

16. Сапрыгин Д.Б., Серов Р.А., Каштэлян Л.С. и др. Реализуется ли повреждающее действие катехоламинов на миокард через гиперстимуляцию бета-рецепторов? // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1984; 8: 175–7.

17. Ульянинский Л.С. Экспериментальный стресс и экстракардиальная регуляция // Физиол. журн. – 1994; 80 (2): 23–33.

18. Длусская И.Г., Стрюк Р.И. Способ определения гиперadreнергической формы гипертонической болезни. Патент РФ №2026552. БИ №1. 1995.

19. Дмитриев А. О, Воробьева О.В. Акарачкова Е.С. Способ прогнозирования вероятности летального исхода ишемического инсульта у пациентов без угнетения сознания. Патент RU 2466396 С 1. 27.10.2011.

20. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / М.: Медицина, 2003; 158 с.

21. Chen P., Kuo T., Yang C. Parasympathetic activity correlates with early outcome in patients with large artery atherosclerotic stroke // J. Neurol. Sci. – 2012; 314 (1–2): 57–61.

INDEX OF ADRENAL RESPONSIVENESS IN PREDICTING THE OUTCOMES OF ACUTE ATHEROTHROMBOTIC STROKE

A. Dmitriev; Professor O. Vorobyeva, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

This 6-month observational prospective study evaluated the prognostic value of the functional activity of adrenoceptors in the red blood cells in the acute period of stroke as an indicator of the poststroke period and the outcomes of acute atherothrombotic stroke. The value of β -adrenal reception above 50 conventional units in the red blood cell membranes was found to be a highly valid negative prognostic marker for the outcome of atherothrombotic stroke, including a fatal outcome.

Key words: atherothrombotic stroke, stroke outcomes, β -adrenal reception in red blood cell membranes, adrenal responsiveness, sympathoadrenal activity.

СИМПТОММОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ МЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

С. Носков, доктор медицинских наук, профессор,
К. Широкова, Т. Шерина, А. Заводчиков,
И. Красивина, Т. Носкова, А. Лаврухина, М. Гульнева
Ярославская государственная медицинская академия
E-mail: noskov03@gmail.com

Исследование, проведенное у 70 больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению, показало, что функциональные исходы 3-месячного приема хондроитина сульфата, диацереина и зинаксина сравнимы.

Ключевые слова: остеоартроз, медленно действующие симптоматические препараты, сравнительный анализ.

Остеоартроз, не являясь смертельным заболеванием, характеризуется чрезвычайно высокой социальной значимостью. Причины этого кроются в его высокой распространенности, особенно в пожилом возрасте, значительной частоте инвалидизаций и трансплантаций, а также в необходимости длительного приема симптоматических лекарственных препаратов.

В настоящее время в Российской Федерации для лечения остеоартроза официально зарегистрированы 3 основные группы лекарственных средств, предположительно обладающих медленным симптомомодифицирующим действием. К препаратам 1-й группы относятся сложные углеводы в виде хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, получаемые из продуктов животного происхождения; представителями этой группы являются такие известные средства, как Артра, Терафлекс и др. Во 2-ю группу входит диацереин (Артордарин), выделяемый из алкалоида алоина, т.е. из алоэ, а в 3-ю – зинаксин, экстракт имбиря. Механизмы действия всех этих многокомпонентных средств сегодня установить точно не представляется возможным потому, что все они природного (животного или растительного) происхождения (в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП, представляющих собой продукты химического синтеза).

В ряде клинических исследований доказаны преимущества конкретных медленно действующих симптомомодифицирующих препаратов перед плацебо [1–3], однако сравнительных исследований по эффективности данных видов лекарственных средств не проводилось, хотя результаты такого исследования необходимы для оптимизации терапии у конкретного пациента с остеоартрозом.

Нами проведена сравнительная оценка влияния 3-месячных курсов приема препаратов хондроитина сульфата, диацереина и зинаксина у больных гонартрозом (ГА), коморбидных по ожирению. Под наблюдением находились

70 больных с достоверным диагнозом ГА, коморбидных по ожирению (индекс массы тела – ИМТ > 30 кг/м²). Работа проводилась в осенне-зимние сезоны (с октября по апрель) 2011–2013 гг. В исследование включали пациентов с оценкой боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) > 40 мм, не принимающих НПВП или медленно действующие симптомомодифицирующие препараты. Рентгенологическую стадию ГА определяли по классификации I. Kellgren и I. Lawrens. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Больные были рандомизированы в 3 группы: 1-я (n=19) – принимавшие препараты хондроитина сульфата; 2-я (n=30) – прием препаратов диацереина; 3-я (n=21) – зинаксина.

Для объективизации функционального состояния больных использовали стандартные подходы, включающие оценку суставной боли по ВАШ, определение индекса тяжести гонартроза LEQUESNE, альгофункционального индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Качество жизни (КЖ) оценивали по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire) и шкалам EQ-5D (EuroQol). Дополнительно измеряли время прохождения 30 м и лестничного пролета (с), а также мощность мышц разгибателей коленного сустава в динамической гравиметрической пробе [1]. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.).

В целом препараты больные переносили удовлетворительно: лишь 1 (3,3%) пациентка после 1 нед лечения отказалась от приема диацереина из-за развившейся диареи и перешла в 3-ю группу.

Данные исследования о влиянии медленно действующих симптомомодифицирующих препаратов на функциональные параметры у больных ГА, коморбидных по ожирению, приведены в табл. 2

У больных ГА средние значения оценки выраженности боли по ВАШ до лечения и в конце 3-месячного курса терапии составили в группе хондроитина сульфата соответственно 51,8 и 26,8 мм, в группе диацереина – 52,6 и 31,1 мм, в группе зинаксина – 52 и 35 мм. Профиль интенсивности боли (лица, достигшие 50% улучшения) при сравниваемых методах лечения составил для хондроитина сульфата, диацереина и зинаксина соответственно 65, 70 и 45%. Статистическая обработка полученных результатов не выявила каких-либо раз-

личий между анализируемыми методами лечения по величине анальгетического эффекта.

Средние значения функционального индекса WOMAC у лиц, принимающих хондроитина сульфат, снижались на 29,5%, диацереин – на 30,5%, зинаксин – на 19,5%. Во всех 3 группах исследуемые лекарственные препараты вызвали достоверное улучшение значений индекса WOMAC, при этом различий в абсолютных величинах снижения этого индекса не выявлено.

Индекс тяжести гонартроза LEQUESNE также снижился одинаково, независимо от вида применяемого в течение 3 мес лекарственного средства.

КЖ больных ГА, оцениваемое по HAQ и EQ-5D, достоверно улучшалось при всех 3 методах лечения. Однако отметим, что динамика индивидуальных значений показателей нарастала в такой последовательности: зинаксин, хондроитина сульфат, диацереин. При этом различия между группами зинаксина и диацереина достигли достоверного уровня.

Скорость ходьбы как по ровной площади, так и по лестничному пролету совершенно одинаково возрастала при всех 3 курсах терапии; динамика изменений за 3 мес также была сравнима.

Мощность мышц-разгибателей коленного сустава в ходе терапии достоверно увеличивалась независимо от применяемого лекарственного средства.

Таким образом, у больных ГА, коморбидных по ожирению, при 3-месячном лечении медленно действующими симптоматическими препаратами наблюдалось достоверное улучшение функционального состояния, почти не зависящее от того, какие конкретно лекарственные препараты (хондроитин сульфат, диацереин или зинаксин) они принимали.

При примерной сопоставимости клинического эффекта хондроитина сульфата, диацереина и зинаксина выбор конкретного препарата для лечения больного ГА с сопутствующим ожирением должен базироваться на учете индивидуальной переносимости лекарственных средств, влияния препаратов на нарушения углеводного и липидного обмена, а также на данных фармакоэкономического анализа.

Поскольку за время наблюдения пациенты, включенные в исследование, не принимали НПВП, фармакоэкономический анализ можно свести к оценке прямых затрат на закупку лекарств (т.е. минимизации затрат). В розничных ценах на февраль 2013 г. стоимость терапии хондроитина сульфатом (препарат Артра; Unipharm Inc., США) – по 1 таблетке дважды в течение первых 3 нед, далее – по 1 таблетке 1 раз в день) составит 1730 руб. При лечении диацереином (препарат Артродарин; TRB Pharma S.A. Аргентина; по 1 капсуле 2 раза в день) затраты составят 5200 руб.; при лечении зинаксином (препарат Зинаксин; Ferrosan A/C, Дания; по 1 капсуле 2 раза в день) – 1260 руб.

Отдельного внимания заслуживает вопрос о применении симптоматических медленнодействующих препаратов у больных ГА, коморбидных по сахарному диабету (СД). Именно у этих пациентов диацереин, возможно, снижает инсулинорезистентность за счет подавления субклинического воспаления. Возможно, этот препарат может стать альтернативной терапией для лечения инсулинорезистентности [5]. С другой стороны, выявлено, что после приема диацереина у пациентов с СД типа 2 наблюдаются увеличение секреции инсулина и улучшение метаболического контроля [6]. Возможные негативные метаболические эффекты хондроитина сульфата в условиях СД также обсуждаются.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ГА, коморбидных по ожирению (M±SD)

| Показатель | Значение |
|---|-----------|
| Число пациентов: всего/женщины | 70/67 |
| Средний возраст, годы | 58,8±5,8 |
| Стаж остеоартроза, годы | 10,5±7,3 |
| ИМТ, кг/м ² | 40,5±5,7 |
| Коэффициент талия/бедро | 0,88±0,07 |
| СРБ, ммоль/л | 7,14±5,67 |
| ОХС, ммоль/л | 5,31±1,17 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,07±0,96 |
| Примечание. СРБ – С-реактивный белок; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. | |

ИНГИБИТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

Артродарин®

диацереин

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ДИАЦЕРЕИН

- Лечение первичного и вторичного остеоартроза
- Прямо и избирательно подавляет активность Интерлейкина-1
- Производится из растительного сырья методом высокотехнологичной обработки
- Включен в международные рекомендации лечения остеоартроза (EULAR, OARSI, ESCEO)
- Уровень клинической доказательности 1B



 **TRB CHEMEDICA**

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ В РОССИИ
ТРБ КЕМЕДИКА ИНТЕРНЭШНЛ

www.artrodarin.ru, www.diacerein.ru

РУ № ЛСР-005403/08 от 14.07.2008 для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

РЕКЛАМА

Влияние 3-месячного курса терапии хондроитина сульфатом, диацереином и зинаксином на функциональные показатели у больных ГА, коморбидных по ожирению

| Показатель | Период исследования | Группа | | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | | 1-я | 2-я | 3-я |
| Оценка боли по ВАШ, мм | Исходно (0 мес) | 48,6 (45; 60) | 51,5 (41,5; 63,5) | 50 (50; 55) |
| | Через 3 мес | 22,5 (15; 50) | 30 (20; 42,5) | 40 (20; 40) |
| | Достоверность различий (0–3) | Z=3,69; p=0,0002 | Z=3,36; p=0,0008 | Z=2,98; p=0,0028 |
| | Динамика (0–3) | 25 (20; 35) | 27 (0,5; 36,5) | 20 (10; 30) |
| | Достоверность различий между группами | U ₁₋₂ =0,00 (p=1,0) | U ₂₋₃ =0,00 (p=1,0) | U ₁₋₃ =0,66, p=0,50 |
| Альгофункциональный индекс WOMAC, баллы | Исходно (0 мес) | 59 (54; 67) | 67,5 (49; 92) | 69 (55; 77) |
| | Через 3 мес | 40 (29; 48) | 47 (30; 82) | 54 (44; 62) |
| | Достоверность различий (0–3) | Z=3,82; p=0,0001 | Z=4,78; p=0,000002 | Z=3,07; p=0,002 |
| | Динамика (0–3) | 15 (13; 33) | 20,9 (1; 42) | 18 (7; 22) |
| | Достоверность различий между группами | U ₁₋₂ =0,43 (p=0,66) | U ₂₋₃ =0,0 (p=1,0) | U ₁₋₃ =0,66 (p=0,50) |
| Индекс тяжести ГА LEQUESNE, баллы | Исходно (0 мес) | 16 (11; 18) | 16,5 (14; 19) | 15,5 (14; 18) |
| | Через 3 мес | 5 (3; 13) | 11 (9; 15) | 14 (10; 16) |
| | Достоверность различий (0–3) | Z=3,49; p=0,00047 | Z=4,51; p=0,000007 | Z=2,42; p=0,015 |
| | Динамика (0–3) | 7 (1; 11) | 5 (2; 7) | 3 (1,5; 4) |
| | Достоверность различий между группами | U ₁₋₂ =0,21 (p=0,82) | U ₂₋₃ =0,0 (p=1,0) | U ₁₋₃ =0,87 (p=0,38) |
| Оценка КЖ по HAQ, баллы | Исходно (0 мес) | 14 (9; 16) | 15,5 (12; 17) | 15 (10; 18) |
| | Через 3 мес | 5 (2; 7) | 7 (3; 10) | 11 (6; 12) |
| | Достоверность различий (0–3) | Z=4,01; p=0,00006 | Z=4,75; p=0,000002 | Z=3,29; p=0,0009 |
| | Динамика (0–3) | 7 (5; 11) | 7 (3,5; 10) | 3,5 (3; 7) |
| | Достоверность различий | U ₁₋₂ =0,43 (p=0,66) | U ₂₋₃ =2,08 (p=0,036) | U ₁₋₃ =0,59 (p=0,55) |
| Оценка КЖ по EQ-50, баллы | Исходно (0 мес) | 11 (9; 11) | 10,5 (10; 11) | 10 (10; 10) |
| | Через 3 мес | 8 (7,9) | 8 (7,9) | 7,5 (7,9) |
| | Достоверность различий (0–3) | Z=3,72; p=0,00019 | Z=4,57; p=0,00005 | Z=3,52; p=0,00043 |
| | Динамика (0–3) | 2 (2; 3) | 3 (1; 3) | 1,5 (1; 3) |
| | Достоверность различий между группами | U ₁₋₂ =0,38 (p=0,69) | U ₂₋₃ =2,16 (p=0,03) | U ₁₋₃ =0,38 (p=0,69) |
| Время прохождения лестничного пролета, с | Исходно (0 мес) | 15,16 (9,4; 19) | 15 (10,65; 25,5) | 20,3 (13,8; 24) |
| | Через 3 мес | 12 (5,8; 15) | 10,25 (5,95; 21) | 18 (7,8; 20,3) |
| | Достоверность различий (0–3) | Z=2,72; p=0,0067 | Z=3,99; p=0,00006 | Z=2,67; p=0,0076 |
| | Динамика (0–3) | 2,6 (2,16; 6,7) | 5,17 (2,6; 8,26) | 4 (0; 6) |
| | Достоверность различий между группами | U ₁₋₂ =0,87 (p=0,38) | U ₂₋₃ =0,0 (p=1,0) | U ₁₋₃ =0,0 (p=1,0) |
| Время прохождения 30 м, с | Исходно (0 мес) | 23 (19,18; 27) | 25,65 (21,4; 29,55) | 28 (25,5; 29,1) |
| | Через 3 мес | 16,05 (15; 20) | 20,85 (17,6; 25) | 23,2 (19,8; 25,1) |
| | Достоверность различий (0–3) | Z=3,56; p=0,0005 | Z=4,36; p=0,0001 | Z=3,51; p=0,0004 |
| | Динамика (0–3) | 4,18 (0; 7,9) | 3,5 (1,3; 5,3) | 4 (1,6; 4,8) |
| | Достоверность различий между группами | U ₁₋₂ =0,87 (p=0,38) | U ₂₋₃ =0,23 (p=0,81) | U ₁₋₃ =1,15 (p=0,24) |
| Мощность мышц-разгибателей коленного сустава, Дж | Исходно (0 мес) | 45,85 (16,2; 130,6) | 22,7 (13,1; 38,9) | 18,1 (16,4; 40) |
| | Через 3 мес | 94,32 (49,1; 174,2) | 65,42 (26,5; 97,2) | 54 (6,5; 94,5) |
| | Достоверность различий (0–3) | Z=3,81; p=0,00014 | Z=3,62; p=0,0003 | Z=2,65; p=0,0099 |
| | Динамика (0–3) | 37,1 (109,8; 15,6) | 33,01 (61,8; 5,56) | 17,92 (0; 6) |
| | Достоверность различий между группами | U ₁₋₂ =0,0 (p=1,0) | U ₂₋₃ =0,0 (p=1,0) | U ₁₋₃ =0,0 (p=1,0) |

Примечание. Z – статистические различия по парному критерию Вилкоксона; U – по U-тесту Манна–Уитни.

Соотношение продаж Артры, Артродарина и Зинаксина, по данным статистической отчетности за 2012 г, составило в стоимостном выражении соответственно 49,6; 1,5 и 1,0, т.е. наблюдается явное преимущество аптечной реализации хондроитина сульфата, отражающее успешное проведение рекламной компании.

В целом проблема рационального применения медленно действующих симптоммодифицирующих препаратов в терапии ГА пока далека от решения и требует пристального внимания ревматологов.

Литература

1. Bartels E., Bliddal H., Schøndorff P. et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. – 2010; 18 (3): 289–96.
2. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y. et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013; 29 (3): 259–67.
3. Leach M., Kumar S. The clinical effectiveness of Ginger (*Zingiber officinale*) in adults with osteoarthritis // *Int. J. Evid. Based Healthc.* – 2008; 6 (3): 311–20.
4. Красивина И.Г., Носкова А.С., Долгова Л.Н. Способ количественного определения мышечной слабости коленных суставов. Патент на изобретение №2289296. Зарегистрировано в Государственном реестре РФ 20.12.2006.
5. Tobar N., Oliveira A., Guadagnini D. et al. Diacerein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet // *Endocrinology*. – 2011; 152 (11): 4080–93.
6. Ramos-Zavala et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial // *Diabetes Care*. – 2011; 34: 1591–4.

SUSTAINED-RELEASE SYMPTOM-MODIFYING DRUGS FOR KNEE OSTEOARTHRITIS

Professor **S. Noskov, MD; K. Shirokova, T. Sherina; A. Zavodchikov, I. Krasivina, T. Noskova, A. Lavrukhina, M. Gulneva**
Yaroslavl State Medical Academy

The investigation of 70 patients with knee osteoarthritis and comorbid obesity demonstrated that the functional outcomes of 3-month intake of chondroitin sulfate, diacerein, and zinaxin were comparable.

Key words: osteoarthritis, sustained-release symptomatic agents, comparative analysis.

ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА И АТЕНОЛОЛА НА ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КОНТУРОВ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

А. Шаваров, кандидат медицинских наук,
Г. Киякбаев, доктор медицинских наук,
Л. Ежова, кандидат медицинских наук
Ж. Кобалава, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва
E-mail: Shavarov@yahoo.com

В исследовании, включавшем 40 пациентов (средний возраст – 63 года) со стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом, сравнивали влияние ивабрадина и ателолола на центральное АД и характеристики отраженной волны. Установлено, что при сопоставимом снижении частоты сердечных сокращений ателолол и ивабрадин разнонаправленно изменяют продолжительность сердечного выброса и коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности.

Ключевые слова: ивабрадин, частота сердечных сокращений, пульсовая волна.

Центральное АД в аорте, особенно пульсовое АД (ПАД), являясь маркерами сердечно-сосудистого риска [1, 2], становится точкой приложения при выборе медикаментозной терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией, в том числе у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3, 4]. Пульсовая волна (ПВ), возникающая в проксимальной аорте после сокращения левого желудочка (ЛЖ), распространяется по артериальной системе, встречается с разного рода препятствиями и вновь возвращается в аорту в виде отраженных волн [5]. Если возврат отраженной волны приходится на фазу систолы, то систолическое АД и ПАД увеличиваются. Это увеличение (аугментация) больше выражено при гипертрофии ЛЖ [6]. У пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), отраженные волны играют отрицательную роль, приводя к снижению ударного объема и сердечного выброса [7, 8].

С увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), так же, как с артериальной гипертензией (АГ) и другими факторами риска, связывают повышение артериальной жесткости [9], а β-адреноблокаторы (БАБ) уменьшают параметры артериальной ригидности у больных АГ и ИБС [10]. Вместе с тем БАБ уступают другим антигипертензивным препаратам в профилактике мозговых инсультов [11], что объясняется, в частности, менее выраженным снижением центрального АД и ПАД из-за большей волны отражения вследствие брадикардии и (или) периферической вазоконстрикции [12]. Если, действительно, уменьшение ЧСС препятствует желаемому