

Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ

О.А. Низовцева

ГУ НЦ Биомедицинских технологий, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее часто назначаемых и потребляемых большинством населения лекарственных препаратов. Это объясняется особым спектром фармакологической активности НПВП – противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами. В связи с этим основными показаниями для назначения НПВП являются воспалительные процессы различной природы и локализации, боль, лихорадка, склонность к развитию тромбозов (аспирин) [1, 2]. Главный механизм действия НПВП – обратимое ингибирование активности циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов (ПГ). В последние годы установлено наличие двух изоформ ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, различающихся по молекулярной структуре и по функциональной активности. Противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, а развитие наиболее часто встречающихся побочных эффектов (развитие НПВП-гастропатии, геморрагических и почечных осложнений) обусловлено подавлением ЦОГ-1 [3].

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространённое заболевание опорно-двигательного аппарата, особенно у лиц пожилого возраста, характеризующееся выраженным болевым синдромом и нередко наличием воспалительных признаков. Среди лиц 50 лет и старше почти половина имеет признаки этого заболевания [4]. ОА – группа заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями, при которых в патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и весь сустав, включая субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную оболочку и периферические мышцы [5, 6].

ОА и артериальная гипертензия (АГ) относятся к числу часто сочетающихся заболеваний, для лечения которых практически всегда синхронно применяются НПВП и гипотензивные средства. По данным эпидемиологических исследований, в США примерно 12–20 млн. человек принимают одновременно НПВП и гипотензивные препараты, а в целом НПВП назначают более чем трети больных с АГ.

Поскольку на первом месте в лечении ОА стоят НПВП, то при выборе препарата данной группы следует учитывать факторы риска возникновения побочных реакций (пожилой возраст, нали-

чие «язвенного» анамнеза, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, приём непрямым антикоагулянтов и низких доз аспирина) [7], селективность препаратов в отношении ЦОГ-2, совместимость с другими лекарственными средствами и возможное негативное влияние на хрящ. В последние годы особую актуальность приобрела проблема взаимодействия НПВП и гипотензивных препаратов, а также связи между применением НПВП и развитием АГ.

Известно, что НПВП могут повышать артериальное давление (АД) [8, 9]. Ещё в 1994 г. указывалось на клинически значимое повышение АД при приёме индометацина и напроксена и менее значимое повышение АД при приёме пироксикама, ибупрофена. ПГ играют важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса и функции почек. ПГ, модулируя вазоконстрикторный и антинатрийуретический эффект ангиотензина II, взаимодействуют с компонентами ренин-ангиотензиновой системы, обладают вазодилатирующей активностью в отношении сосудов почек (ПГЕ2 и простаглицлин), оказывают прямое натрийуретическое действие (ПГЕ2). Ингибируя системный и локальный (внутрипочечный) синтез ПГ, НПВП могут вызывать увеличение АД не только у больных с АГ, но и у лиц с нормальным АД [10, 11]. В основе гипертензивного действия НПВП лежит усиление отрицательного влияния ренин-ангиотензиновой системы, физиологических эффектов ЦОГ-1, симпатoadреналовой системы, усиление вазоконстрикторных влияний. Подобного рода изменения характерны для большинства неселективных ингибиторов ЦОГ. В преодолении прогипертензивного влияния НПВП может помочь назначение ЦОГ-2 селективных НПВП.

У пожилых пациентов с ОА в сочетании с АГ препаратами выбора, несомненно, являются ингибиторы ЦОГ-2, которые в настоящее время рекомендованы Американской коллегией ревматологов в качестве препаратов «первой линии» для лечения ОА крупных суставов [12].

К препаратам данной группы относится нимесулид (найз), который был разработан ещё в 1985 г. и является одним из первых НПВП, при изучении которого продемонстрирована более высокая селективность в отношении ЦОГ-2, и накоплен большой клинический опыт. В настоящее время нимесулид зарегистрирован более чем в 50 странах мира, в т. ч. в России [13, 14]. В многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что препарат примерно в 5–20 раз более селективно ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Нимесулид обладает широким спектром ЦОГ-независимых эффектов, которые могут определять его противовоспалительную, анальгетическую и хондропротективную активность [15]. Клиническая эффективность нимесулида у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата продемонстрирована в серии двойных слепых контролируемых исследований [14]. При ОА нимесулид в суточной дозе 200 мг обладает сходной эффективностью с пироксикамом (20 мг/сут), напроксеном (500 мг/сут), диклофенаком (50 мг 3 раза в день), кетопрофеном (100 мг 2 раза в день) и этодолаком (300 мг 2 раза в день). Частота побочных эффектов на фоне приёма препарата не отличается от таковой у плацебо или лучше, чем на фоне приёма других НПВП. По результатам нескольких плацебо-контролируемых исследований (22 939 пациентов с ОА, леченных нимесулидом в дозе 100–400 мг/сут в течение 5–21 дней), общая частота побочных эффектов, главным образом со стороны ЖКТ, составила только 8,2 %. При этом развитие побочных эффектов явилось основанием для прерывания ле-

чения только у 498 больных (0,2 %), а серьезных анафилактических реакций или осложнений со стороны ЖКТ (язвы, кровотечение) зарегистрировано не было.

После приёма внутрь нимесулид хорошо адсорбируется из ЖКТ. Метаболиты Найза выводятся почками (65 %) и через ЖКТ (35 %). Приём пищи снижает скорость абсорбции Найза. При приёме внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5–2,5 часа и составляет 3,5–6,5 мг/л. Нимесулид (Найз) подвергается эффекту «первого прохождения» через печень. Препарат преимущественно связывается с белками плазмы – 95 %, с эритроцитами, липопротеинами, кислыми А1-гликопротеидами. Найз хорошо переносится больными и редко вызывает развитие серьезных побочных эффектов, требующих отмены препарата. Нимесулид, как и другие НПВП должен с осторожностью применяться у больных с ИБС, ХСН, цереброваскулярными заболеваниями, а также при тяжёлых заболеваниях печени.

Проведено сравнительное исследование по оценке влияния Найза и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ). В исследование были включены 40 больных с выявленными клиническими и рентгенологическими признаками ОА, которые были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой. В первую группу вошли 20 пациентов, страдающих остеоартрозом с нормальным уровнем АД. Они были подразделены на 2 подгруппы: 1А – больные остеоартрозом, получавшие в качестве обезболивающей терапии Найз (Нимесулид) по 100 мг утром и вечером в течение 1 месяца; 1Б – больные остеоартрозом, получавшие в качестве обезболи-

вающей терапии диклофенак 100 мг в сутки в течение 1 месяца. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов, страдающих остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. Они были подразделены на 2 подгруппы: 2А – больные, получавшие в качестве обезболивающей терапии Найз (Нимесулид) по 100 мг утром и вечером в течение 1 месяца; 2Б – больные, получавшие в качестве обезболивающей терапии диклофенак 100 мг в сутки в течение 1 месяца. Всем больным 2-й группы в качестве гипотензивной терапии был назначен эналаприл по 5–10 мг утром и вечером.

Всем пациентам, включённым в исследование, проводилось обследование, включающее: клинический осмотр; оценку боли по ВАШ в сантиметрах; ЭКГ с оценкой дисперсии интервала QT; эхокардиографию; суточное мониторирование артериального давления; импедансометрическую кардиографию (анализ показателей системной гемодинамики и водных секторов организма); определение уровня десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови по методике Hladovec J. и др. 1978 г.; определение состояния эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой (проба с Нитроглицерином 500 мг) вазодилатации (ЭЗВД, ЭНВД) плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения.

При анализе полученных данных было установлено, что у всех пациентов ОА был достигнут желаемый эффект в отношении значимого снижения болевого синдрома. Так в группе больных, получавших Найз, уровень боли по ВАШ, исходно составлял $4,9 \pm 1,7$, а через 1 месяц после начала терапии – $1,5 \pm 0,25$. В группе пациентов, получавших диклофенак, исходно уровень боли по ВАШ составил – $5,3 \pm 1,3$, а через 1 месяц он снизился до $1,4 \pm 0,3$.

Найз®



 DR. REDDY'S

нимесулид

**Эффективный и безопасный
противовоспалительный,
обезболивающий препарат**

Селективный ЦОГ-2 ингибитор



Таким образом, показатель ВАШ боли через 1 месяц лечения Найзом или диклофенаком оказался сопоставим. Статистически значимых различий в отношении большей эффективности того или другого препарата получено не было ($p > 0,1$).

При лечении Найзом, в подгруппе больных с исходно нормальным уровнем АД, отмечалось увеличение уровня артериального давления: среднесуточное САД (с $108 \pm 6,4$ до $127 \pm 5,7$ мм рт. ст.), среднесуточное ДАД (с $70,1 \pm 5,3$ до $72,3 \pm 4,6$ мм рт. ст.). Уровень АД не превышал нормальных значений, рекомендованных ВОЗ ($140/90$ мм рт. ст.). При этом изменения уровня АД не сопровождались какими-либо субъективными ощущениями и, следовательно, не являются клинически значимыми. В подгруппе пациентов ОА с ЭАГ, получавших Найз и адекватную гипотензивную терапию, статистически значимого увеличения АД выявить не удалось. Исходно среднесуточное САД составляло $143 \pm 7,9$ мм рт. ст., а среднесуточное ДАД – $91,3 \pm 10,4$ мм рт. ст., тогда как на фоне терапии Найзом и эналаприлом среднесуточное САД составляло $140 \pm 12,3$, а среднесуточное ДАД – $90,1 \pm 5,1$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Следует отметить, что на фоне гипотензивной терапии уровень АД снизился, при этом дозы гипотензивных препаратов оставались неизменными в течение всего периода наблюдения.

При лечении диклофенаком отмечалось более значимое увеличение уровня АД в подгруппе с исходно нормальным его уровнем. Так до лечения в данной подгруппе обследованных среднесуточное САД составило $112 \pm 5,9$ мм рт. ст., среднесуточное ДАД – $81,2 \pm 3,2$ мм рт. ст., а на фоне терапии диклофенаком среднесуточное САД составляло $130 \pm 12,3$ мм рт. ст., а среднесуточное ДАД – $89 \pm 5,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Повышение АД в этой подгруппе сопровождалось ухудшением самочувствия и в одном случае потребовало назначения гипотензивного препарата. У больных ОА в сочетании с ЭАГ уровень среднесуточного САД увеличился с $147 \pm 12,4$ до $156 \pm 7,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), а среднесуточное ДАД с $90,1 \pm 10,3$ до $92 \pm 4,3$ мм рт. ст. При этом индекс площади САД за сутки увеличился с $95,6 \pm 60,2$ до $222,5 \pm 10,3$ мм × час, а ДАД – с $37,6 \pm 29,9$ до $109,1 \pm 70,1$ мм × час ($p < 0,05$), что свидетельствует о стабильном повышении АД в течение суток. Данные изменения АД сопровождались ухудшением самочувствия больных, появлением одышки, отёчности нижних конечностей, что потребовало коррекции проводимой гипотензивной терапии (увеличение дозы применяемого препарата или переход с монокомпонентной терапии на комбинированную).

В подгруппах пациентов, принимавших Найз, существенных изменений в показателях системной гемодинамики выявить не удалось. Так исходно СИ составлял $3,37 \pm 0,87$, а на фоне терапии Найзом – $3,4 \pm 0,62$. Показатели ОПСС в начале исследования и через месяц после начала терапии так же существенно не различались (исходно – $1510 \pm 233,6$ и через месяц от начала терапии ОПСС – $1646 \pm 147,8$). Следует отметить, что у больных ОА, принимающих Найз, с исходно нормальным уровнем АД, наблюдалось некоторое увеличение объёмов внеклеточной жидкости с $99 \pm 1,5$ до $100,6 \pm 1,5$, а в подгруппе больных ОА в сочетании с ЭАГ – с $96,2 \pm 3,8$ до $99,7 \pm 1,3$, хотя эти данные оказались статистически недостоверными ($p > 0,1$). В подгруппе пациентов с исходно нормальным уровнем АД, принимавших диклофенак, отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня общего периферического сопротивления (исходно 1550 ± 279 , после терапии – $1848 \pm 282,5$), снижение общей производительности сердца (СИ исходно $3,19 \pm 0,65$, УИ исходно $40 \pm 5,2$, на фоне терапии СИ – $2,91 \pm 0,79$, УИ – $36,6 \pm 5,6$) и существенное увеличение объёмов внеклеточной жидкости (с $98,3 \pm 1,7$ до $101,7 \pm 2,24$). Данная динамика более значима в подгруппе больных ОА с ЭАГ (ОПСС – $1781 \pm 203,3$, СИ – $2,8 \pm 0,8$, УИ – $40 \pm 9,3$, ОВнеЖ – $97,67 \pm 4,6$ исходно и ОПСС – $2111 \pm 260,5$, СИ – $2,56 \pm 0,59$, УИ – $37,4 \pm 8,8$, ОВнеЖ – $99,9 \pm 4,4$ на фоне терапии). Следует полагать, что данные изменения показателей системной гемодинамики лежат в основе повышения АД, появления одышки и отёчности нижних конечностей у пациентов ОА в сочетании с ЭАГ, принимающих диклофенак. Кроме этого, было проведено исследование по оценке влияния диклофенака и Найза на эндотелиальную функцию у больных ОА и ЭАГ.

Установлено, что на фоне приёма Найза, показатели эндотелий зависимой (ЭЗВД) и эндотелий независимой вазодилатации (ЭНВД), а так же количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) статистически не отличались от исходного уровня (ЭЗВД исходно – $8,0 \pm 3,0$ на фоне терапии – $8,1 \pm 2,3$; ЭНВД – $17,8 \pm 2,1$ исходно и на фоне терапии – $17,2 \pm 1,3$; количество ДЭ $5,99 \pm 3,4$ исходно и на фоне терапии – $6,4 \pm 1,2$ в 1 мл^3), тогда как при лечении диклофенаком получены статистически значимые изменения ($p < 0,05$) этих показателей (ЭЗВД – $8,4 \pm 1,9$, ЭНВД – $17,0 \pm 2,4$, количество ДЭ – $6,95 \pm 1,97$ – исходно и ЭЗВД – $7,6 \pm 2,8$, ЭНВД – $16,8 \pm 2,4$, количество ДЭ – $7,72 \pm 2,16$ в 1 мл^3 – на фоне терапии). Приведённые данные свидетельствуют об ухудшении эндотелиальной

Информация о препарате

НАЙЗ® (Д-р Редди`с Лабораторис Лтд., Индия)

Нимесулид

Таблетки 100 мг; 50 мг, суспензия 50 мг/5 мл

Гель 1 % для наружного применения

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный конкурентный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и выраженное жаропонижающее действие. Способен подавлять синтез интерлейкина-6 и урокиназы, препятствуя разрушению хрящевой ткани. Ингибирует синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. При местном применении вызывает исчезновение или уменьшение болей в месте нанесения, в т. ч. болей в суставах, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов. Способствует увеличению объёма движений.

ПОКАЗАНИЯ

Таблетки 100 мг, 50 мг: ревматоидный артрит, остеоартроз, артриты различной этиологии, артралгии, миалгии, послеоперационные и посттравматические боли, бурсит, тенденит, альгодисменорея, зубная и головная боль.

Гель: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательной системы, мышечные боли ревматического и неревматического происхождения, посттравматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата.

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

функции у больных ОА в сочетании с ЭАГ на фоне лечения неселективными ингибиторами ЦОГ. Так диклофенак статистически значимо ухудшает эндотелиальную функцию по сравнению с Найзом. Однако механизмы влияния НПВП на эндотелиальную функцию остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, в ходе проведённого исследования было установлено, что Найз обладает менее выраженной способностью повышать АД у лиц с исходно нормальным его уровнем и у больных остеоартрозом в сочетании с ЭАГ. Следует отметить, что основополагающие механизмы повышения АД у больных остеоартрозом в сочетании с ЭАГ, принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ (диклофенак), связаны с задержкой в организме обследованных пациентов натрия и воды, нарушением прооксидантного баланса и метаболизма оксида азота. Приведённые данные позволяют считать, что повышение АД в подгруппах больных ОА в сочетании с ЭАГ также связаны и с нарушением эндотелиальной функции, что, вероятно, ведет к повышенной выработке вазоконстрикторных биологически активных веществ. В ходе проведённого исследования удалось установить, что у пациентов, страдающих ОА в сочетании с ЭАГ и принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ (диклофенак), формируется не только задержка натрия и увеличение объёма внесклеточной жидкости, но и более значимая эндотелиальная дисфункция, что способствует повышению АД и, как следствие, ухудшению течения гипертонической болезни. Напротив, в подгруппе пациентов ОА в сочетании с ЭАГ, принимающих Найз (селективный ингибитор ЦОГ-2), данные изменения показателей системной гемодинамики и эндотелиальной функции были сопоставимы с исходными показателями, что обосновывает целесообразность

применения данного препарата в комплексном лечении больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией.

Литература

1. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити. 1996; 345.
2. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure // Br. J. Rheumatol. 1998; 37: 1265–71.
3. Brooks P., Emery P., Evans J.F. et al. // Rheumatol. 1999; 38: 779–88.
4. Reginster J.Y. The prevalence and burden of arthritis // Rheumatol. 2002; 41: 3–6.
5. Brandt K.D., Doherty M., Lohmander L.S. eds. Osteoarthritis Oxford Univ. Press; 1988.
6. Felson D.T., Lawrence R.C. et al. Osteoarthritis: new insight. Part I: The disease and its risk factor // Ann. Intern. Med. 2000; 133: 635–646.
7. Насонова В.А. // МРЖ, 2000; 8 (17): 714–7.
8. Quilley J., Bell-Quilley C.P., McGiff J.C. Eicosanoids and hypertension. Hypertension / Eds. J.H. Laragh, B.M. Brenner. Vol. 1. N.Y.: Raven Press, 1995; 963–982.
9. Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R. L. et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti inflammatory drug therapy // JAMA/ 1994; 272: 781–786.
10. Jonson A.G., Nguyen T. V., Day R. O. Do nonsteroidal anti inflammatory drugs affect blood pressure? A meta analysis // Ann. Intern. Med. 1994; 121: 289–300.
11. American Coll. Rheumatol. Subcommittee on OA Guidelines. Recommendations for the medical management of the hip and knee // Arthritis Rheum. 2000; 43: 1905–15.
12. Rainsford K.D. Nimesulid: overview of properties and application // Drugs of Today. 2001; 37: Suppl. B: 3–7.
13. Ben net A., Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Exp. Opin. Pharmacotherapy. 2000; 1: 277–286.
14. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид // Клини. Фармакол. Терапия. 1999; 8: 65–69.
15. Singla A.K., Chawla M., Singh A. Nimesulid: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update // J. Pharmac. Pharmacol. 2000; 52: 467–486.

Бланк бесплатной подписки на журнал «Трудный пациент»

Ф.И.О.			
Место работы			
Специальность			
Должность			
Телефон			
Почтовый адрес			
индекс	республика, край, область		
город		улица	
дом №	корп.		кв. №
Адрес электронной почты*			
* Ваш e-mail будет включён в базу интернет-рассылки электронной версии журнала			
Заполненные бланки высылайте по адресу: 119002, Москва, а/я 11, журнал «Трудный пациент» или по e-mail: info@t-pacient.ru , academizdat@mail.ru			

