

Литература

1. Mafi J, McCarthy E, Davis R, Landon B. Worsening Trends in the Management and Treatment of Back Pain. *JAMA Intern Med* 2013; 2. doi:10.1001/jamainternmed.2013.8992.
2. Carnes D, Homer K, Underwood M et al. Pain management for chronic musculoskeletal conditions: the development of an evidence-based and theory-informed pain self-management course. *BMJ Open* 2013; 3: e003534. doi:10.1136/bmjopen-2013-003534.
3. Kennedy A, Reeves D, Bower P. The effectiveness and cost effectiveness of a national lay-led self care support programme for patients with long-term conditions: a pragmatic randomised controlled trial. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 254–61.
4. Garcia-Rodriguez L, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 570–6.
5. Schaffer D, Florin T, Eagle C et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *MJA* 2006; 185 (9): 501–6.
6. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010.
7. Карамеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия. *Научно-практическая ревматология*. 2003; 4: 87–91.
8. McGettigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLoS Med* 2013; 10 (2): e1001388. doi:10.1371/journal.pmed.1001388.
9. Fosbol E, Folke F, Jacobsen S et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3 (4): 395–405.
10. Kobli P, Steg P, Cannon C. NSAID Use and Association with Cardiovascular Outcomes in Outpatients with Stable Atherothrombotic Disease. *Am J Med* 2014; 127 (1): 53–60.
11. Bavy A, Kbalig A, Gong Y, Handberg E. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2011; 124 (7): 614–20.
12. Grosser T, Fries S, FitzGerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4–15.
13. Brattvall M, Turan I, Jakobsson J. Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004–2008 – a retrospective patient record review. *J Pain Res* 2010; 3: 131–5.
14. Batysheva TT, Otcheskaya OV, Kamchatnov PR et al. Efficacy of the Combination of Artrosan and Combipen in Patients with Acute Lower Spinal Pain. *Neurosci and Behavioral Physiology* 2013; 43 (2): 240–3.
15. Scott N, Moga C, Harstall C. Managing low back pain in the primary care setting: The know-do gap. *Pain Res Manage* 2010; 15 (6): 392–400.
16. Smeets L, Moore R, Edwards J et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004; 5: 10–6.
17. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Трубецкая Е.А. Пациент с болью в спине: возможности терапии. *Нервно-мышечные болезни*. 2013; 2: 20–7.
18. Spofford C, Asbmawi H, Subieta A et al. Ketoprofen produces modality-specific inhibition of pain behaviors in rats after plantar incision. *Anesth Analg* 2009; 109 (6): 1992–9.
19. Mason L, Moore R, Edwards J et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004; 5: 10–6.
20. Montastier P. Etude de la cinétique de diffusion in vitro de quatre AINS destinés à la voie percutanée. *Médecine du sport* 1994; 68 (1): 40–4.
21. Mazieres B. Topical ketoprofen patch. *Drugs R D* 2005; 6: 337–44.
22. Gürol Z, Hekimo lu S, Demirdamar R, Sumnu M. Percutaneous absorption of ketoprofen. I. In vitro release and percutaneous absorption of ketoprofen from different ointment bases. *Pharm Acta Helv* 1996; 71 (3): 205–12.

Перспективы использования оксид азота-ассоциированного нестероидного противовоспалительного препарата – амтолметин гуацила

И.Г.Пахомова¹; Б.С.Апэрече²

¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург;

²ГБУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе

Группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) остается одним из важных и незаменимых компонентов комплексного лечения во многих областях медицины: начиная от классической ревматологической практики с экспансией в такие области, как неврология, кардиология, гинекология и даже онкология. Широкому распространению приема НПВП в значительной мере способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве индустриально развитых стран мира. Хорошо известно, что с возрастом увеличиваются не только распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и патология опорно-двигательного аппарата. В этой связи важно подчеркнуть, что в популяции именно больные с хронической патологией суставов и позвоночника составляют основной круг потребителей НПВП.

Исторический ракурс

НПВП (разумеется, не в современной форме таблеток, капсул или саше, а в виде вытяжек или отваров из растений) известны не одно тысячелетие. Первые упоминания об использовании салицилатсодержащих растений (отвар из сушеных листьев мирта) для купирования болей в костях и мышцах встречаются в египетских папирусах, возраст которых составляет около 3500 лет. В другом древнейшем центре цивилизации шумеров Месопотамии для облегчения болевого синдрома при патологии опорно-двигательного аппарата использовали вытяжки из коры и листьев ивы [1]. Однако официально история НПВП начинается с 1874 г., когда в Германии Г.Кольбе нашел способ синтезировать салициловую кислоту. С конца XIX в. НПВП стали широко использоваться в клинической практике, включая не только острую ревматическую лихорадку,

но и большинство патологических состояний, сопровождающихся болями и повышением температуры тела [2]. В российской аптечной сети того времени помимо салициловой кислоты и ее натриевой соли имелись салициламид, антипирин (производное пиразолона), салипирин (комплексный препарат салицилата и антипирина).

Нельзя не отметить тот факт, что начало клинического изучения эффективности нового препарата совпало и с первыми упоминаниями о его неблагоприятном влиянии на органы пищеварительного тракта в виде гастродуоденальных побочных эффектов, включающих гастралгии и диспептические явления, а также развитие желудочных кровотечений. Их появление связывалось в большей степени с местным раздражающим эффектом салицилатов, для уменьшения которого первые НПВП использовались в виде облаток и капсул, а чуть позднее (в 1898 г.) была разработана методика промышленного синтеза ацетилсалициловой кислоты (АСК). При этом для улучшения переносимости салицилатов еще в 1930-е годы рекомендовалось добавлять к терапии гидрокарбонат натрия [3].

Вместе с тем поиск путей снижения частоты неблагоприятных эффектов салицилатов, а также повышения их эффективности и удобства для применения привел к разработке новых лекарственных препаратов: в 1950 г. были открыты «неаспириновые» неселективные НПВП, такие как индометацин, чуть позже – ибупрофен, диклофенак. Однако частота использования АСК превзошла все ожидания. При этом даже в начале 1990-х годов АСК считалась препаратом 1-й линии для проведения обезболивающей и противовоспалительной терапии при суставной патологии, причем рекомендуемая начальная доза составляла 3–4 г/сут, достигая своего максимума при острой ревматической лихорадке до 12 г. Вместе с тем именно чрезвычайно широкое повсеместное использование «удобной и надежной» АСК, а также ряд некоторых других препаратов данной лекарственной группы породили проблему НПВП-гастропатии в ее нынешнем популяционном масштабе, которая в начале 1990-х годов расценивалась некоторыми исследователями как настоящая эпидемия.

Начало серьезного повсеместного изучения НПВП-ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) пришлось на 1970–80-е годы, когда организаторы здравоохранения отметили угрожающее увеличение популяционной частоты опасных гастродуоденальных осложнений, что четко совпадало с ростом продаж НПВП. Было отмечено, что больные с ревматическими заболеваниями, получавшие НПВП, гибнут от желудочно-кишечных кровотечений и перфорации язв в 2 раза чаще, чем люди, не принимавшие эти лекарства, и в первую очередь ввиду зачастую бессимптомного течения НПВП-ассоциированных повреждений, манифестирующих сразу кровотечением. Например, в 1997 г. в США от НПВП-индуцированных гастропатий погибли 16 500 больных (данные Национального центра статистики здоровья, 1998), что превышало число погибших от таких социально значимых заболеваний, как астма и лимфогранулематоз, а затраты на лечение этой патологии достигали миллиардов долларов [4]. Российская статистика на рубеже тысячелетия была также неутешительна: 34,9% лиц госпитализировались с острым желудочно-кишечным кровотечением, а показатель смертности от НПВП-ассоциированных осложнений приближался к 10% [5].

Поворотным моментом в изучении НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ стало открытие еще в 1971 г. J.Vane основного механизма действия этих препаратов: блокады циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и ЦОГ-2 [6]. При этом анальгетический и противовоспалительный эффекты обеспечиваются блокадой индуцированной

изоформы ЦОГ-2, уровень которой существенно увеличивается при повреждении тканей или воспалении. Негативное же влияние НПВП на ЖКТ определяется их неселективностью в отношении ЦОГ-2, т.е. способностью подавлять конститутивную (физиологическую) ЦОГ-1, столь важного фермента для поддержания защитного потенциала слизистой оболочки.

Данные обстоятельства послужили толчком в создании и внедрении в медицинскую практику НПВП нового поколения: вначале – препаратов с преимущественным влиянием на ЦОГ-2 (оксикамы, сульфонамиды, производные индолуксусной кислоты), а чуть позже – нового класса НПВП, обладающих способностью селективно ингибировать ЦОГ-2 (коксибы), которые были синтезированы в 1992 г. и одобрены к использованию в 1998 г. Применение последних должно было сделать лечение НПВП более безопасным. Несмотря на то что ЦОГ-2-селективные препараты в общем снижают риск язвообразования по сравнению с неселективными, при наличии двух и более факторов риска развития повреждений слизистой гастродуоденальной зоны уровень повреждений практически сопоставим с неселективными НПВП. Кроме того, по данным британских исследователей, у 9407 пациентов с язвами желудка, принимающих НПВП, сохранялся достаточно высокий риск развития кровотечений независимо от селективности применяемого НПВП [7]. Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о том, что гастротоксические эффекты могут вызывать практически все НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Кроме того, появившиеся сообщения о нежелательных побочных эффектах селективных ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему привели к ограниченному применению данного класса НПВП.

Снижение рисков НПВП-осложнений

Нельзя не отметить и тот факт, что за последние годы благодаря более частому применению наименее ulcerогенных НПВП, а также использованию гастропротекторов, отчетливо прослеживается тенденция к снижению риска развития НПВП-индуцированных осложнений ЖКТ. Так, согласно проведенному анализу A.Lanas и соавт., с 1996 по 2005 г. частота серьезных осложнений снизилась почти в 2 раза – с 87 до 47 на 100 тыс. жителей [8]. Данные, полученные итальянскими учеными, также демонстрируют снижение частоты развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ. Исследуемая группа включала 588 827 пациентов, которым было сделано 3 623 341 назначение разных НПВП в период между 2001 и 2008 г. Согласно полученным результатам, коэффициент частоты госпитализаций по причине «гастроинтестинальных катастроф» за указанный период времени уменьшился приблизительно на 50% [9].

Вместе с тем клинические исследования и опыт реальной клинической практики со всей очевидностью показывают, что проблема НПВП-ассоциированных ЖКТ-осложнений еще далека от своего решения. Данное обстоятельство обуславливает активный научный поиск по созданию новых лекарственных веществ, способных минимизировать риск развития НПВП-индуцированных осложнений ЖКТ с учетом факторов и механизмов негативного воздействия препаратов на слизистую оболочку.

Общезвестно, что помимо ингибирования ЦОГ-1 немаловажными факторами негативного воздействия НПВП являются: уменьшение агрегации тромбоцитов, микроциркуляторные нарушения, блокада ферментных систем митохондрий клеток слизистой оболочки, **блокада NO-синтазы**, усиление клеточного апоптоза, нарушение репаративных процессов вследствие

блокады ЦОГ-2 и др. Кроме того, блокада ЦОГ вызывает повышение уровня предшественников простагландинов, которые являются субстратом для 5-липоксигеназы. Данный фермент катализирует образование лейкотриенов – потенциальных медиаторов воспаления. Лейкотриены вызывают активацию лейкоцитов, способствуют их проникновению через сосудистый эндотелий и стимулируют синтез провоспалительных цитокинов. На фоне приема НПВП отмечается ухудшение капиллярного кровотока в подслизистом слое стенки желудка, что, по всей видимости, связано с нарушением тканевой регуляции кровотока не только из-за уменьшения концентрации простагландинов, но и вследствие **блокады NO-синтетазы**, что потенцирует повреждение слизистой оболочки желудка. Имеются данные, что снижение кровотока в слизистой оболочке желудка на фоне приема НПВП коррелирует с выраженностью ее повреждения [10].

В настоящее время благодаря успехам современной науки синтезируется много высокоэффективных лекарственных средств, обладающих минимальным количеством нежелательных эффектов. В качестве примера подобных лекарственных препаратов можно назвать «оксид азота-ассоциированные НПВП (NO-НПВП)», представляющие собой новый класс соединений.

Физиологические эффекты NO хорошо изучены. Так, NO принимает участие в механизмах функционирования гладкомышечной клетки, вызывая вазодилатацию, что особенно актуально у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. При вдыхании NO расслабляются гладкие мышцы бронхов. Важную роль NO играет в поддержании мозгового кровотока. NO участвует в поддержании целостности сосудистой стенки, снижает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Немаловажное значение NO эндотелиального происхождения имеет и в регуляции гемостаза: подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов. Образование NO с участием индуцируемой NO-синтазы в макрофагах, лимфоцитах и нейтрофилах играет значимую роль в воспалении и иммунных реакциях, что, возможно, проявляется в бактерицидной, противовирусной и противоопухолевой активности макрофагов. В то же время NO тормозит пролиферацию лимфоцитов и ослабляет иммунный ответ на чужеродные антигены. Кроме того, индуцируемая NO-синтаза может играть роль в процессах апоптоза [11].

Известно, что NO является важным фактором защиты слизистой оболочки желудка наряду с простагландинами. К основным защитным эффектам относятся стимуляция секреции слизи, регуляция кровотока в слизистой оболочке и подавление адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Кроме того, немаловажное значение имеет обеспечение моторной функции ЖКТ, а также регуляции поступления желчи в кишечник, в частности, NO вызывает снижение моторики ЖКТ, расслабление сфинктера Одди и нижнего пищеводного сфинктера.

Нельзя не отметить и тот факт, что NO наряду с подавлением синтеза простагландинов играет важную роль и в нарушении микроциркуляции в слизистой оболочке кишечника, что может индуцировать на фоне приема НПВП и поражения тонкой кишки. И, несмотря на внедрение в практику метода капсульной энтероскопии, проблема НПВП-ассоциированных поражений тонкой кишки продолжает оставаться актуальной, особенно при использовании кишечнорастворимых форм препаратов.

Общезвестен и тот факт, что ЖКТ имеет обширную афферентную иннервацию. При этом чувствительные терминалы выполняют не только афферентную, но и местную эффекторную функцию. За последние годы накоплено много дополнительных доказательств в

поддержку местной эффекторной функции чувствительных нервных окончаний в регуляции кровотока, проницаемости сосудов, трофических и иммунных процессов, активности вегетативных ганглиев и гладких мышц ЖКТ [12]. Кроме того, иммуногистохимическими методами в составе первичных афферентов было обнаружено большое количество нейропептидов, которые транспортируются не только в центральном, но и в периферическом направлении (антидромно), а также способны накапливаться и храниться в везикулах в чувствительных нервных терминалах и локально выделяться экзоцитозом при стимуляции чувствительных терминалов разными химическими и физическими факторами [13]. Важным элементом в этих исследованиях оказался капсаицин – жгучий ингредиент острого красного перца, впервые примененный в экспериментальных исследованиях венгерским ученым N.Jancso более 55 лет назад. Важное значение в его действии на первичные афференты придается ванилиновой группе, представляющей по сути хорошо известный в кулинарии ванилин, не обладающий, как известно, жгучим действием. В 1997 г. капсаициновые (ванилоидные) рецепторы впервые были клонированы.

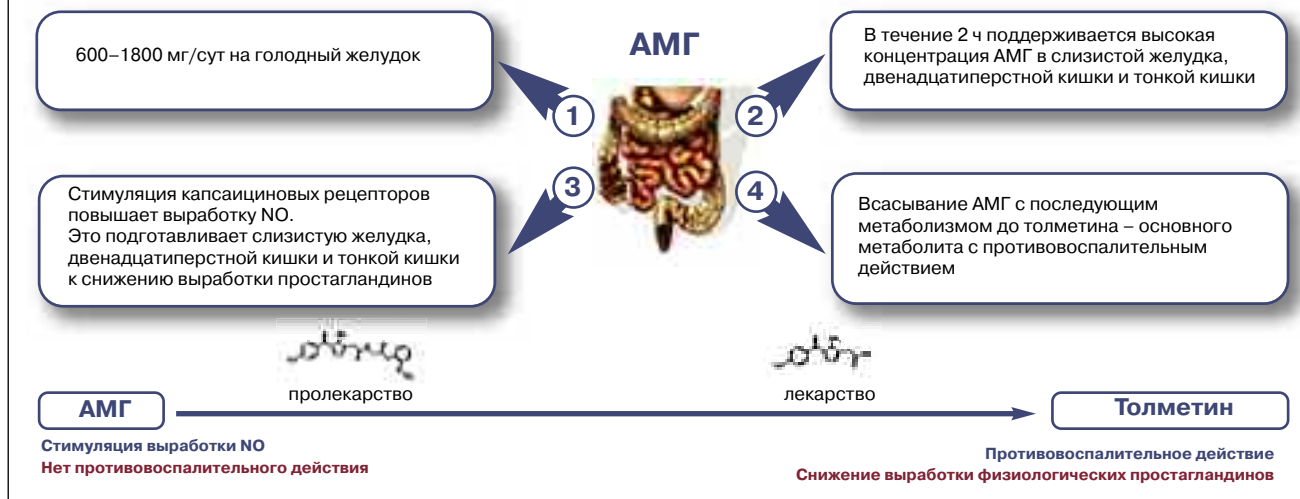
Следует особо подчеркнуть селективность действия капсаицина, который оказывает избирательное влияние на большинство чувствительных тонких немиелинизированных С-волокон и частично на тонкие миелинизированные ноцицептивные Aδ-волокна. При этом он не влияет на энтеральные и автономные нервы (хотя в высоких концентрациях может оказывать на них неспецифическое действие). Кроме того, ванилоидные (капсаициновые) рецепторы рассматриваются сейчас как интеграторы болевых и ион-водородных стимулов. При этом важно подчеркнуть, что действие капсаицина зависит от дозы и длительности экспозиции. Так, низкие дозы капсаицина активируют чувствительные терминалы, что приводит к релинзингу нейротрансмиттеров, часть из которых способна резко увеличивать локальный кровоток и оказывать трофическое действие. Данное обстоятельство объясняет, почему у некоторых пациентов, страдающих язвенной болезнью, нарушающих щадящую диету и употребляющих острый красный перец, отмечаются улучшение состояния и ускоренное заживление язв. Увеличение дозы и/или длительности экспозиции капсаицина сопровождается анальгезирующим эффектом.

Физиологические эффекты активации капсаициновых чувствительных нервных окончаний определяются релизингом нейропептидов, которые в них локализованы. Докладано, что постоянными компонентами данных волокон являются тахикинины и кальцитонин – ген родственного пептида. Последний – один из самых мощных вазодилаторов, оказывает прямое действие на гладкие мышцы сосудов (хотя имеются данные о реализации его эффекта через релизинг NO в ряде крупных органных артериальных сосудов) [14]. Субстанция P расслабляет сосуды через эндотелийзависимый релизинг NO, увеличивая проницаемость сосудов (главным образом посткапиллярных венул), что лежит в основе как гидратации, так и иммунзащиты тканей (через экстравазацию лимфоцитов). Именно релизингом вазодилаторных нейропептидов и увеличением кровоснабжения тканей можно объяснить защиту слизистой ЖКТ от повреждающих факторов при применении капсаицина, что доказано экспериментально.

Амтолметин гуацил

Описанные эффекты NO и механизм действия капсаициновых (ванилоидных) рецепторов легли в основу создания нового НПВП – амтолметин гуацила (АМГ). Данный препарат получен с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате вос-

Механизм гастропротекторного действия АМГ.



становления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом. Согласно результатам экспериментальных исследований, АМГ ингибирует биосинтез простагландинов, но одновременно с этим оказывает прямое защитное воздействие на стенку желудка за счет стимуляции высвобождения желудочно-кишечных пептидов, в том числе кальцитонин-генсвязанного пептида, а также стимуляции рецепторов капсаицина (ванилоидные рецепторы), что приводит к увеличению продукции NO, защищающего стенку желудка от разрушения [15]. Активация рецепторов капсаицина происходит при прямом контакте молекул этого лекарственного вещества со слизистой оболочкой желудка, и максимальное проявление данного эффекта наблюдается при приеме пищи натощак.

Согласно результатам экспериментальных исследований на крысах АМГ в отличие от неселективных НПВП не вызывает геморрагических или некротических повреждений даже при внутрижелудочном введении в дозах, в 6 раз превышающих дозы, необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления [16]. В другом исследовании было продемонстрировано, что АМГ снижает секрецию кислоты желудочного сока и уменьшает поражения желудка, вызванные индометацином, у крыс [15]. Кроме того, АМГ значительно повышал активность NO-синтазы и ее образование в ЖКТ, в то время как его метаболиты (толметин, MED5 и гваякол) не обладали такой активностью [17]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффекты АМГ сравнимы с таковыми для неселективных НПВП.

Данные метаанализа [18] указывают на то, что при приеме АМГ наблюдается значительно меньше нежелательных явлений со стороны желудка по сравнению с традиционными НПВП (7,2 и 28,3% соответственно). Частота и степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка по результатам эндоскопии была меньшей при приеме АМГ по сравнению с другими НПВП, отношение шансов составляет 0,3 (95% доверительный интервал – ДИ 0,1–0,7) для тяжелого поражения и 0,1 (95% ДИ 0,1–0,4) для среднего и тяжелого поражения соответственно. В дополнение можно отметить, что для АМГ были продемонстрированы гастропротективные свойства в отношении повреждающего действия не только НПВП, но и этанола.

Интересными представляются результаты 24-недельного рандомизированного клинического многоцентрового исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности для ЖКТ АМГ по сравнению с целекоксибом у пациентов с ревматоид-

ным артритом [19]. Были включены 235 пациентов, из них 180 пациентов (85 в группе приема АМГ и 95 в группе приема целекоксиба) завершили исследование. Каждый пациент принимал ежедневно 2 раза в сутки АМГ в дозе 600 мг или целекоксиб в дозе 200 мг. Была продемонстрирована эквивалентность АМГ и целекоксиба со сравнимой терапевтической эффективностью и безопасностью для ЖКТ.

Учитывая кардиоваскулярный риск применения селективных ингибиторов ЦОГ-2, авторы в данном исследовании оценивали и возможные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне терапии АМГ и целебрексом. Согласно результатам электрокардиографии, статистически значимых различий не наблюдалось ни при межгрупповом сравнении (точный тест Фишера на исходном уровне; $p=0,6004$ и при последнем обследовании; точный тест Фишера; $p=1,0000$), ни при внутригрупповом сравнении (тест МакНемар: $p=0,5637$ АМГ и $p=0,797$ для группы приема целекоксиба).

На российском фармацевтическом рынке АМГ (**Найзилат**) появился относительно недавно. Особенно важно подчеркнуть, что для реализации защитного потенциала Найзилата препарат необходимо **принимать на голодный желудок**, что обусловлено его механизмом действия (см. рисунок).

После приема АМГ внутрь в слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки в течение первых 2 ч поддерживается высокая концентрация АМГ, что способствует стимуляции капсаициновых рецепторов, повышает выработку NO и подготавливает слизистую оболочку к возможному повреждению по причине снижения выработки простагландинов. В дальнейшем происходит всасывание АМГ с последующим метаболизмом до толметина – основного метаболита с противовоспалительным и обезболивающим действием.

Таким образом, АМГ (**Найзилат**) является достаточно перспективным лекарственным препаратом, обладая не только сопоставимыми с традиционными НПВП противовоспалительными, анальгетическими и антипиретическими эффектами, но и хорошим профилем безопасности для ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, что особенно актуально у полиморбидных пациентов.

Литература

1. Brune K. The early history of non-opioid analgesics. *Acute Pain* 1997; 1: 33–40.
2. Hebbes C, Lambert D. Non-opioid analgesics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2011; 12 (Issue 2): 69–72.
3. Schrör K. 100 years of successful drug discovery. The history of aspirin. *Pharm Unserer Zeit* 2009; 38 (4): 306–13.

4. Singh G. Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105: 31–8.
5. Шостак НА, Рябкова АА, Савельев В.С. и др. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевт. арх.* 2003; 5: 70–4.
6. Vane J. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51 (4 Pt. 1): 573–86.
7. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005; 13 (4): 343–70.
8. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (7): 1633–41.
9. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (4): 365–75. Doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11
10. Taba A, Angerson W, Nakshabendi I. Gastric and duodenal mucosal blood flow in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: influence of age, smoking, ulceration and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 41–5.
11. Журавлева ИА, Мелентьев ИА, Виноградов НА. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии. *Клин. медицина.* 1997; 4 (75): 18–21.
12. Holzer P, Maggi CA. Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons. *Neuroscience* 1998; 86 (2): 389–98.
13. Золотарев ВА, Ноздрачев АД. Капсаицин-чувствительные афференты блуждающего нерва. *Рос. физиол. журн.* 2001; 2 (87): 182–204.
14. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Regulatory Peptide Lett* 1991; 43 (2): 143–201.
15. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM et al. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol* 2000; 387: 233–44.
16. Bertaccini G, Coruzzi G. Amtolmetin guacyl: a new antiinflammatory drug devoid of gastrolesive properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998; 358 (Suppl. 1): R366.
17. Pisano C, Grandi D, Morini G et al. Gastrosparing effect of new anti-inflammatory drugs amtolmetin guacyl in the rat involvement of nitric oxide. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 713–24.
18. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G et al. Metanalysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 89–6.
19. Jajic Z, Malaise M, Nekam K et al. Scarapignato Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Expert Rheumat* 2005; 23: 809–18.

Современные принципы лечения боли: 10 постулатов, или Как избежать ошибок

Р.Г.Есин

ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия Минздрава России

Боль является основной причиной обращения пациентов в систему первичной медицинской помощи. Острота проблемы со временем не только не снижается, но и приобретает все большую значимость ввиду старения населения, снижения двигательной активности, увеличения частоты травм скелета и нервной системы, роста частоты метаболических расстройств и накопления генетических аномалий [1–3]. К сожалению, несмотря на рост числа пациентов, ошибки в лечении боли не имеют тенденции к снижению [4].

В свете изложенного весьма и весьма остро встает вопрос: что можно сделать для снижения числа ошибок при оказании медицинской помощи пациентам, страдающим от боли? Где слабые звенья коммуникативной цепочки «врач–пациент»? Анализ медицинской документации, общение с коллегами в разных регионах Российской Федерации позволили выявить типичные ошибки врачебной тактики, устранение которых поможет качественно повысить медицинскую помощь и снизить число пациентов, не достигающих адекватного контроля боли. Постараемся уложить эту проблему в 10 пунктов.

1. Формулировка диагноза

Влияние мануальной медицины (некорректно именуемой в РФ вертеброневрологией), ее ареол таинственности, многовековая история, умноженная на интенсивно эксплуатируемый постулат «все болезни от позвоночника», привели к тому, что и врачи искренне поверили, что главным источником боли является позвоночник. Но это одна сторона проблемы, другая заключается в том, что в практику отечественной медицины очень эффективно, но неожиданно эффективно для его отцов-основателей, был внедрен термин «остеохондроз». Следует признать, что введение этого термина было искусным тактическим ходом, когда неврологи

(а именно они продвигали мануальную медицину в СССР) «вторглись» в группу заболеваний «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», весьма далеко отстоящих от раздела «Болезни нервной системы». Препятствием для «вторжения» являлись медицинские статистики, задача которых заключается в том, чтобы соблюдать принцип «врач лечит заболевание только в рамках своего кода, и ни шага в сторону». Можно оспорить целесообразность этого подхода, но суть не в этом, а в том, что неврологи, проявив чудеса политической изворотливости, добились разрешения лечить заболевание (т.е. остеохондроз), внятного определения которому в отечественной литературе до настоящего времени нет. Да, это была важная победа – неврологам разрешили лечить мышечно-скелетную боль. Но очень скоро вся страна поверила, что единственной проблемой, которую необходимо решать у пациентов с болью, является остеохондроз. Кроме того, в эту эпоху формулировка диагноза была перевернута: во главу угла начали ставить симптом (боль в зависимости от ее локализации – люмбалгия, цервикалгия и т.д.), дополняя ее разными синдромами и формами, и на последнем месте указывали причинный фактор, т.е. остеохондроз.

Это имело два весьма серьезные последствия: первое – симптом (люмбалгия, цервикалгия и т.п.) врачи стали воспринимать как нозологическую форму, дополняя ее архаичными на сегодняшний день уточнениями «мышечно-тоническая форма», «нейродистрофическая форма», что недопустимо. Второе – определяя причинным фактором остеохондроз, который трактовался как дегенеративно-дистрофическое заболевание (совершенно не дифференцируемое от нормального старения), вертеброневрологи открывали путь для полипрагмазии, так как препаратов с мифической «трофической» направленностью можно насчитать не один десяток.

Наконец, третье – врачам очень быстро понравилось это диагностическое клише, так как дальнейший диаг-