

Асфандиярова Н.С., Низов А.А., Журавлева А.А., Колдынская Э.И., Гиривенко А.И. ©
Доцент, доктор медицинских наук, кафедра внутренних болезней и поликлинической терапии,
Рязанский государственный медицинский университет

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА¹

Аннотация

Цель исследования: изучить частоту развития макро- и микроваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от приема НПВС для установления возможности их приема при коморбидных состояниях (остеоартрозе).

Материал и методы исследования: В ретроспективное когортное исследование было включено 199 больных СД 2 типа у 101 больного, наряду с СД 2 типа, выявлен остеоартроз. В зависимости от приема НПВС, больные были разделены на 2 группы: в 1 группу были включены больные, которые, наряду с базисной терапией, получали НПВС не менее 3-4 раз в год, курсами, в терапевтической дозе в течение 5 лет (N- 62); во 2 группу - больные, которые НПВС не принимали (N-137). В обеих группах проводилось определение частоты развития макро- и микрососудистых осложнений за 5 лет.

Результаты: частота развития микроангиопатий определялась длительностью заболевания и эффективностью контроля над уровнем гликемии и не зависела от приема НПВС. Также от приема НПВС не зависела частота развития артериальной гипертензии и макроангиопатий нижних конечностей. В то же время отмечается достоверное снижение частоты развития ИМ (0/62 vs 11/137, $p<0,05$), ОНМК (0/62 vs 11/137, $p<0,05$), и ИБС (22/62 vs 77/137, $p<0,01$) у больных СД 2 типа, регулярно принимавших НПВС.

Выводы: Дискретный прием НПВС (не аспирин, не коксибов) в терапевтической дозе, не более 2 недель и не чаще, чем 3-4 раза в год, не приводит к увеличению частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет их использовать у больных СД 2 типа с сопутствующей патологией, не требующей длительного приема НПВС.

Ключевые слова: НПВС, сахарный диабет 2 типа, остеоартроз.

Keywords: NSAIDs, diabetes mellitus, osteoarthritis.

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность сахарного диабета (СД) 2 типа, который характеризуется высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и остеоартроза представляет проблему в отношении выбора терапии. Наиболее часто используемыми препаратами для лечения остеоартроза являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые представляют собой большую группу препаратов с различным механизмом действия. Однако отношение к их применению при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) неоднозначно: от общеизвестного признания пользы аспирина при проведении как первичной, так и вторичной профилактики до неприятия коксибов, использование которых сопровождается увеличением частоты ССЗ с фатальным исходом [10,1366]. Выявление последнего факта определяет негативное отношение ко всей группе препаратов (за исключением аспирина), основанное на исследованиях, подтверждающих увеличение риска развития ССЗ при использовании НПВС.

Вместе с тем, на фоне отрицательного отношения к НПВС (не аспирин), имеются сообщения о снижении риска развития инфаркта миокарда при остром коронарном синдроме или кардиоваскулярных осложнений после инфаркта миокарда в связи с использованием препаратов этой группы [11,477].

Отсутствие единства взглядов в отношении риска развития ССЗ при приеме НПВС (не аспирин) и определили основную цель настоящего исследования: изучить частоту развития макро- и микроваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в

зависимости от приема НПВС (не аспирина, не коксибов) для установления возможности их приема при коморбидных состояниях (остеоартрозе).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: для определения эффективности приема НПВС на частоту развития ССЗ нами были обследованы больные СД 2 типа, имеющих высокий риск развития ССЗ, часть из которых страдала остеоартрозом и в связи с этим получала НПВС.

В ретроспективное когортное исследование было включено 199 больных СД 2 типа, из них 37 муж, средний возраст 62,4 года, ИМТ 29 ± 4 кг/м², длительность заболевания от 2 до 21 года. У 101 больного, наряду с СД 2 типа, выявлен остеоартроз. Диагноз СД устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1999), а остеоартроза – в соответствии с критериями Л. И. Беневоленской и соавт. (1993), R. D. Althman (1995). 74 больных получали пероральные сахароснижающие препараты, 125 – комбинированную сахароснижающую терапию, которая включала и инсулин (12-48 ЕД/сут). В зависимости от приема НПВС, больные были разделены на 2 группы: в 1 группу были включены больные, которые, наряду с базисной терапией, получали НПВС (диклофенак, ибупрофен, индометацин, найз, мовалис) не менее 3-4 раз в год, курсами, в терапевтической дозе в течение 5 последних лет (N-62), регулярный прием НПВС был обусловлен наличием остеоартроза. Из 62 больных, получавших НПВС, 25 пациентов получали неселективные НПВС (индометацин, ибупрофен, диклофенак), 29 – ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (мелоксикам, нимесулид) и 8 больных периодически, в течение 5 лет меняли препараты и получали традиционные НПВС или ингибиторы ЦОГ-2. Во 2 группу были включены больные, которые НПВС не принимали (N-137). Значительных различий по полу, возрасту, липидному спектру и гликемическому профилю между группами не отмечено. В обеих группах проводилось определение частоты развития макрососудистых (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия, ангиопатия нижних конечностей) и микрососудистых осложнений (диабетические ретинопатия, нефропатия, полинейропатия) за последние 5 лет. Развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемической болезни сердца (ИБС) или инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе подтверждалось наличием выписок из историй болезни, записями в амбулаторных картах. Следует подчеркнуть отсутствие тяжелых форм поражения почек у всех обследованных больных (общий анализ мочи, проба Зимницкого, Нечипоренко, мочевины, креатинина, скорость клубочковой фильтрации, УЗИ).

Полученные результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента и χ^2 . Различие между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота макро- и микроваскулярных осложнений у больных СД 2 типа в зависимости от приема НПВС приведена в таблице 1.

В результате проведенных исследований установлено, что частота развития микроангиопатий определялась длительностью заболевания и эффективностью контроля над уровнем гликемии и не зависела от приема НПВС (табл.1). Также от приема НПВС не зависела частота развития артериальной гипертензии и макроангиопатий нижних конечностей. В то же время отмечается достоверное снижение частоты развития ИМ, ОНМК и ИБС у больных СД 2 типа, регулярно принимавших НПВС (табл.1).

Таблица 1

Частота развития осложнений СД 2 типа в зависимости от приема НПВС

Лечение	N	Макроангиопатии						
		Микроангиопатии						
		АГ	ИБС	ИМ	ОНМК	ДР	ДН	ДП

Базисная терапия+ НПВС	62	55	22	0	0	57	28	50
Базисная терапия	137	115	77**	11*	11*	110	61	122

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ДР – диабетическая ретинопатия, ДН – диабетическая нефропатия, ДП – диабетическая полинейропатия

Рис.1. Частота ИБС в зависимости от уровня гликемии при СД 2 типа

Раздельный анализ частоты развития ИБС, у больных, получавших различные по механизму действия НПВС не выявил значительных различий. Учитывая, что частота осложнений зависит от длительности СД 2 типа и уровня гликемии, было проведено исследование частоты развития ИБС в зависимости от этих показателей: при уровне глюкозы < 10 ммоль/л ИБС встречалась примерно с одинаковой частотой в обеих группах (рис. 1). При уровне глюкозы > 10 ммоль/л частота развития ИБС была существенно ниже в группе с НПВС (рис.1). В группе больных с длительностью заболевания СД 2 типа до 5 лет, частота развития ИБС была примерно одинаковой в обеих группах (рис. 2), при увеличении срока заболевания отмечается учащение развития ИБС в группе больных, не принимавших НПВС (рис.2). Различий между группами, в зависимости от приема инсулина не отмечено ($p > 0,05$).

Рис.2. Частота ИБС в зависимости от длительности СД 2 типа

ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет приводит к развитию как микро-, так и макроаскулярных осложнений, которые не только значительно ухудшают качество жизни, но служат причиной летального исхода; для СД 2 типа наиболее характерно развитие макроангиопатий. Контроль над уровнем гликемии способствовал снижению частоты развития осложнений; однако, во-первых, более эффективно это отражалось на развитии микроангиопатий, что подтверждается и результатами наших исследований (табл.1), а, во-вторых, добиться полного контроля над развитием васкулярных осложнений не удавалось [8,1020]. Это позволило предположить участие в развитии осложнений не только гликемических, но и иных факторов, таких как табакокурение, дислипидемия, артериальная гипертензия, воспаление [13,1805].

Протективный эффект снижения артериального давления весьма убедительно доказан в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and MR Controlled Evaluation) [14,832], хотя имеются отдельные сообщения и об отсутствии значительного эффекта на развитие осложнений СД при контроле над ним.

Аналогичного по объему исследований по протективному действию противовоспалительной терапии при СД не проведено. Незначительное число исследований по изучению противовоспалительного лечения СД 2 типа может быть связано с отсутствием четкого представления о роли воспаления в развитии ССЗ и СД 2 типа. Между тем, не исключено, что патогенез этих заболеваний объединен именно участием воспалительных реакций в патологическом процессе [9,6]. Ранее проведенные исследования позволили установить значение простагландин синтезирующих клеток (ПГСК) и клеток с рецепторами к гистамину в развитии инсулинорезистентности. Так как гистамин и простагландины относят к провоспалительным агентам, то, возможно, именно участие синтезирующих их клеток и объединяет оба механизма в генезе развития атеросклероза и СД 2 типа, способствующих

развитию ССЗ, что нашло отражение в нашей гипотезе развития патологического процесса при сахарном диабете [5,407]. Ранее нами было показано, что прием неселективных НПВС больными СД 2 типа оказывал кардиопротективный эффект именно у больных с высокой активностью специфических ПГСК, контролирующих ответ лимфоцитов на инсулин. Отдельные авторы сообщают о благоприятном эффекте аспирина на воспаление и инсулинорезистентность (экспериментальные исследования) при СД 2 типа [12,333].

Большинство из выполненных исследований по изучению влияния НПВС на развитие ССЗ касается общей популяции, а не больных СД. Активная полемика, которая велась на страницах отечественных и зарубежных изданий несколько лет назад, не привела к ясности в вопросах использования НПВС (не аспирина) у лиц с высоким риском развития ССЗ, к которым относятся и больные СД 2 типа. Следует отметить, что, как сторонники, так и противники использования НПВС в лечении больных с высоким риском развития ССЗ в качестве доводов, в защиту своей точки зрения приводили результаты исследований немислимого количества пациентов (десятки и сотни тысяч обследованных) [6,956; 7,407; 16,206; 17,773]. И, если большинство авторов сообщали о негативном эффекте НПВС (главным образом коксибов), то другие исследователи просто констатировали отсутствие кардиопротективного эффекта [15,120], а некоторые даже выступали в защиту коксибов, приводя результаты собственных исследований об отсутствии влияния последних на частоту развития инфаркта миокарда или положительного их влияния на эндотелий-зависимую дилатацию [7,407]. В этих работах противовоспалительный эффект препаратов даже не учитывается. Вместе с тем, имеется несколько сообщений, где основное внимание обращается именно на противовоспалительные свойства НПВС, и эти авторы отмечают благоприятный эффект этой группы препаратов на течение ССЗ. В частности, прием НПВС способствует стабилизации атеросклеротической бляшки [4,2], возможно за счет воздействия на ЦОГ-2, гиперэкспрессия которой наблюдается у этой категории пациентов, улучшает сердечную функцию [16,206]. Описано и улучшение прогноза при остром коронарном синдроме при использовании сочетания мелоксикама, аспирина и гепарина [1,46]. Экспериментальные исследования также свидетельствуют о снижении степени атеросклероза при использовании НПВС.

В связи с отсутствием единства взглядов на проблему приема НПВС в лечении ССЗ возникает сразу несколько вопросов: насколько востребовано использование противовоспалительных средств в лечении СД 2 типа с высоким риском развития ССЗ и, есть ли в них необходимость, если вяло текущий воспалительный процесс уже привел к развитию атеросклероза, СД 2 типа? Учитывая высокую степень коморбидности больных СД 2 типа, в частности поражение суставов (как вследствие влияния самого заболевания, так и возрастных изменений), возникает еще один вопрос: можно ли использовать НПВС в лечении сопутствующей патологии, и каков риск при их использовании? В настоящей работе не анализируется влияние коксибов.

Анализ данных литературы и результаты собственных исследований позволяют нам сделать заключение о возможности использования НПВС у больных СД 2 типа, однако круг больных ограничен: высокая активность специфических ПГСК являются критерием для их использования. Результаты наших исследований свидетельствуют, что традиционные НПВС (не аспирин) и ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид), принимаемые в терапевтических дозах, не чаще 3-4 раз в год по 10-14 дней, не повышают частоту развития макроангиопатий, а в ряде случаев (через 5 лет дискретного приема НПВС) оказывают протективный эффект в отношении развития ОНМК, ИБС. С нашей точки зрения, это может быть следствием, как противовоспалительного эффекта, так и воздействия на инсулинорезистентность, основополагающего фактора развития атеросклероза и СД 2 типа.

Увеличение риска развития ССЗ (по данным литературы) в общей популяции в связи с приемом НПВС можно объяснить несколькими причинами: высокая доза препаратов (иногда в 2 раза превышающая терапевтическую дозу), длительный прием препаратов (обычно побочные эффекты НПВС описываются у больных ревматоидным полиартритом, годами принимающими НПВС), особенностями самого препарата (использование коксибов, которые, возможно в связи

с особенностями структуры чаще вызывают развитие ССЗ), а также назначение препарата без учета четко разработанных критериев.

Ответ на второй вопрос о возможности использования НПВС при сопутствующей патологии при СД 2 типа может быть утвердительным. Мы согласны точкой зрения [2,386], что, ввиду отсутствия в настоящее время альтернативы, при наличии патологии, требующей назначения НПВС (в нашем случае остеоартроза) возможно использование этой группы препаратов. Однако НПВС должны использоваться в небольших, терапевтических дозах, короткими курсами и с обязательным информированием пациента о возможном риске развития сердечно-сосудистой патологии. В настоящем исследовании тяжелых форм поражения суставов у пациентов СД 2 типа не отмечалось, длительного приема препаратов не требовалось, терапевтические дозы не превышали предельно допустимых. Возможно, именно этим и объясняется отсутствие неблагоприятных эффектов, это с одной стороны. С другой стороны, НПВС, оказывая противовоспалительный эффект, и воздействие на инсулинорезистентность, способствовали снижению уровня гликемии и, соответственно, уровня инсулина, обладающего атерогенным эффектом. Возможно это и способствовало снижению частоты развития макроангиопатий (табл.1). Протективный эффект НПВС наблюдался лишь у больных с высокой активностью специфических ПГСК, что и было нами доказано ранее.

По данным ряда исследований, прием НПВС ассоциируется с повышением АД на 3-5 мм рт.ст. [3,1115], что обусловлено их воздействием на механизм развития гипертонии. Вместе с тем, в настоящем исследовании мы не проводили анализа влияния НПВС на величину АД, однако увеличения частоты развития гипертонической болезни при дискретном приеме НПВС в терапевтических дозах не отмечено (табл.1).

ВЫВОДЫ

1. Дискретный прием нестероидных противовоспалительных средств (не аспирин, не коксибов) в терапевтической дозе, не более 2 недель и не чаще, чем 3-4 раза в год, не приводит к увеличению частоты развития ССЗ, что позволяет их использовать у больных СД 2 типа с сопутствующей патологией, не требующей длительного приема НПВС.

2. Противовоспалительный эффект нестероидных противовоспалительных средств, как традиционных, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (за исключением коксибов) и их воздействие на инсулинорезистентность способствуют снижению частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца и острых нарушений мозгового кровообращения) у больных сахарным диабетом 2 типа.

¹Материалы статьи изложены в книге: Н. Асфандиярова «Гетерогенность сахарного диабета 2 типа. Новый взгляд на проблему дифференциации сахарного диабета 2 типа» (LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013).

Литература

1. Ломакин Н.В, Груздев А.К. Ингибиторы циклооксигеназы и антиромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты. Селективный подход к нестероидным противовоспалительным средствам в кардиологической практике // Кардиология. – 2011. – № 7. С. 44-49.
2. Насонов Е. Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 - вопросов больше, чем ответов // РМЖ. – 2005. – № 7. – С. 383-391.
3. Aisen P.S., Schafer K., Grundman M. et al. NSAIDS and hypertension // Arch Int Med. – 2003. – Vol. 163. - P. 1115.
4. Altman R. Acute coronary disease Athero-Inflammation: Therapeutic approach // Thromb. J. – 2003. – Vol. 1. – P. 2.
5. Asfandiyarova N.S. Cell-mediated immunity to insulin: a new criterion for differentiation of diabetes mellitus? // Med. Hypoth. – 2012. – Vol. 78. – P. 402-406.
6. Brochier M.L. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial // Eur. Heart. J. – 1993. – Vol. 14. – P. 951-957.

7. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M et al. Cox-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 405-409.
8. Coccheri S. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus // *Drugs*. – 2007. – Vol. 67. – P. 997-1026.
9. Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyaya A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes // *Trends. Immunol.* – 2004. – Vol. 25. – P. 4-7.
10. Hippisley-Cox J., Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330. – P. 1366.
11. Ko D., Wang Y., Berger A.K. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction // *Am. Heart. J.* – 2002. – Vol. 143. – P. 475–481.
12. Martha S., Devarakonda K.R., Anreddy R.N., Pantam N. Effect of aspirin treatment in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 331-335.
13. Mazzone T., Chait A., Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1800-1809.
14. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 829-840.
15. Ray W.A, Stein C.M., Hall K. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 118–123.
16. Reicin A.S, Shapiro D., Sperling R.S. et al. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone) // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 204-209.
17. Saito T., Rodger I.W, Hu E. et al Inhibition of cyclooxygenase-2 improves cardiac function in myocardial infarction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 273. – P. 772-775.