

Многогранность Сентора (лозартан) – основа успешного лечения в сложных клинических случаях

Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Trisvetova E.L.

Belarusian State Medical University, Minsk

Multifaceted Senter (losartan) – basis for successful treatment of complex clinical cases

Резюме. Универсальность воздействия при артериальной гипертензии блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана доказана во многих многоцентровых рандомизированных исследованиях. Опыт применения Сентора (лозартан) в Республике Беларусь у пациентов с артериальной гипертензией подтвердил свойства препарата контролировать и снижать вариабельность артериального давления, улучшать прогностические параметры, оказывать органопротективное действие и тем самым снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшать прогноз.

Ключевые слова: блокатор рецепторов ангиотензина II, Сентор, лозартан, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск.

Summary. Versatility effects in hypertension angiotensin II receptor blocker losartan proved in many multi-center randomized trial. The experience of using Senter (losartan) in Republic of Belarus among patients with arterial hypertension confirmed that this medicine is able to control and reduce the variability of blood pressure, to improve prognostic parameters, to act as a protection for organs, and, thus, to reduce the risk of cardiovascular complications and to improve the prognosis.

Keywords: angiotensin receptor blocker II, Senter, losartan, hypertension, cardiovascular risk.

Всемирная организация здравоохранения относит артериальную гипертензию (АГ) к основным факторам риска, определяющим общую смертность: во всем мире ежегодно умирает 7 500 000 человек (13% всех случаев смерти) от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с высоким артериальным давлением (АД) [1]. В связи с высокой распространенностью АГ

и высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний первоочередной задачей лечения является снижение долгосрочного сердечно-сосудистого риска заболеваемости и смертности [2, 3].

Несмотря на создание и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, разработку рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, АГ остается

неконтролируемой у большинства пациентов. Среди причин неэффективного лечения АГ называют назначение антигипертензивных средств без учета механизмов заболевания и фармакологических эффектов препаратов, усугубляющих имеющиеся у пациента метаболические нарушения, утяжеляющие течение болезни; либо произвольные дозы и комбинации лекарственных средств, не оказывающие ожидаемого влияния на органы-мишени, профилактики осложнений. Обоснованный выбор оптимальных в конкретной клинической ситуации антигипертензивных средств в виде моно- или комбинированной терапии позволит достичь целей лечения.

В сравнительных клинических исследованиях основные классы антигипертензивных препаратов – β -блокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – продемонстрировали практически одинаковое влияние на повышенное АД [2]. Одна из ключевых терапевтических мишеней в лечении АГ – блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), участвующей в регуляции АД, оказывающей влияние на функциональное состояние почек и сердечно-сосудистую систему. Не удивительно, что лекарственные средства, снижающие активность

РААС, иАПФ и БРА, считают «краеугольным камнем» контроля АД и основой современного комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В метаанализе 20 клинических исследований с участием пациентов с АГ, применявших иАПФ и БРА, наблюдали 5%-ное снижение смертности от всех причин, 7%-ное – от сердечно-сосудистых событий [4].

БРА, как и другие классы антигипертензивных средств, создавали для влияния на механизмы повышенного АД без учета патогенетических связей АГ с инсулинорезистентностью, метаболическими расстройствами, нарушениями углеводного, липидного обмена и коморбидного фона [5]. Благодаря экспериментальным и клиническим исследованиям углубились знания по механизмам функционирования РААС и характеру влияния БРА на основные системы организма человека, обосновавшие мнение об универсальности действия препаратов этого класса. Согласно рекомендациям ESC 2007 г., Национальным рекомендациям БНОК 2010 г., значительно расширены показания для применения БРА у лиц с АГ: помимо повышенного АД и непереносимости иАПФ, показаниями к назначению препаратов являются хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, диабетическая нефропатия, микроальбуминурия или протеину-

рия, гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий, метаболический синдром.

РААС организма человека включает циркулирующее (10%) и локальное (90%) звенья, обладающие функциональными различиями. Циркулирующее звено быстро реагирует на изменения условий жизнеобеспечения: поддерживает системное АД, адекватную состоянию организма перфузию жизненно важных органов – головного мозга, сердца, почек, печени. Это достигается благодаря многообразному влиянию ангиотензина II, проявляющемуся в вазоконстрикторном эффекте на артериальные и венозные сосуды, стимуляции в коре надпочечников синтеза и секреции альдостерона; регуляции реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек и изменении тонуса артериол клубочков; стимуляции повышения секреции гипоталамическим вазопрессина и усиления жажды, способствующей увеличению объема циркулирующей крови; стимуляции высвобождения катехоламинов из мозгового слоя надпочечников [6, 7].

Локальное звено РААС состоит из тканевого и внутриклеточного компонентов, которые являются системами длительного регулирования, обеспечивающими постепенно нарастающее и долговременно сохраняющееся влияние на структуру и функции органов и тканей. Локальная РААС выявлена во многих органах и тканях

(сердце, почках, надпочечниках, мозге, кровеносных сосудах) и обуславливает развитие органических поражений у лиц с АГ.

Изучение локальной РААС показало, что ангиотензин II может вырабатываться посредством локальных ферментативных систем (альтернативный химазный путь) независимо от АПФ и ренина (классический путь). Установлено, что в разных тканях и органах преобладает генерация ангиотензина II классическим (правые отделы сердца) или альтернативным (левые отделы сердца, адвентиций сосудов) путем либо наблюдается одинаковая активность двух путей образования ангиотензина II (эндотелий сосудов). Ангиотензин II, синтезирующийся в миокарде, активирует протоонкогены, стимулирует гипертрофию и фиброз мышечных волокон, а также локальный синтез норадреналина. Подобные изменения выявляют в гладкой мускулатуре периферических сосудов и приводят к ее гипертрофии.

Препараты, подавляющие активность циркулирующего и локального звена РААС, – иАПФ и БРА – имеют принципиальные отличия в механизмах действия. Класс иАПФ, блокируя образование ангиотензина II, подавляет эффекты ангиотензиновых рецепторов (АТ)₁ и АТ₂. Через рецепторы АТ₁ реализуются нежелательные эффекты ангиотензина II,

а через рецепторы AT_2 – физиологические функции: вазодилатация, процессы заживления, репарации и регенерации, антипролиферативное действие, дифференцировка и развитие эмбриональных тканей. БРА, избирательно блокируя AT_1 , снижают «вредное» влияние ангиотензина II и, благодаря увеличению уровня продуктов деградации ангиотензина вследствие блокирования обратной связи, стимулируют рецепторы AT_2 . В отличие от иАПФ препараты класса БРА оказывают более выраженное влияние на ангиотензин II в тканях, а стимулирующее действие на рецепторы AT_2 вызывает «дополнительный» вазодилатирующий и антипролиферативный эффект, к тому же отсутствуют нежелательные реакции, обусловленные активацией кининовой системы [5, 8].

Препараты класса БРА – различные по химической структуре и по фармакологическим эффектам лекарственные средства, среди которых наиболее изученным является лозартан. Исследователи Беларуси обобщили собственные клинические наблюдения по применению лозартана – **Сентора® (ОАО «Геден Рихтер»)**, подтвердив многогранность влияния препарата на пациентов с АГ с высоким и очень высоким риском развития осложнений, а также с заболеваниями других органов и систем.

Для оценки эффективности Сентора по влиянию на факторы, способствующие снижению риска развития осложнений, выполнили выборочное проспективное исследование монотерапии открытым способом в течение 6 мес. В исследовании участвовали пациенты с АГ I и II ст. ($n = 35$, средний возраст $4,6 \pm 5,4$ года) без сахарного диабета, тяжелых заболеваний печени и почек, сердечной недостаточности, не получавшие постоянного антигипертензивного лечения. Начальная доза Сентора составила 50 мг/сут, в случае недостаточной эффективности после месяца лечения дозу увеличивали до 100 мг/сут. Проводили клиническое исследование и суточное мониторирование АД (СМАД) до начала лечения и после 6 мес. лечения Сентором. Оценивали основные и дополнительные прогностические показатели по результатам СМАД [9].

Результаты до назначения Сентора в группе обследуемых свидетельствовали о повышении всех показателей – среднего систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), пульсового давления, индекса времени, а также среднегрупповой вариабельности и скорости утреннего подъема САД и ДАД. Через 6 мес. лечения Сентором наблюдали положительную динамику в виде снижения следующих показателей: среднесуточное САД $126,5 \pm 3,4$

мм рт. ст. (vs $150,7 \pm 4,6$; $p < 0,001$); среднесуточное ДАД $84,0 \pm 2,2$ мм рт. ст. (vs $94,0 \pm 2,3$; $p < 0,01$); вариабельность САД и ДАД днем $12,8 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и $12,5 \pm 0,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно; индекс времени САД и ДАД днем $25,1 \pm 8,6\%$ ($p < 0,001$) и $25,2 \pm 10,1\%$ ($p < 0,01$) соответственно; индекс времени САД и ДАД ночью $22,5 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$) и $24,6 \pm 7,5\%$ ($p < 0,01$); скорость утреннего подъема САД $8,9 \pm 3,8$ мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Авторы отметили, что на фоне лечения Сентором в течение 6 мес. 80% пациентов достигли целевого уровня АД, у 17% наблюдали частичный эффект, лишь у одного – недостаточный гипотензивный эффект. Показатели вариабельности свидетельствовали о достаточном медикаментозном контроле АД в течение суток и стабильности антигипертензивной терапии. Изменения прогностических показателей СМАД (пульсовое АД и уменьшение индекса аугментации) указывали на снижение жесткости сосудистой стенки.

При АГ значительная вариабельность АД в течение суток, высокая ночная АГ или чрезмерное снижение АД, высокое пульсовое АД, повышение жесткости артериальной сосудистой стенки относятся к факторам риска развития осложнений, в том числе в сосудистой системе головно-

го мозга. Таким образом, результаты исследования показали, что применение Сентора, нормализующего показатели СМАД, позволяет контролировать уровень АД в течение суток и тем самым снижать риск развития сосудистых осложнений.

Способность лозартана предупреждать развитие мозгового инсульта доказана в многоцентровом клиническом исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study, 2003 г.), в котором участвовали 9193 пациентов, получавших лозартан либо β -адреноблокатор атенолол. Наблюдение в течение пяти лет свидетельствовало о снижении риска развития мозгового инсульта на 25% в группе лозартана по сравнению с результатами группы атенолола [10].

Дальнейшее изучение влияния БРА показало, что препараты способны предупреждать мозговой инсульт, уменьшать его площадь и способствовать увеличению выживаемости пациентов, тормозить ухудшение когнитивной функции вследствие благоприятного влияния на церебральную микроциркуляцию и подавления нежелательных тканевых эффектов ангиотензина II. Считают, что положительное влияние лозартана на головной мозг связано с гипотензивным и нейроцитопротективным эффектом – прямым воздействием на рецепторы AT_1 в нейронах и эндотелии мозговых сосудов [11, 12].

В.М. Пырочкин и соавт. исследовали функциональное состояние эндотелия, пуриновый и аминокислотный обмен у пациентов с подагрой, АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне комплексной терапии, включавшей Сентор. В исследовании участвовали 99 мужчин с подагрой без кардиоваскулярной патологии, 30 мужчин (средний возраст $47,34 \pm 7,55$ лет) со стабильной стенокардией ФК II и АГ II ст. и уровнем риска 4, у которых диагностирована подагра. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц. Пациенты с подагрой в течение месяца получали аллопуринол 300 мг/сут – 1-я группа ($n = 50$); аллопуринол в той же дозе, фолиевую кислоту 0,5 мг, витамин В₆ 5 мг – 2-я группа ($n = 49$); а также указанные препараты и Сентор 100 мг/сут, метопролол 100 мг/сут – группа с АГ, ИБС и подагрой [13].

Исходно и спустя месяц лечения исследовали вазомоторную функцию эндотелия реографическим методом, эластические свойства сосудов по скорости распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, изменения содержания метаболитов пуринового обмена, аминокислот и их производных в плазме крови.

До лечения у пациентов с АГ, ИБС и подагрой диагностировали значи-

тельные изменения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии ($-7,2\%$; $-16 \dots -0,5$; $p < 0,01$), скорости пульсовой волны ($13,4$ м/с; $12,8-14,2$; $p < 0,05$), высокие показатели урикемии (679 мкмоль/л; $481-780$; $p < 0,01$), гомоцистеинемии ($15,66$ мкмоль/л; $10,70-18,72$; $p < 0,05$), снижение фолатов ($5,1$ мкмоль/л; $4,6-6,3$; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. На фоне комплексной терапии, включавшей Сентор, по сравнению с исходными показателями в 2,4 раза улучшилась эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии ($11,4\%$; $-4,3-13,9$; $p < 0,001$), уменьшилась скорость распространения пульсовой волны ($10,3$ м/с; $10,2-14,7$; $p < 0,05$), снизилась концентрация гомоцистеина, мочевой кислоты (336 мкмоль/л; $209-363$; $p < 0,001$), увеличилась концентрация фолатов ($10,6$ мкмоль/л; $6,8-12,4$; $p < 0,001$).

Результаты исследования свидетельствовали о нормализации пуринового метаболизма, обмена серосодержащих аминокислот, улучшении функционального состояния эндотелия и эластических свойств сосудов у пациентов с АГ, ИБС и подагрой, получавших терапию, включающую Сентор. У пациентов с подагрой, получавших аллопуринол, фолиевую кислоту, витамин В₆, но не леченных Сентором, показатели пуринового метаболизма и обмена серосодержащих аминокислот, эндотелийзависимая вазодилата-

ция плечевой артерии изменились в меньшей степени.

Повышение активности РААС относится к основным факторам, ведущим к формированию эндотелиальной дисфункции при АГ и ИБС. Сложные механизмы взаимодействия медиаторов, их противоположных по направленности эффектов, регулируют физиологический баланс эндотелиальных субстанций. Снижение эндотелийзависимой вазодилатации происходит с участием повышенной продукции вазоконстрикторов, подавляющих активность (или синтез) оксида азота [14]. Действие БРА на эндотелиальную дисфункцию опосредовано блокадой рецепторов AT_1 , обуславливающей снижение продукции супероксидных радикалов, уменьшение связывания и повышение концентрации оксида азота. В экспериментальных и клинических исследованиях доказали благоприятное влияние лозартана на функциональное состояние эндотелия – восстановление сниженной эндотелийзависимой вазодилатации и ремоделирование сосудов в виде уменьшения толщины меди и диаметра сосуда [15].

В приведенном исследовании наиболее значимые результаты по улучшению пуринового обмена у лиц с АГ, ИБС и подагрой подтверждают уникальное влияние Сентора на пу-

риновый обмен. Известна сопряженность повышенного уровня мочевой кислоты с АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от них. Установлено, что при повышенном уровне мочевой кислоты частота развития инфаркта миокарда возрастает на 87%, инсульта – в среднем в 1,5 раза [16, 17]. В исследовании LIFE отмечено снижение на 29% уровня мочевой кислоты наряду со снижением смертности от мозгового инсульта под влиянием лозартана по сравнению с атенололом [10]. Сентор, блокируя рецепторы AT_1 , снижает продукцию и способствует выведению мочевой кислоты из организма, тем самым снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Помимо улучшения пуринового обмена Сентор проявляет метаболические эффекты, оказывая благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен у пациентов с АГ.

Влияние Сентора на патогенетические звенья метаболического синдрома и психоэмоциональный статус изучено у 44 пациентов с АГ и нарушениями углеводного обмена (сахарный диабет, нарушения толерантности к глюкозе), составивших основную ($n = 20$, средний возраст $42,5 \pm 2,5$ лет; $p > 0,05$) и контрольную ($n = 13$, средний возраст $46,7 \pm 3,5$ лет) группы. Больные основной группы получали Сентор, начиная с

дозы 50 мг/сут, в случае неэффективного снижения АД дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут. Оценку состояния пациентов проводили исходно, через месяц лечения и через 6 мес. применения Сентора.

Участникам исследования проводили тест толерантности к глюкозе, определяли показатели гемостаза, интерлейкин-6, кортизол, инсулин в сыворотке крови, инсулинорезистентность, ФНО- α , С-реактивный протеин, а также выполняли функциональное исследование, включающее спироВЭП, эхокардиографию, СМАД и оценку психоэмоциональной сферы с помощью опросников.

Анализ результатов исследования показал, что применение Сентора у лиц с АГ и метаболическим синдромом в течение 6 мес. не приводит к метаболическим нарушениям. Показатели углеводного обмена (глюкоза крови исходно $5,7 \pm 0,2$ ммоль/л, через 6 мес. $5,5 \pm 0,2$ ммоль/л), липидный профиль (общий холестерин исходно $6,1 \pm 0,3$ ммоль/л, через 6 мес. $6,1 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицериды исходно $2,7 \pm 0,4$ ммоль/л, через 6 мес. $2,5 \pm 0,3$ ммоль/л; а также липопротеиды высокой и низкой плотности), инсулинорезистентность (НОМА, $N < 2,17$; исходно $3,47 \pm 0,74$, через 6 мес. $3,56 \pm 0,68$) не ухудшились на фоне лечения. Исследователи отметили в основной группе до-

стоверное снижение концентрации мочевой кислоты через 6 мес. лечения по отношению к исходному уровню ($318,1 \pm 48,5$ мкмоль/л; $p < 0,05$) и уровню мочевой кислоты в контрольной группе, в которой наблюдали его повышение.

В основной группе пациентов, получавших Сентор, через 6 мес. помимо нормализации среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД улучшилась толерантность к физической нагрузке, наметилась положительная динамика эхокардиографических показателей (тенденция к уменьшению конечного диастолического давления, конечного диастолического объема, уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, улучшение диастолической функции левого желудочка и локальной сократимости миокарда). Исследователи отметили на фоне лечения Сентором снижение уровня С-реактивного протеина в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, уменьшение концентрации кортизола и значительное снижение выраженности и распространенности тревоги и депрессии [18].

Метаболические эффекты БРА объясняются фармакологическим действием препаратов – они являются частичными агонистами PPAR- γ

(peroxisome proliferator-activated receptor-g) – центрального регулятора метаболизма инсулина и глюкозы, повышающего чувствительность тканей к инсулину. Вследствие стимулирующего эффекта повышается плазменный уровень адипонектина, уменьшается выраженность жирового стеатоза печени (неалкогольной жировой болезни печени), дислипидемии. К тому же описаны противовоспалительные эффекты БРА, реализующиеся посредством снижения уровня провоспалительных цитокинов в плазме пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа [19, 20]. В многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях доказанным является снижение частоты новых случаев сахарного диабета у пациентов, получающих лозартан как антигипертензивное средство [10].

Выполненное исследование включало результаты мониторингов (исходно и через 6 мес. лечения) ультразвуковой оценки морфометрических и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, продемонстрировавшие органопротективные свойства Сентора. Кардиопротекция реализовалась в регрессе гипертрофии миокарда вследствие вазодилатации и снижения постнагрузки на сердце, а также торможении роста миокарда и его моделировании под влиянием ангиотензина II. В

экспериментальных и клинических исследованиях выявлена способность лозартана уменьшать миокардиальный фиброз и тем самым улучшать диастолическую функцию миокарда. Доказан факт снижения содержания пептидов, стимулирующих образование коллагена в миокарде, под влиянием лозартана, что клинически выявляется в снижении эхоплотности миокарда и улучшении локальной сократимости [21].

Нефропротективное действие Сентора и фиксированной комбинации Сентора с гидрохлортиазидом – Ко-Сентора – оценивали в комплексной терапии с сахароснижающими препаратами по коррекции экскреции альбумина с мочой у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа. Участвовали 83 человека (48–65 лет) с продолжительностью сахарного диабета от 1 года до 8 лет, микроальбуминурией/протеинурией (от $111,09 \pm 40,99$ мкг/мин до $562,30 \pm 36,62$ мкг/мин). Обследование пациентов проводили исходно, через 3, 6 и 12 мес.

Результаты исследования показали, что у всех пациентов на фоне лечения Сентором и Ко-Сентором через 6 мес. достоверно снизился уровень микроальбуминурии/протеинурии. Вместе с тем длительность и тяжесть сахарного диабета, степень поражения почек и выраженность

альбуминурии влияли на динамику показателей в процессе лечения. Более эффективное влияние Сентора на положительную динамику экскреции альбумина с мочой наблюдали при раннем назначении пациентам с недлительным (менее 5 лет) течением сахарного диабета и микроальбуминурией до 200 мкг/мин [22].

Диабетическая нефропатия – основная причина развития терминальной почечной недостаточности, ключевыми элементами которой являются гломерулосклероз и фиброз. Комплексное воздействие БРА, включающее подавление активности трансформирующего фактора роста β и других цитокинов, антигипертензивное, антипротеинурическое, антиатерогенное, антипролиферативное, антифибротическое действия обеспечивают нефропротекцию. В крупнейшем исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the All Antagonist Losartan) у пациентов с АГ, сахарным диабетом 2-го типа с нефропатией ($n = 1513$) применение лозартана более 3 лет в комплексной терапии обеспечило нефропротективный эффект. Риск первичной конечной точки – удвоения сывороточной концентрации креатинина, конечной стадии хронической почечной недостаточности или летального исхода снизился на 16%, Результаты ис-

следования свидетельствовали об отсутствии связи между нефропротективным и антигипертензивным действием лозартана [23, 24].

Таким образом, при выборе рациональной фармакотерапии АГ следует ориентироваться не только на антигипертензивное действие, но и на органопротективные свойства, метаболическую нейтральность, способность снижать риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти [25]. Отечественные исследования применения Сентора у пациентов с АГ доказали эффективность и универсальность влияния, хорошую переносимость препарата в различных клинических ситуациях

ЛИТЕРАТУРА

1. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A. et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 1347–1360.
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.
4. Van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 16. – P. 2088–2097.
5. Ram C. // *Am. J. Med.* – 2008. – Vol. 121. – P. 656–663.
6. Skeggs L.T., Dorer F.E., Kahn J.R. et al. // *Am. J. Med.* – 1976. – Vol. 60. – P. 737–748.
7. Marketou M., Kintsurashvili E., Papanicolaou K.N. et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23. – P. 562–568.
8. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: рук-во для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М., 2005. – 972 с.
9. Ливенцева М.М., Нечесова Т.А., Черняк С.В. // *Мед. новости*. – 2012. – № 3. – С. 1–4.
10. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.

11. Lu G.C., Cheng J.W., Zhu K.M. et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 3876–3878.
12. Mechaieil R., Gard P., Jackson A. et al. // *Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 217, N 1. – P. 51–60.
13. Пырочкин В.М., Пизко Д.М., Мирончик Е.В. // *Кардиология в Беларуси*. – 2011. – № 4 (17). – С. 54–69.
14. Michel J.B. // *Rev. Prat.* – 1997. – Vol. 47. – P. 2251–2256.
15. Klingbeil A.U., John S., Schneider M.P. et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16. – P. 123–128.
16. Perlstein T.S., Gumieniak O., Hopkins P.N. et al. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 1465–1470.
17. Takahashi S., Moriwaki Y., Yamamoto T. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62, N 6. – P. 572–575.
18. Суджаева О.А., Суджаева С.Г., Казаева Н.А. и др. // *Мед. новости*. – 2011. – № 10. – С. 40–48.
19. Westerink J., Visseren F. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 13.
20. Taylor W. // *Clin. Med.* – 2002. – Vol. 80, N 2. – P. 77–78.
21. Ciulla M.M., Paliotti R., Esposito A. et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, N 5. – P. 552–557.
22. Забаровская З.В., Черенкевич С.А. // *Мед. новости*. – 2012. – № 4. – С. 67–70.
23. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 861–869.
24. Verdecchia P., Angeli F., Repaci S. et al. // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 939–948.
25. Thompson A.M., Hu T., Eshelbrenner C.L. et al. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 913–922.

ЭТО ПОЛЕЗНО ЗНАТЬ

Не рекомендуется рутинное назначение парацетамола с целью профилактики гипертермии детям при проведении вакцинации

Лихорадка (Л) – хорошо известное состояние у вакцинированных детей, обусловленное действием эндогенных пирогенов, главным образом, интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли. Л ассоциируется с активацией Т-лимфоцитов и лучшим распознаванием вакцинных антигенов, что обеспечивает полноценный иммунный ответ. Л после вакцинации является доброкачественной и, как правило, не требует лечения. Однако ее появление вызывает определенные страхи у родителей и даже врачей по причине возможного возникновения фебрильных судорог. Неудивительно, что в некоторых странах с профилактической целью назначают жаропонижающие препараты детям, которых вакцинируют реактогенными, в том числе, цельноклеточными либо комбинированными препаратами, или имеющим в анамнезе фебрильные судороги. В то же время, никто не изучал влияние антипиретиков на ход вакцинального процесса в случае подавления Л.

В связи с этим, в Чешской Республике провели последовательные (первичная и бустер-вакцинация) рандомизированные, контролируемые, открытые исследования 3 фазы с целью оценить влияние профилактического назначения парацетамола (П) на гипертермическую реакцию и показатели иммунного ответа у вакцинированных детей.

Профилактическое назначение парацетамола снижало частоту появления фебрильных реакций у младенцев при проведении первичной и бустерной вакцинации. В то же время, введение препарата с профилактической целью не оказывало влияния на частоту гипертермических реакций, когда температура превышала 39,5°C. Такие эпизоды гипертермии регистрировались одинаково редко в обеих группах детей.

Негативным проявлением профилактического назначения парацетамола было его тормозящее влияние на иммунный ответ, что проявлялось достоверно более низкими показателями уровня антител к вакцинным антигенам и после первичной, и после бустерной вакцинации. Подобный эффект связывают с прямым и косвенным влиянием парацетамола на выраженность воспаления, подавлением клеточно-опосредованного иммунного ответа.

Таким образом, исследователи предостерегают врачей от рутинного назначения парацетамола детям с целью профилактики фебрильных реакций при проведении вакцинации.

Roman Prymula et al. // *Lancet*. – 2009. – Vol 374. – P. 1339-1350.