наиболее актуальным ЦОГ-независимым механизмом действия НПВП может быть ингибирующее или инактивирующее действие на синтез медиаторов воспаления, деструкции ткани и на инфильтрацию ткани макрофагами.

Более безопасными считаются НПВП со сбалансированным ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2, коротким периодом полувыведения, быстрым всасыванием и элиминацией. Одним из таких препаратов является кетопрофен.

До 99% кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Препарат легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется в тканях и органах. Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость и соединительную ткань. Хотя его концентрация в синовиальной жидкости несколько ниже, чем в плазме, она более стабильна (сохраняется до 30 часов).

Кетопрофен в основном метаболизируется в печени, где подвергается глюкуронизации с образованием сложных эфиров с глюкуроновой кислотой.

Период полувыведения составляет 6,5 часов. Метаболиты выводятся в основном с мочой (до 76% в течение 24 часов). С калом выводится менее 1%. Препарат практически не кумулируется в организме.

Он наиболее перспективен и с точки зрения ЦОГ-независимых механизмов действия, в особенности лизиновая соль кетопрофена (ЛСК), обладающая доказанными эффектами подавления синтеза медиаторов боли, воспаления и деструкции.

Лизиновая соль кетопрофена (Артрозил) ингибирует брадикинин, один из активных альгогенов, стабилизирует лизосомальные мембраны против осмотического давления, предупреждает выделение лизосомальных ферментов, принимающих участие в деструкции тканей.

К тому же доказано, что ЛСК ингибирует синтез ИЛ-8, уменьшая хемотаксис нейтрофилов, что, соответственно, ведет к уменьшению общей патологической реакции «воспаление — боль».

Ингибирующая активность кетопрофена в отношении целого ряда цитокинов также продемонстрирована в ряде исследований. Следует особо подчеркнуть, что жирорастворимость молекулы ЛСК делает ее способной проникать через гематоэнцефалический барьер, и это позволяет рассчитывать на центральный механизм действия ЛСК. Действительно, в ряде исследований показана способность ЛСК снижать синтез простагландина E_2 в структурах мозга, препятствуя появлению болевых центров. Крысам с артритом на фоне анестезии в желудочки мозга вводили кетопрофен и оценивали его влияние на таламические нейроны. Отмечено быстрое ингибирование ноцицептивной активности на периферии, что позволило авторам говорить о центральном механизме действия.

Показано, что кетопрофен оказывает как периферическое, так и центральное обезболивающее действие посредством подавления биосинтеза простагландинов в ЦНС, ингибируя циклооксигеназу и NO-синтазу в тканях мозга [7]. Препарат быстро распределяется в ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер в течение 15 минут благодаря своей липофильности [5].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сравнивали анальгетические свойства кетопрофена и парацетамола, назначаемых перорально, по косвенному признаку — снижению потребности пациентов в опиатных анальгетиках [4]. Пациентов (60 человек), перенесших ортопедические операции на крупных суставах, распределили в три группы: кетопрофена, парацетамола и перорального плацебо. Препараты

назначали сразу после операции. При этом каждый пациент получил управляемый инъектор с возможностью самостоятельно вводить фентанил в зависимости от выраженности боли (максимум 0,3 мг/ч). Период наблюдения составил 20 часов. За это время пациенты из группы кетопрофена ввели себе на 22% меньше фентанила по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) и на 28% меньше, чем в группе парацетамола ($p < 0,05$).

Литература

1. Зборовская И. А., Заводовский Б. В., Зборовский А. Б. Возможности применения калиевой соли диклофенака для лечения болевого синдрома в ревматологии // Фарматека. 2008. № 6. С. 41–45.
2. Andreeva K., Soliman M. M., Cooper N. G. Regulatory networks in retinal ischemia-reperfusion injury // BMC Genet. 2015. Vol. 16. N 43. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2156/16/43> (дата обращения — 21.08.2015).
3. Boileau C., Martel-Pelletier J., Caron J., Msika P. et al. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13 // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. N 2. URL: <http://www.arthritis-research.com/content/11/2/R41> (дата обращения — 21.08.2015).

Заключение

В данной работе мы продолжили создание лекарственного формуляра коморбидного больного с остеоартрозом. В качестве рекомендуемых препаратов для включения в формуляр предлагаются Пиаскледин 300 и Артрозилен.

Наши новые публикации, несомненно, расширят указанный список, что обеспечит более эффективное лечение пациентов с коморбидной патологией.

4. Karvonen S., Salomäki T., Olkkola K. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery // Methods. Find Exp. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 30. N 9. P. 703–706.
5. Kokki H., Karvinen M., Jekunen A. Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children // Paediatr. Anaesth. 2002. Vol. 12. N 4 P. 313–316.
6. McAlindon T. E., Bannuru R. R., Sullivan M. C., Arden N. K. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22. N 3. P. 363–388.
7. Ossipov M. H., Jerussi T. P., Ren K., Sun H. et al. Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and (S)-ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of (R)-ketoprofen against tactile allodynia // Pain. 2000. Vol. 87. N 2. P. 193–199. ■