

of Angiologists and Vascular Surgeons, the Russian Association of Vascular Surgeons, the Russian Scientific Society of Endovascular Surgeons and Interventional Radiologists, All-Russian Scientific Society of Cardiologists, the Russian Association of Phlebologists; L.A. Bokeriya, A.V. Pokrovsky, G.Yu. Sokurenko [et al.]. – М., 2013. – 72p. – Mode of access: WWW. URL: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf. – date of application 3, April, 2015.

10. The results of stenting in brachiocephalic arteries pathology // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – № 2. – 69-71 p.

11. Modern vascular evaluation methods in patients with arterial hypertension. – М.: Atmosphere, 2008. – 72 p.

12. Comparative studies of carotid endarterectomy and carotid stenting in patients with carotid artery stenosis (part II) // J. Angiology and Vascular Surgery. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 141-147.

13. Comparative studies of carotid endarterectomy and carotid stenting in patients with coronary artery stenosis (part I) // J. Angiology and Vascular Surgery. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 144-151.

14. Ultrasound diagnostics of vascular diseases: manual for doctors / ed. by V.P. Kulikov. – 2nd edit. – М.: Strom, 2011. – 512 p.

15. Zwiebel V. Vascular ultrasonography / ed. by V.V. Mitkov, Yu.M. Nikitin, L.V. Osipov. – 5th edit. – М.: Vidar-M, 2008. – 646 p.: phot.

16. Shumilina M.V. Complex ultrasonic diagnostics of pathology of peripheral vessels: teaching and guiding manual // Scientific Center for Cardiovascular Surgery. – М., 2007. – 310 p.

17. Yakhno N.N. Stroke as a medical and social problem // Rus. Med. Journal. – 2005. – № 12. – P. 807-815.

18. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/ SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 4. – P. 489-532.

19. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography // Brit. J. of Surgery. – 1993. – Vol. 80, № 10. – P. 1274-1277.

20. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Europ. Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 14. – P. 1769-1818.

21. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Europ. Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 21. – P. 2588-2605.

22. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns // Neuroradiology. – 2004. – Vol. 46, № 7. – P. 565-570.

23. Identifying vulnerable carotid plaques by non-invasive imaging // Neurology. – 2008. – Vol. 70, № 24 (pt. 2). – P. 2401-2409.

24. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 186, № 2. – P. 441-447.

25. Stroke incidence in women under 60 years of age related to alcohol intake and smoking habit // Cerebrovascular Diseases. – 2008. – Vol. 25, № 6. – P. 517-525.

Координаты для связи с авторами: Ловрикова Марина Александровна – заочный аспирант кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультета ДВГМУ, e-mail: marina-salimon@yandex.ru; Жмеренецкий Константин Вячеславович – д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики и профилактической медицины Института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ ХК, тел. 8-(4212)-31-13-34; Рудь Стелла Самуиловна – д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультета ДВГМУ.



УДК 616.33-08:615.211

С.А. Алексеенко, М.А. Сивак

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

НПВП – эффективные лекарственные средства, ценность которых ограничивается развитием нежелательных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Для уменьшения развития нежелательных реакций используют селективные ингибиторы ЦОГ-2 и комбинации НПВП с гастропротективными агентами. В качестве альтернативного подхода рассматривается применение амтолметина гуацила – неселективного НПВП, стимулирующего высвобождение эндогенного NO и оказывающего гастропротективный эффект. Перспективно дальнейшее изучение механизма действия амтолметина гуацила на процессы оксидативного стресса и пролиферации в слизистой оболочке желудка для оптимизации использования препарата с целью снижения частоты развития НПВП-гастропатии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечные осложнения, гастропротективный, амтолметин гуацил.

Summary

NSAIDs are effective medications, but their value is limited by the development of adverse reactions, especially from the gastrointestinal tract. Selective COX-2 inhibitors and NSAIDs combination with gastroprotective agents are used to reduce the development of adverse reactions. The application of amtolmetin guacyl – a non-selective NSAID, which stimulates the release of endogenous NO and has gastroprotective effect, – is considered to be an alternative approach. Further study of the mechanism of action of amtolmetin guacyl on the processes of oxidative stress and cell proliferation in the gastric mucosa is promising for the optimization of the use of the drug with the aim of reducing the incidence of NSAID-gastropathy.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal complications, gastroprotective, amtolmetin guacyl.

Жалобы на боль – наиболее частые и сложные по субъективному восприятию жалобы пациентов, которые значительно ухудшают качество жизни [6]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в настоящее время занимают главное место как эффективные анальгетические средства с предсказуемыми побочными эффектами и более доступные в экономическом отношении [9]. Поэтому серьезной проблемой, являющейся предметом общемировой дискуссии, остается профилактика развития НПВП-ассоциированных нежелательных реакций, вследствие которых терапевтическая ценность данного класса препаратов может быть существенно ограничена [13].

Традиционно на первое место среди этих реакций ставят НПВП-гастропатию – специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, характеризующуюся появлением эрозий слизистой оболочки, язв и гастроинтестинальных катастроф: кровотечения и перфорации [5]. В ряде исследований была показана высокая частота летальных исходов от желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема НПВП [11, 26, 29].

Открытие основного звена патогенеза НПВП-гастропатии и исследование изомеров циклооксигеназы (ЦОГ) дало толчок разработке методик ее специфического лечения и профилактики и привело к быстрому развитию и большому коммерческому успеху селективных ЦОГ-2 ингибиторов [16-17]. Клинические исследования и дальнейший опыт клинической практики подтвердили, что ЦОГ-2 селективные НПВП существенно реже вызывают язвы, кровотечения и диспепсию, чем неселективные НПВП, однако полностью исключить возможность развития этих осложнений при использовании селективных НПВП не удалось. Кроме того, ряд исследований показал, что, во-первых, ЦОГ-2 может играть физиологическую роль [18, 32], а, во-вторых, селективная блокада ЦОГ-2 изоформы увеличивает риск тромбозов [15] и имеет нефротоксический эффект [30].

Учитывая вышесказанное, был продолжен поиск путей минимизации осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме НПВП. Были исследованы комбинации НПВП с сукральфатом, мизопростолом, антацидами, антагонистами H₂-рецепторов, ингибиторами протонной помпы. Наиболее удачной оказалась комбинация НПВП и ингибиторов протонной помпы [1, 7, 14, 19, 24, 31, 34]. Тем не менее, и это сочетание не лишено недостатков. Так, ингибиторы протонной помпы защищают лишь верхние отделы желудочно-кишечного тракта, но не предохраняют от повреждения нижележащие отделы (НПВП-энтеропатия) [4]. Продолжается исследование ликофелона, ингибирующего как ЦОГ-2, так и 5-липоксигеназу.

Другим направлением повышения безопасности НПВП стала работа по созданию молекул действующих веществ, содержащих NO-группу (COX-inhibiting nitric oxide donators – CINODs). Повышение концентрации NO в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта сопровождается усилением кровотока, ускорением репарации эпителиоцитов, торможением воспаления (во многом благодаря замедлению хемотаксиса нейтрофилов) и подавлением свободнорадикальных процессов. 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-синтазы, что потенцирует повреждение слизистой оболочки желудка [10]. Предполагается, что экзогенное насыщение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта NO может повысить ее устойчивость к повреждению [4].

Первым представителем CINODs стал напроксен, представлявший напроксен с донатором NO-группы. По результатам рандомизированного контролируемого исследования, в котором проводилось сравнение напроксенода и напроксена у пациентов с остеоартритом, разница в частоте возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта оказалась статистически незначимой [27].

Альтернативой препаратам группы CINODs стал амтолметин гуацил. Амтолметин гуацил, являясь неселективным НПВП как и его предшественник толметин, обладает дополнительным эффектом в виде стимуляции капсаициновых рецепторов, что вызывает высвобождение пептида, кодируемого геном кальцитонина, и последующее увеличение продукции оксида азота. Это создает противовес отрицательному эффекту, вызываемому снижением количества простагландинов из-за ингибирования ЦОГ и блокадой NO-синтазы.

Изучение безопасности амтолметина гуацила было проведено в ходе мета-анализа восемнадцати рандомизированных контролируемых исследований при лечении остеоартрита, ревматоидного артрита и патогенетически связанных с ними заболеваний, в которых изучалась частота развития нежелательных реакций при использовании амтолметина гуацила и традиционных НПВП. Какие-либо нежелательные реакции на фоне приема амтолметина гуацила возникали гораздо реже, чем в контрольных группах, а риск появления осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта был меньше более чем в три раза [28]. При сравнении амтолметина гуацила с целекоксибом, который ранее уже продемонстрировал хорошую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта, была выявля-

на их эквивалентность не только по терапевтической эффективности, но и по безопасности для желудочно-кишечного-тракта. Процентное соотношение гастроинтестинальных нежелательных реакций составило 21,2 % для группы амтолметина гуацила и 26,5 % для группы цецекоксиба [20].

В ряде исследований было установлено, что амтолметин гуацил обладает высокой антиагрегантной активностью, сравнимой с действием ацетилсалициловой кислоты и обусловленной ингибированием синтеза тромбоспандина [33]. Этот фармакологический эффект позволяет рекомендовать амтолметин гуацил пациентам с высоким риском кардиоваскулярных осложнений.

Следует отметить, что посредством NO реализует свои эффекты и далаггин, аргининовый остаток которого используется в качестве субстрата для образования NO. Установлено, что далаггин повышает пролиферативный потенциал, снижает интенсивность процесса апоптоза, улучшает адаптацию слизистой оболочки желудка к повреждающему фактору [2-3]. В опытах *in vivo* введение далаггина способствовало значительному повышению активности антиоксидантной и антирадикальной систем защиты слизистой оболочки желудка за счет активации ферментативного звена антиоксидантной защиты [8], снижения генерации активных форм кислорода и поддержания уровня низкомолекулярных антиоксидантов [12].

Учитывая, что и далаггин, и амтолметин гуацил осуществляют гастропротективный эффект через действие NO, перспективным кажется уточнение механизма действия амтолметина гуацила на пролиферацию и процессы оксидативного стресса в слизистой оболочке желудка.

К настоящему времени осуществлено несколько исследований в области влияния амтолметина гуацила на процессы свободнорадикального окисления в слизистой оболочке желудка, которые включают опыты *in vivo* и *in vitro*. Так, на фоне интрагастрального введения этанола выявлено значительное увеличение содержания NO и уровня NO-синтазы в слизистой оболочке желудка мышей в группе, получавшей амтолметин гуацил, по сравнению с модельной группой. В этом же исследовании выявлено значительное увеличение активности супероксиддисмутазы и снижение уровня малондиальдегида в слизистой оболочке желудка крыс при приеме амтолметина гуацила в дозах 150 и 300 мг/кг в сравнении с контрольной группой ($P < 0,01$) [25].

В более поздних исследованиях *in vivo* на крысах не было выявлено статистически значимого влияния

амтолметина гуацила на уровни супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, SH-групп, глутатиона и перекисного окисления липидов (как спонтанного, так и индуцированного) в неповрежденной слизистой оболочке желудка, кишечника и ткани печени, но не было зафиксировано и усиления процессов свободнорадикального окисления, что отмечалось, например, при приеме индометацина [21]. В другом исследовании, проведенном этой же группой ученых, показана нормализация ряда показателей оксидативного стресса, вызванного введением индометацина или этанола, в слизистой оболочке желудка и ткани печени крыс при предварительном приеме амтолметина гуацила [23].

В исследовании *in vitro* амтолметин гуацил не изменял активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и уровень глутатиона во всех исследуемых тканях, однако увеличивал активность супероксиддисмутазы и снижал уровень индуцированного перекисного окисления липидов в слизистой оболочке желудка и кишечника крыс. Схожие эффекты были отмечены в ткани печени [22].

Влияние амтолметина гуацила на пролиферативную активность слизистой оболочки желудка не изучено.

Таким образом, амтолметин гуацил является эффективным неселективным НПВП, лишенным нежелательных реакций селективных ингибиторов ЦОГ-2, таких как кардио- и нефротоксичность, обладающим лучшей гастроинтестинальной переносимостью, чем препараты того же класса, вследствие дополнительного эффекта в виде стимуляции высвобождения эндогенного NO. Однако механизм его гастропротективного действия требует дальнейшего изучения. Полученные к настоящему времени результаты опытов *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о положительном влиянии амтолметина гуацила на процессы оксидативного стресса, однако носят несколько противоречивый характер. По имеющимся данным сложно однозначно судить о том, одинакова ли интенсивность торможения процессов перекисного окисления липидов при изначально интактной слизистой и при предварительном повреждении, например, этанолом. В этом свете необходимо дальнейшее клиническое изучение амтолметина гуацила и исследование его влияния на процессы оксидативного стресса и пролиферации в организме человека. Понимание механизма действия данного препарата поможет выделить целевую группу пациентов для его назначения и оптимизировать длительную терапию НПВП.

Литература

1. Алексеенко С.А., Болоняева Н.А., Тимошин С.С. Стратегия защиты слизистой оболочки желудка при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 4-7.
2. Болоняева Н.А. Применение далаггина для профилактики НПВП-гастропатий: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – Хабаровск, 2005. – С. 92.
3. Животова Е.Ю., Болоняева Н.А., Флейшман М.Ю., и др. Влияние далаггина при лечении и профилактике НПВП-гастропатий на выраженность оксидативного стресса и процессов апоптоза в слизистой оболочке желудка (экспериментально-клиническое исследование) // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 39-32.
4. Каратеев А.Е. Амтолметин гуацил: можно ли создать «улучшенный» НПВП? // Медицинский совет. – 2013. – № 12. – С. 24-28.
5. Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 4. – С. 56-61.
6. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Яхно Н.Н. – М.: Има-пресс, 2011. – 79 с.
7. Лапина Т.Л. Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов

палительных препаратов // *Consilium medicum. Прил. Неврология*. – 2013. – № 2. – С. 50-52.

8. Орлова Е.А. Роль NO-синтазы в стимуляции опиатных рецепторов и устойчивости почек к оксидативному стрессу // *Укр. біохім журн.* – 2004. – Т. 76, № 1. – С. 97-102.

9. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. – 66 с.

10. Пахомова И.Г. Оксид азота-донорные нестероидные противовоспалительные препараты: перспективы использования // *Дневник казанской медицинской школы*. – 2013. – № 1. – С. 47-52.

11. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // *Науч. практич. ревм.* – 2005. – № 4. – С. 34-38.

12. Таджибова Л.Т., Астаева М.Д., Исмаилова Ж.Г., Даудова Т.Н. Влияние даларгина на свободнорадикальные процессы в крови крыс при умеренной гипотермии // *Бюл. экспер. биол. и мед.* – 2010. – Т. 150, № 9. – С. 271-274.

13. Шавловская О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома // *Справочник поликлинического врача*. – 2014. – № 3. – С. 46-49.

14. Agrawal N.M., Roth S., Graham D.Y., et al. Miso-prostol compared with sucralfate in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial // *Ann Intern Med.* – 1991. – Vol. 115. – P. 195-200.

15. Bombardier C., Laine L., Reicin A., et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1520-1528.

16. Botting R. Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology // *Pharmacol Rep.* – 2010. – № 62 (3). – P. 518-525.

17. Coruzzi G., Menozzi A., Dobrilla G. Novel Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: What we have Learned from Animal Studies // *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy*. – 2004. – № 3. – P. 43-61.

18. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P., Abramson S.B., Simon L.S., van de Putte L.B.A. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 4-13.

19. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L., et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 27-34.

20. Jajić Z., Malaise M., Nekam K., et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol.* – 2005. – № 23 (6). – P. 809-818.

21. Kirkova M., Alexandova A., Kesiova M., Todorov S. In vivo effects of amtolmetin guacyl on lipid peroxi-

dation and antioxidant defence systems. Comparison with non-selective and COX-2 selective NSAIDs // *Autonomic & Autacoid Pharmacology*. – Vol. 27. – P. 99-104.

22. Kirkova M., Alexandova A., Kesiova M., Tsvetanova E., Georgieva A., Todorov S. Potential antioxidant activity of celecoxib and amtolmetin guacyl: in vitro studies // *Autonomic & Autacoid Pharmacology*. – Vol. 27. – P. 13-18.

23. Kirkova M., Kesiova M., Konstantinova S., Alexandrova A., Petrov L., Tsvetanova E., Todorov S. In vivo effects of amtolmetin guacyl on lipid peroxidation and antioxidant defence systems in different models of gastrointestinal injury // *Autonomic & Autacoid Pharmacology*. – Vol. 27. – P. 63-70.

24. Lanza F., Chan F.K.L., Eamonn M.M.Q. and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 728-738.

25. Li Y.H., Li J., Huang Y., Lu X.W., Jin Y. Gastroprotective effect and mechanism of amtolmetin guacyl in mice // *World J Gastroenterol.* – 2004. – № 10 (24). – P. 3616-3620.

26. Lipwoth L., Friis S., Blot W.J., et al. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark // *Am. J. Ther.* – 2004. – № 11. – P. 156-163.

27. Lohmander L.S., McKeith D., Svensson O., et al. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 449-456.

28. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G., et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amtolmetin Guacil, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Compared with Established Agents // *Clin Drug Invest.* – 1999. – Vol. 17 (2). – P. 89-96.

29. Merle V., Thieffin G., Czernichow P. Epidemiology of gastroduodenal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 27-36.

30. Roth S. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Drugs*. – 2012. – Vol. 72 (7). – P. 873-879.

31. Sievert W., Stern A. I., Lambert J. R., Peacock T. Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans // *J Clin Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 13(Suppl. 1). – P. 145-148.

32. Smith W.L., DeWitt D.L., Garavito R.M. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology // *Ann. Rev. Biochem.* – 2000. – Vol. 69. – P. 145-182.

33. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug // *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 737-742.

34. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L., et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 719-726.

Literature

1. Alexeenko S.A., Bolonyaeva N.A., Timoshin S.S. The strategy of gastric mucosa protection during taking

NSAIDs // *Far Eastern Medical Journal*. – 2004. – № 1. – P. 4-7.

2. Bolonyaeva N.A. Application of dalargin in prevention of NSAID-gastropathy: dissertation for candidate of med. science degree. – Khabarovsk, 2005. – P. 92.
3. Zhivotova E.Yu., Bolonyaeva N.A., Fleishman M.Yu., et al. Effect of dalargin treatment on prevention of NSAID-induced gastropathy, oxidative stress and apoptosis in gastric mucosa (experimental and clinical study) // *Far Eastern Medical Journal*. – 2011. – № 4. – P. 32-39.
4. Karateev A.E. Amlolmetin guacil: is it possible to develop an «advanced» NSAID? // *Medical Advice*. – 2013. – № 12. – P. 24-28.
5. Karateev A.E. Nimesulid: myths and reality // *Reference book of the polyclinic doctor*. – 2013. – № 4. – P. 56-61.
6. Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V. Pain syndrome: pathogenesis, clinical features, treatment. Clinical guidelines / ed. by academician of RAMS Yakhno N.N. – M.: Ima-Press, 2011. – 79 p.
7. Lapina T.L. The ways of gastrointestinal risk reduction in NSAID treatment // *Consilium medicum. Suppl. Neurology*. – 2013. – № 2. – P. 50-52.
8. Orlova E.A. The role of NO-synthase in stimulation of opiate receptors and kidney oxidative stress resistance // *The Ukrainian Biochemical Journal*. – 2004. – Vol. 76, № 1. – P. 97-102.
9. Osipova N.A., Abuzarova G.R., Petrova V.V. Principles of the use of analgesics in acute and chronic pain. Clinical guidance. – M.: FSBI «P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute» of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2011. – 66 p.
10. Pakhomova I.G. Nitric oxide-donor NSAIDs: perspectives of the use // *Kazan Medical School Diary*. – 2013. – № 1. – P. 47-52.
11. Sorotskaya V.N. Karateev A.E. Gastro-intestinal complications as one of causes of death in patients with rheumatic diseases // *Science-practical Rheumatology*. – 2005. – № 4. – P. 34-38.
12. Tadzhibova L.T., Astaeva M.D., Ismailova Zh.G., Daudova T.N. The effect of dalargin on free radical processes in the blood of rats exposed to moderate hypothermia // *Bull. exper. biol. & med.* – 2010. – Vol. 150, № 9. – P. 271-274.
13. Shavlovskaya O.A. Advantages of NSAIDs, COX-2 selective inhibitors in treatment of pain syndrome // *Reference book of the polyclinic doctor*. – 2014. – № 3. – P. 46-49.
14. Agrawal N.M., Roth S., Graham D.Y., et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial // *Ann Intern Med*. – 1991. – Vol. 115. – P. 195-200.
15. Bombardier C., Laine L., Reicin A., et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol. 343. – P. 1520-1528.
16. Botting R. Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology // *Pharmacol Rep*. – 2010. – № 62 (3). – P. 518-525.
17. Coruzzi G., Menozzi A., Dobrilla G. Novel Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: What we have Learned from Animal Studies // *Current Drug Targets – Inflammation & Allergy*. – 2004. – № 3. – P. 43-61.
18. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P., et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors // *Arthritis Rheum*. – 2000. – Vol. 43. – P. 4-13.
19. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L., et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 338. – P. 27-34.
20. Jajić Z., Malaise M., Nekam K., et al. Gastrointestinal safety of amlolmetin guacil in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol*. – 2005. – № 23 (6). – P. 809-818.
21. Kirkova M., Alexandova A., Kesiova M., et al. In vivo effects of amlolmetin guacil on lipid peroxidation and antioxidant defence systems. Comparison with non-selective and COX-2 selective NSAIDs // *Autonomic & Autacoid Pharmacology*. – Vol. 27. – P. 99-104.
22. Kirkova M., Alexandova A., Kesiova M., et al. Potential antioxidant activity of celecoxib and amlolmetin guacil: in vitro studies // *Autonomic & Autacoid Pharmacology*. – Vol. 27. – P. 13-18.
23. Kirkova M., Kesiova M., Konstantinova S., Alexandrova A., Petrov L., Tsvetanova E., Todorov S. In vivo effects of amlolmetin guacil on lipid peroxidation and antioxidant defence systems in different models of gastrointestinal injury // *Autonomic & Autacoid Pharmacology*. – Vol. 27. – P. 63-70.
24. Lanza F., Chan F.K.L., Eamonn M.M.Q. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am J Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 104. – P. 728-738.
25. Li Y.H., Li J., Huang Y., Lu X.W., Jin Y. Gastro-protective effect and mechanism of amlolmetin guacil in mice // *World J Gastroenterol*. – 2004. – № 10 (24). – P. 3616-3620.
26. Lipworth L., Friis S., Blot W.J., et al. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark // *Am. J. Ther.* – 2004. – № 11. – P. 156-163.
27. Lohmander L.S., McKeith D., Svensson O., et al. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis // *Ann Rheum Dis*. – 2005. – Vol. 64. – P. 449-456.
28. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G., et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amlolmetin Guacil, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Compared with Established Agents // *Clin Drug Invest.* – 1999. – Vol. 17 (2). – P. 89-96.
29. Merle V., Thieffn G., Czernichow P. Epidemiology of gastroduodenal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 27-36.
30. Roth S. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Drugs*. – 2012. – Vol. 72 (7). – P. 873-879.
31. Sievert W., Stern A. I., Lambert J. R., Peacock T. Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans // *J Clin Gastroenterol*. – 1991. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 145-148.
32. Smith W.L., DeWitt D.L., Garavito R.M. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology // *Ann. Rev. Biochem.* – 2000. – Vol. 69. – P. 145-182.

33. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug // *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 737-742.

34. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L., et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated

with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 719-726.

Координаты для связи с авторами: Алексеенко Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-40-92-61, e-mail: sa.alexeenko@gmail.com; Сивак Мария Алексеевна – аспирант кафедры госпитальной терапии ДВГМУ, тел. +7-909-840-53-83, e-mail: marias-88@mail.ru.



УДК 618.11-002.191-036-07-08

Е.Л. Сухоносова

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Синдром поликистозных яичников является одной из самых частых эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста. Частота его составляет около 30 % среди гинекологических больных, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75 %. В статье освещаются современные концепции патогенеза СПКЯ, обсуждаются вопросы диагностики и терапии. Освещается необходимость этапного лечения пациенток с СПКЯ – коррекции гормональных и эндокринных нарушений с момента установления диагноза, нормализации менструального цикла, при необходимости – терапия эндокринного бесплодия.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, эндокринное бесплодие, инсулинорезистентность, гиперандрогения, антимюллеровый гормон, стимуляция овуляции.

E.L. Sukhonosova

CURRENT APPROCHES OF THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND THERAPY

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The polycystic ovary syndrome is one of the most frequent endocrinopathies of women of reproductive age. Periodicity of it includes 30 % among gynecological patients, and 75 % in the structure of endocrine sterility. The article presents current approaches to pathogenesis, diagnostics and therapy. In addition, it covers the need of the level therapy for patients – correction of hormone and endocrine disruption from the moment of the diagnosis's determination, normalization of menstrual cycle and therapy of endocrine sterility if it is necessary.

Key words: polycystic ovary syndrome, endocrine sterility, insulin resistance, hyperandrogenism, antiallergy hormone, stimulation of ovulation.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это гетерогенное заболевание, связанное с патологией структуры и функции яичников, что проявляется гиперандрогенией (ГА), ановуляцией и эхографическими признаками поликистозных яичников (ПКЯ).

СПКЯ является одним из наиболее частых эндокринно-метаболических нарушений менструальной и репродуктивной функций, затрагивая 30 % женской популяции фертильного возраста, а также является ведущей причиной ановуляторного бесплодия (достигает 75 %), кожных проявлений гиперандрогении (ГА) – гирсутизм, акне, себорея, алопеция. На сегодняшний день, СПКЯ признан составной частью метаболического синдрома (МС), который является основой развития

серьезных метаболических, сердечно-сосудистых (сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) с семикратным риском развития инфаркта миокарда) и онкологических осложнений (по данным систематического обзора, вероятность рака эндометрия у больных СПКЯ в 3 раза больше, чем в популяции) [6, 11, 27, 30, 35, 36]. Имеются данные, что у многих пациенток с СПКЯ есть признаки оксидантного стресса, хронический провоспалительный статус, снижение кардиореспираторной функции, активация факторов свертывания крои, которые дополнительно повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [19, 23, 39].