

7. Hempel S., Newberry S. J., Maher A. R., et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2012. – Vol. 307. – P. 1959–1969.
8. Pattani R., Palda V. A., Hwang S. W., et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis // Open Med. – 2013. – Vol. 7. – P. e56–e67.
9. Allen S. J., Wareham K., Wang D., et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // Lancet. – 2013. – Vol. 382. – P. 1249–1257.
10. Goldenberg J. Z., Ma S. S., Saxton J. D., et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children // Cochrane Database Syst Rev. – 2013, May 31. – Vol. 5.
11. Petuely F. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen (Bifidusfactor) // Z. Kinderheilkd. – 1957. – Bd. 79. – P. 174–177.
12. Bouhnik Y., Attar A., Joly F. A., et al. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans // Eur. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 58 (3). – P. 462–466.
13. Tuohy K. M., Ziemer C. J., Klinder A., et al. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota // Microbial Ecology in Health and Disease. – 2002. – Vol. 14. – P. 165–173.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПРИ ИБС: ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ENOS И AGTR2, МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

А. Л. Хохлов, Н. О. Поздняков, А. Е. Мирошников, А. А. Хохлов, И. Н. Царева

**Ярославский государственный медицинский университет;
Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из лидирующих мест по развитию инвалидизации и причине смертности во всем мире. Российская федерация занимает лидирующее место в Европе по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Несмотря на значительное количество лекарств, безопасность и эффективность фармакотерапии до сих пор является актуальным и острым вопросом. С учетом того, что современные подходы к терапии ИБС преследуют две основные цели: устранение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий. В связи с этим требуется назначение нескольких лекарственных препаратов на длительный срок. Это, в свою очередь, требует постоянного контроля безопасности и эффективности терапии. В большинстве случаев фармакокинетические взаимодействия отмечаются на уровне изофермента цитохрома P450 или транспортных систем (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов и др.) по механизмам их

ингибирования и реже индукции. Сейчас становится ясно, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума.

Генетические особенности пациентов, связанные с изменениями фармакологического ответа, определяются при помощи фармакогенетического тестирования, которое является одним из прикладных инструментов персонализированной медицины и наиболее перспективным для клинической практики [2]. В клинической практике фармакогенетическое тестирование широко применяется для повышения эффективности и безопасности терапии варфарином (ген CYP2C9), статинами (ген SLCO1B1), липофильными бета-блокаторами (ген CYP2D6). Известно, что 50 % нежелательных побочных реакций, связанных с приемом статинов, широко применяемых в лечении ИБС препаратов, обусловлены нежелательным межлекарственным взаимодействием на уровне цитохрома P450.

С другой стороны, известно, что в основе ИБС в большинстве случаев лежит атеросклероз, в развитии которого большую роль играет эндотелий [3, 4]. Согласно современным представлениям в атерогенезе основополагающим этапом является эндотелиальная дисфункция [5–7], к ее развитию могут приводить структурные полиморфизмы эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2), продукты кодирования которых являются одними из основных регуляторов тонуса сосудистой стенки.

Таким образом, изучение межлекарственных взаимодействий со статинами, а также изучение полиморфизмов 894G>T гена eNOS и 1675 G>A гена AGTR2 у пациентов с ИБС является перспективным для получения данных о генетических предикторах заболеваний сосудов сердца и особенностях фармакотерапии.

Цель исследования. Оценить влияние полиморфизмов 894G>T гена eNOS и 1675 G>A гена AGTR2 у пациентов с ИБС в разных формах стенокардии и инфаркта миокарда на возраст дебюта АГ, как фактора риска развития ИБС, а также разработать подходы к эффективности и безопасности терапии с учетом генетического полиморфизма и межлекарственного взаимодействия; проанализировать частоту и структуру потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пациентов с дислипидемиями, принимающих статины в амбулаторных

условиях и условиях стационара для разработки алгоритма принятия решений по оптимизации фармакотерапии.

Материалы и методы. В генетическом тестировании генов eNOS и AGTR2 исследовании приняли участие 187 пациентов, из стационаров больниц Ярославля, обоего пола страдающих ИБС: нестабильной или стабильной формой стенокардии либо инфарктом миокарда. Возраст составил от 36 до 86 лет ($62,2 \pm 11,2$).

В группу сравнения вошло 45 человек обоего пола, средний возраст составил $60,3 \pm 8,4$. Возрастно-половая характеристика пациентов представлена в табл. 1, а возрастные характеристики пациентов, в зависимости от заболевания – в табл. 2.

Определение полиморфизмов генов производилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на анализаторе нуклеиновых кислот IQ 5 Bio-Rad в генетической лаборатории НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД».

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Расчет достоверности различий распространенности аллелей рассчитывали с помощью хи-квадрата, возраста дебюта ИБС – с помощью критерия Стьюдента. Оценку межлекарственных взаимодействий проводили с помощью онлайн сервиса по оценке межлекарственных взаимодействий Drug Interaction Checker Интернет-ресурса www.drugs.com

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика пациентов

Возраст, лет	Общая группа, n = 232	Группа с ИМ, n = 98	Группа с ИС, n = 46	Группа со стабильной стенокардией, n = 43	Группа сравнения, n = 45
Общий	$61,7 \pm 10,7$	$60,6 \pm 11,4$	$59,1 \pm 9,9$	$69,1 \pm 8,9$	$60,3 \pm 8,4$
Средний возраст женщин	$66,4 \pm 9,3$	$66,9 \pm 11,7$	$61,6 \pm 7,2$	$69,2 \pm 8,1$	$65,6 \pm 7,2$
Число, % женщин в группе	99 (42,7 %)	29 (29,4 %)	18 (39,1 %)	32 (74,4 %)	20 (44,4 %)
Средний возраст мужчин	$58,4 \pm 10,5$	$57,9 \pm 10,3$	$57,5 \pm 11,3$	$69,1 \pm 11,7$	$55,9 \pm 6,8$
Число, % мужчин в группе	133 (57,3 %)	69 (69,6 %)	28 (60,1 %)	11 (25,6 %)	25 (55,6 %)

Таблица 2

Возрастные характеристики пациентов, участвующих в исследовании

Показатель	Инфаркт миокарда (ОИМ + ПИКС)	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия
Средний возраст включения пациентов в исследование	60,6 ± 11,4	69,1 ± 8,9	59,1 ± 9,9
Возраст начала ИБС	54,8 ± 10,2	58,6 ± 9,5	55,1 ± 9,1

В группе изучения межлекарственного взаимодействия были проанализированы истории болезни 200 пациентов 85 (42,5 %) мужчин, 115 (57,5 %) женщин (165 стационарных карт, 35 амбулаторных карт) на трех клинических базах (взрослая поликлиника ГАУЗ ЯО КБ № 2, НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль

ОАО «РЖД», ГАУЗ ЯО КБСМП им. Н. В. Соловьева, в кардиологическом, пульмонологическом отделениях) за 12 месячный период с марта 2012 г. по март 2013 г., которым был назначен статин (табл. 3), на предмет потенциально значимых межлекарственных взаимодействий.

Таблица 3

Структура назначения статинов

Структура назначения статинов			
Показатель	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин
Количество назначений, n	94	105	1
Суточная доза, мг	35,37 ± 5,32	19,9 ± 2,78	20

Средний возраст пациентов составил (66,9 ± 11,6) лет. В среднем пациентам назначалось (6,73 ± 1,93) ЛС одновременно, больше 5 и более назначено у 164 (82 %) пациентов,

10 и более препаратов назначено у 14 (7 %) пациентов. Структура патологии и лекарственных назначений указана в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Структура патологии

Показатель	Количество пациентов, n (%) (n = 200)
Артериальная гипертония	194 (97)
Хроническая сердечная недостаточность	127 (63,5)
Ишемическая болезнь сердца: стенокардия	123 (63,5)
Нарушение ритма (пароксизмальная и постоянная форма мерцательной аритмии)	48 (24)
Инфаркт миокарда	46 (23)
Сахарный диабет 1-го и 2-го типа	42 (21)
Острое нарушение мозгового кровообращения	16 (8)

Таблица 5

Структура лекарственных назначений

Показатель	Количество пациентов, n (%) (n = 200)
Статины	200 (100)
Диуретики	158 (79)
Ингибиторы АПФ	156 (78)
В-АБ	154 (77)
Аспирин	149 (72,5)
Блокаторы кальциевых каналов	70 (35)
Ноотропы	53 (26,5)
Антагонисты рецепторов ангиотензина	31 (15,5)
Сердечные гликозиды	31 (15,5)
Антиаритмические препараты	27 (13,5)
Антиагреганты	27 (13,5)
Антитромботические препараты	25 (12,5)
Нитраты и нитратоподобные средства	23 (11,5)
Антикоагулянты	20 (10)
Ингибиторы протонного насоса	16 (8)
НПВС	4 (2)

Все торговые названия лекарственных средств (ЛС) в листах назначений были переведены в международные непатентованные названия, все комбинированные ЛС были разделены согласно действующим веществам (например, престанс содержит два действующих вещества периндоприл и амлодипин). После чего каждый лист назначений был проверен с помощью онлайн сервис по оценке межлекарственных взаимодействий Drug Interaction Checker Интернет-ресурса www.drugs.com, созданного компанией Cerner Multum на основании рекомендаций FDA.

Анализировали потенциальные межлекарственные взаимодействия трех уровней – Major, Moderate, Minor. Major (опасные) – опасные межлекарственные взаимодействия, сочетания которых нужно избегать, так как риск при совместном применении превышает пользу ЛС. Moderate (значимые) – значимые межлекарственные взаимодействия, по возможности, их следует избегать, так как требуют усиленного мониторинга безопасно-

сти. Minor (малозначимые) – взаимодействия с минимальным клиническим значением, характеризуются минимальным риском развития НПР или неэффективности терапии.

Результаты и обсуждение. Полиморфизм гена eNOS представлен в большей степени гетерозиготными и нормальными гомозиготными вариантами, в то время как для гена AGTR2 характерно гомозиготное распределение аллелей во всех группах пациентов.

Частота встречаемости аллелей гена eNOS в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда составляет GG – 52,0 %, GT – 43,9 %, TT – 4,1 %, со стабильной стенокардией GG – 41,8 %, GT – 53,5 %, TT – 34,7 %, с нестабильной стенокардией GG – 60,1 %, GT – 36,9 %, TT – 2,0 %, в группе сравнения GG – 62,2 %, GT – 33,3 %, TT – 4,5 % (рис. 1).

Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 в подгруппе пациентов с острым инфарктом миокарда составляет GG – 36,7 %, GA – 20,4 %, AA – 42,6 %, со стабильной стенокардией GG – 34,9 %, GA – 30,2 %, AA – 34,9 %.

AA – 34,9 %, с нестабильной стенокардией в группе сравнения – GG – 53,5 %, GA – 22,2 %, AA – 24,5 % (рис. 2).
 GG – 34,9 %, GA – 28,2 %, AA – 36,9 %, AA – 24,5 % (рис. 2).

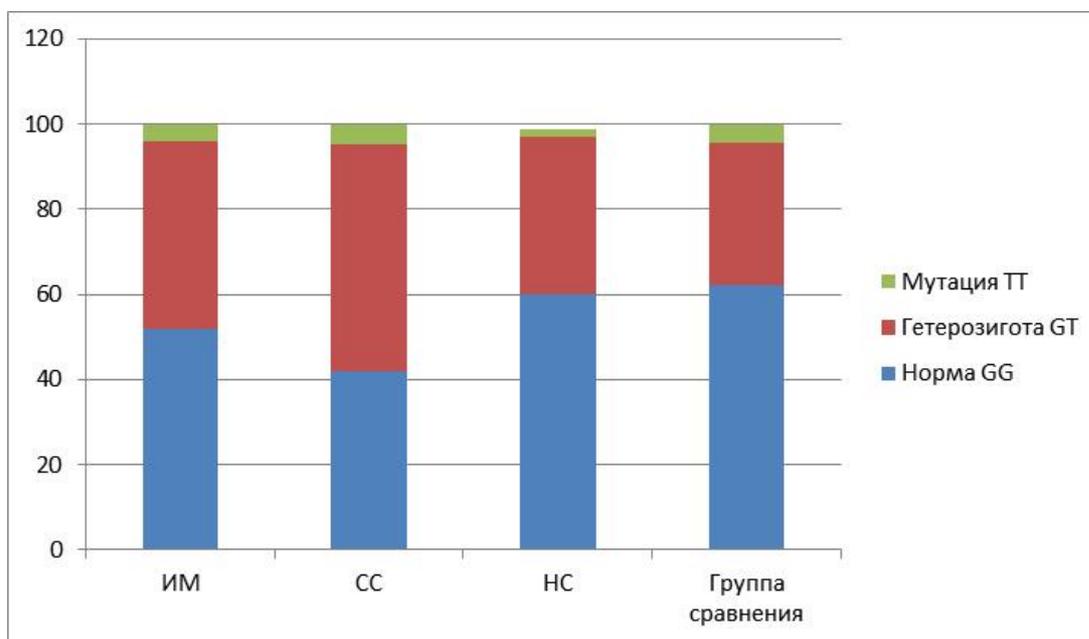


Рис. 1. Распространенность полиморфизмов гена eNOS

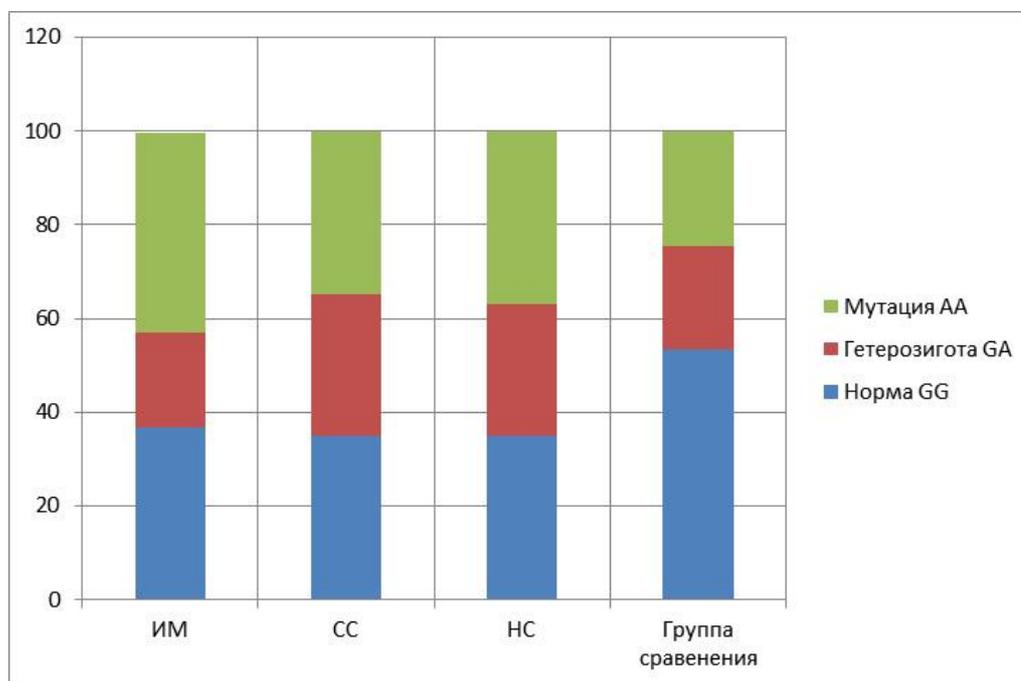


Рис. 2. Распространенность полиморфизмов гена AGTR2

Достоверное отличие частоты встречаемости полиморфизма гена AGTR2 выявлено по аллели AA между группами

пациентов со инфарктом миокарда и пациентов из группы сравнения ($p < 0,05$) (рис. 3).

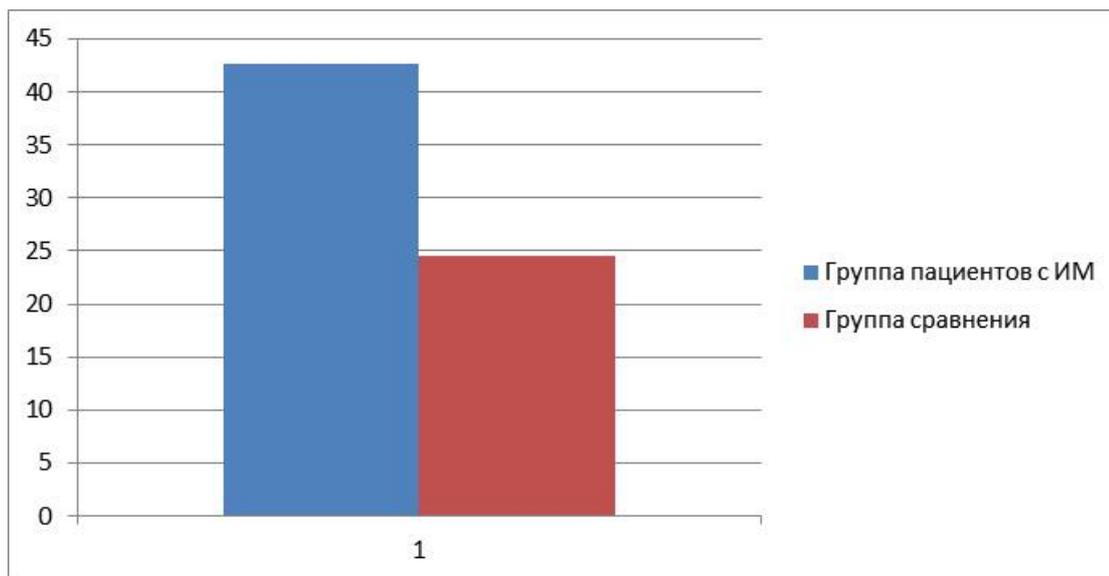


Рис. 3. Отличие частоты встречаемости полиморфного варианта AA гена AGTR2

Необходимо отметить, что острые формы ИБС: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в большей степени представлены полиморфными вариантами гена AGTR2, в отличие от форм стабильной стенокардии или группы сравнения.

Проведенный анализ наличия полиморфного варианта гена и возраста начала ИБС выявил, что носители полиморфного гетерозиготного варианта GA имеет самый поздний

дебют ишемической болезни сердца, в отличие от гомозиготных носителей GG и AA (табл. 6).

Возраст дебюта ИБС у носителей полиморфного варианта GA статистически достоверно отличается от возраста начала ишемической болезни сердца у носителей аллелей GG и AA.

Носители разных полиморфных вариантов гена eNOS также имеют различный возраст дебюта ИБС (табл. 7).

Таблица 6

Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена AGTR2

Полиморфный вариант гена AGTR2	Средний возраст включения пациента в исследование, лет	Возраст дебюта ИБС, лет
GG	60,0 ± 11,2	54,7 ± 10,1
GA	65,3 ± 10,7	59,2 ± 9,2*
AA	62,2 ± 10,8	54,6 ± 9,4

*p < 0,05.

Таблица 7

Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена eNOS

Полиморфный вариант гена eNOS	Средний возраст включения пациента в исследование, лет	Возраст дебюта ИБС, лет
GG	62,3 ± 10,9	56,4 ± 9,7
GT	62,3 ± 10,8	55,8 ± 9,6
TT	59,4 ± 10,8	47,0 ± 9,2*

*p < 0,05.

Возраст дебюта ИБС у носителей аллелей GG и GT достоверно отличается от носителей полиморфного варианта TT.

В лечении ИБС большая роль отводится к иАПФ, которые реализуют свой эффект за счет блокирования образования вазоактивного пептида ангиотензина II, осуществляющего регуляцию сосудистого тонуса путем взаимодействия с рецепторами ангиотензина, в том числе 2-го типа. Полиморфизм гена AGTR2, кодирующего рецептор 2-го типа,

может оказывать влияние на эффект от приема иАПФ и на дозировку препарата, необходимую для достижения эффекта.

В результате проведенного корреляционного анализа было обнаружено, что наличие полиморфного аллеля А гена AGTR2 ассоциировано (коэффициент корреляции 0,34 – умеренная корреляция) с более высокими дозировками иАПФ периндоприла для достижения целевых цифр АД (табл. 8).

Таблица 8

Корреляционная связь полиморфного вариант гена AGTR2 с дозировкой периндоприла

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	p
Полиморфный вариант гена AGTR2 / дозировка периндоприла	62	0,34	0,006135

Одним из основных факторов, значительно повышающих риск развития ИБС, является артериальная гипертензия. Более раннее ее начало может негативно влиять на течение ИБС, что приводит к более тяжелым формам.

Вследствие этого, представляет интерес изучение влияния полиморфных вариантов генов, ответственных за функционирование эндотелия, на наличие самого заболевания

и возраст начала проявления артериальной гипертензии у пациентов с ИБС.

В нашем исследовании выявлена корреляционная связь наличия артериальной гипертензии с носительством полиморфного аллеля А гена AGTR 2 (табл. 9).

Ген eNOS, также являющийся участником в регуляции функционирования эндотелия за счет регуляции синтеза оксида азота, имеет корреляционную связь с дебютом развития артериальной гипертензии (табл. 10).

Таблица 9

Корреляционная связь полиморфного вариант гена AGTR2 с развитием артериальной гипертензии

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	p
Полиморфный вариант гена AGTR2 / развитие артериальной гипертензии	232	0,14	0,037548

Таблица 10

Корреляционная связь полиморфного вариант гена eNOS с возрастом дебюта артериальной гипертензии

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	p
Полиморфный вариант гена eNOS / возраст дебюта артериальной гипертензии	216	- 0,271029	0,000054

Анализ назначений лекарственных выявил 160 опасных взаимодействия у 101 (50,5 %) пациента, из них 43 (26,9 %) опасных взаимодействия со статинами у 39 (19,5 %) пациентов. Значимых межлекарственных

взаимодействий было выявлено 925 у 193 (96,5 %) пациентов, из них с участием статинов 70 (7,6 %) у 63(31 %) пациентов. У 173 (86,5 %) пациентов были выявлены 360 мало-значимых взаимодействий, из них 18 (5 %)

с участием статинов были зафиксированы у 19 (9,5 %) пациентов. В общей сложности 1 285 межлекарственных взаимодействий,

из них 132 (10,3 %) с участием статинов. Структура межлекарственных взаимодействий представлена на рис. 4.

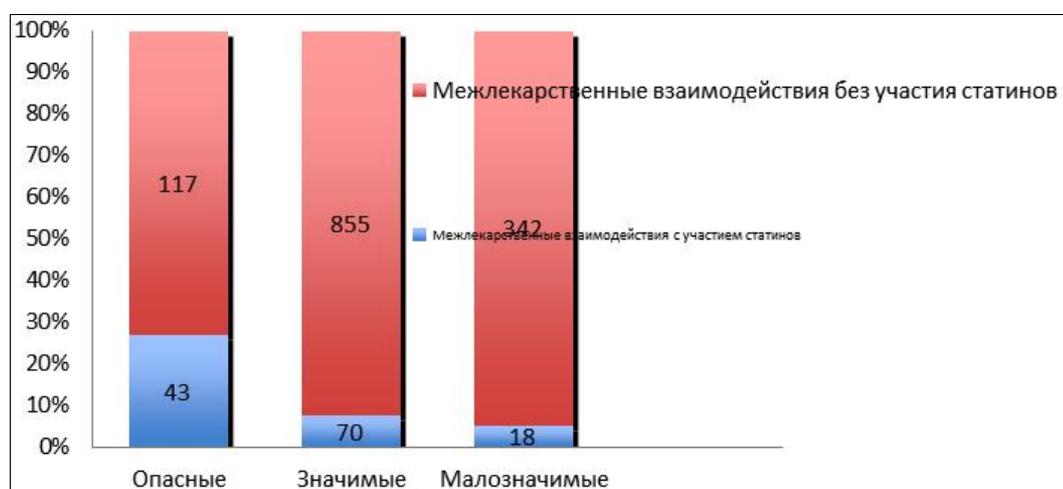


Рис. 4. Структура межлекарственных взаимодействий

В табл. 11 представлена частота встречаемости межлекарственных взаимодействий с участием статинов, по данным онлайн сервиса по оценке межлекарственных взаимодействий drugs.com. Было выявлено 14 различных вариантов взаимодействий.

Наиболее частым взаимодействием является амлодипин ↔ симвастатин.

Симвастатин как и амлодипин являются субстратами изофермента цитохрома P450 3A4 [8]. Что может приводить к повышению концентрации симвастатина, следовательно повышает риск развития НПП. Так, FDA рекомендует не назначать симвастатин в дозе свыше 20 мг при совместном приеме с амлодипином [9].

Таблица 11

Частота встречаемости определенных межлекарственных взаимодействий при участии статина, по данным онлайн сервиса по оценке межлекарственных взаимодействий drugs.com

Межлекарственное взаимодействие	Опасные, n (%) (n = 44)	Значимые, n (%) (n = 70)	Малозначимые, n (%) (n = 18)
Амлодипин ↔ симвастатин	35 (79,5)	–	–
Амиодарон ↔ симвастатин	8 (18,2)	–	–
Дилтиазем ↔ симвастатин	1 (2,3)	–	–
Омепразол ↔ аторвастатин	–	6 (8,6)	–
Омепразол ↔ симвастатин	–	6 (8,6)	–
Амиодарон ↔ аторвастатин	–	18 (25,7)	–
Дигоксин ↔ аторвастатин	–	12 (17,1)	–
Аторвастатин ↔ клопидогрель	–	22 (31,4)	–
Нифедипин ↔ аторвастатин	–	5 (7,1)	–
Верапамил ↔ аторвастатин	–	1 (1,5)	–
Варфарин ↔ симвастатин	–	–	6 (33,3)
Левотироксин ↔ симвастатин	–	–	1 (5,6)
Аторвастатин ↔ дабигатран	–	–	1 (5,6)
Варфарин ↔ аторвастатин	–	–	10 (55,5)

У 24 пациентов было выявлено наличие 2 и более межлекарственных взаимодействий с участием статинов, что значительно увеличивает риск развития НПР.

У 4 пациентов обнаружены сразу два опасных межлекарственных взаимодействия, это были амлодипин ↔ симвастатин и амиодарон ↔ симвастатин. У 1 пациента встретились одновременно 2 опасных межлекарственных взаимодействия и 1 значимое взаимодействие – омега-3 ↔ симвастатин.

Стоит обратить внимание на наличие сразу двух значимых взаимодействий у 9 пациентов (во всех случаях речь идет о взаимодействии аторвастатина с амиодароном, нифедипином, дигоксином, клопидогрелем, омега-3), в трех случаях из которых дополнительно присутствовало межлекарственное взаимодействие с минимальным клиническим значением.

У других 11 пациентов встречались различные комбинации опасных и значимых взаимодействий с минимальным клиническим значением.

Таким образом, в лекарственной терапии ИБС необходимо учитывать не только генетические особенности ферментирующих систем организма, но также и межлекарственное взаимодействие, которое становится актуальным при наличии коморбидной патологии. Наличие полиморфизмов генов, участвующих в функции эндотелия – eNOS и AGTR2, также ассоциируется с возрастом дебюта ИБС и дозировками иАПФ – периндоприла, необходимыми для достижения целевых цифр АД.

Подводя итог, можно сделать следующие выводы:

1. У носителей полиморфного гетерозиготного варианта GA гена AGTR2 дебют ишемической болезни сердца происходит на $(4,5 \pm 0,1)$ года позднее, чем у гомозиготных носителей GG и AA, а у носителей полиморфного варианта TT гена eNOS отмечается более ранний дебют ИБС на $(9,4 \pm 0,3)$ года, чем у носителей аллельных вариантов GG и GT.

2. Обнаружена ассоциация полиморфного аллеля A гена AGTR2 с необходимостью использования более высоких дозировок для достижения целевых цифр артериального давления и АПФ – периндоприла.

3. Результаты анализа фармакотерапии свидетельствуют о частом назначении потенциально опасных комбинаций ЛС с участием статинов (19,5 % проанализированных пациентов). Все зафиксированные потенциально опасные взаимодействия были с участием симвастатина, что значительно увеличивает риск развития НПР при применении данного препарата.

Практические рекомендации

1. Персонализированный подход к фармакотерапии ИБС должен осуществляться с учетом результатов генетического тестирования гена AGTR2 для подбора оптимальной дозировки иАПФ – периндоприла. У пациентов с гомозиготным аллельным вариантом AA гена AGTR2 дозировка периндоприла для достижения целевых цифр АД выше, чем у гетерозигот и гомозигот по полиморфному варианту GG.

2. С целью прогнозирования раннего в дебюта ИБС в возрасте от 35 до 55 (стабильная и нестабильная форма стенокардии, инфаркт миокарда) рекомендовано генетическое исследование для выявления аллельного варианта TT гена eNOS (вероятность 71,4 %).

3. Использование в клинической практике Интернет-ресурса Drug Interaction Checker www.drugs.com позволяет быстро и объективно оценить возможные межлекарственные взаимодействия с учетом их значимости.

Резюмируя выше обозначенные позиции, необходимо отметить, что вопросы безопасности лечения пациентов весьма многогранны. Для достижения наилучшего результата лечения с наименьшим количеством НПР требуется всесторонний подход: оценка фармакогенетических аспектов безопасности лечения, тщательная оценка врачебных назначений на предмет наличия потенциально значимых межлекарственных назначений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев Д. А., Кулес В. Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача // Consilium medicum. – 2013. – № 10. – С. 111–115.

2. Сычев Д. А., Казаков Р. Е., Отделенов В. А. и др. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских // РФК. – 2013. – № 5. – С. 525–531.
3. Михин В. П., Дюмина Н. В., Колтунова Т. Ю. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами // Поликлиника. – 2008. – № 5. – С. 52–55.
4. Veerasamy M., Bagnall A. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease: A State of the Art Review // *Cardiol. Rev.* – 2015. – Vol. 23 (3). – P. 119–129.
5. Rader D. L. Inflammatory marker of coronary risk // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1179–1182.
6. Акимцева Е. А., Котовицкова Е. Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития тромбозов коронарных стентов // *Медицинские науки.* – 2012. – № 8. – С. 271–273.
7. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
8. Bushardt R. L., Massey E. B., Simpson T. W., et al. Polypharmacy: misleading, but manageable // *Clin. Interv. Aging.* – 2008. – Vol. 3 (2). – P. 383–389.
9. URL:<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172268.htm> Access date: 02.04.2012

КОНЦЕПЦИИ И ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

М. Ф. Микаэлян, В. Л. Аджиенко

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России

В России, как и во всем мире, на протяжении последних десятилетий стабильно растет число больных, перенесших инфаркты, операционные вмешательства, травмы, имеющих онкологические заболевания, ВИЧ-инфекции и др.

Все эти патологии сопряжены с острой или хронической болью, требующей анальгезии наркотическими лекарственными препаратами (НЛП). Особую медико-социальную проблему составляет хронический болевой синдром (ХБС) с длительным (или пожизненным в терминальной стадии заболевания) применением указанных препаратов. Примерно, каждый пятый житель страны испытывает персистирующую боль. Основными структурообразующими классами патологий, сопровождающихся хронической болью, являются скелетно-мышечные заболевания (преимущественно ревматоидные артриты и остеоартрозы) – около 40 %; дорсопатии (30 %) и онкология 2–3 % [2].

Чрезвычайно важной задачей для российского здравоохранения является помощь инкурабельным онкологическим больным, качество жизни которых имеет крайне

низкий уровень, связанный с прогрессированием ХБС. На 2013 г. в России было зарегистрировано свыше 3 млн больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО).

Ежегодно выявляется около 500 тыс. новых случаев ЗНО, умирает, примерно, 300 тыс. человек взрослых и 1 тыс. детей в возрасте до 19 лет. Количество онкобольных, нуждающихся в наркотических анальгетиках, составляет около 1,5 млн человек, при этом каждую секунду требуют обезболивания 400 тыс. пациентов.

При существующей потребности в НЛП около 80 % больных, которым необходима была сильная анальгезия, уходят из жизни с нелеченой болью. Длительность лечения НЛП в среднем составляет от месяца до года с различными вариациями в тактике лечения [1].

Еще одним важным аспектом является учет количества больных с ХБС. Истинное число таких больных может быть существенно выше, поскольку многие из них длительно получают неопиодные анальгетики, «малые» наркотики или анальгетик, влияющий на опиоидные рецепторы – трамадол.