

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-2 У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Е.Л. Насонов.
Кафедра ревматологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Резюме

Цель. Изучить в динамике уровень артериальной гипертензии у больных остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА), получающих диклофенак натрия или селективный ингибитор ЦОГ-2 найз.

Материал и методы. В исследование были включены 40 больных (32 -с ОА и 8 -РА), в возрасте от 49 до 79 лет ($58,8 \pm 18,3$ года), страдающих артериальной гипертензией, получающих стабильную дозу антигипертензивных препаратов - 28 ингибиторы АПФ, 12 - β -блокаторы. У 27 больных диагностирована ИБС, из которых 15 получали пролонгированные нитропрепараты. Всем больным после 3-х дневного периода "отмычки" от приема НПВП назначался рандомизированно диклофенак натрия (100-150 мг/сут) либо найз (200-400 мг/сут) на 20 дней. АД регистрировалось 6 раз в сутки в течение периода "отмычки", первую и последнюю неделю приема НПВП, в остальное время - 4 раза в сутки.

Заключение. По данным 3-х недельного исследования у больных ОА и РА, имеющих артериальную гипертензию и нуждающихся в антигипертензивной терапии, не отмечено негативного влияния на среднесуточные показатели АД препарата найз в суточных дозах 200-400 мг/сут.

Ключевые слова: остеоартроз, ревматоидный артрит, селективные, неселективные НПВП.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяет примерно каждый 4-й человек планеты и каждый 3-й - в возрасте старше 60 лет [1]. Это связано, прежде всего, с чрезвычайно широким распространением патологии суставов и позвоночника [2]. Открытие механизма действия НПВП - подавление экспрессии фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и 2-х ее изоферментов, отвечаю-

понятно, что неселективные в отношении ЦОГ НПВП не могут не вызывать побочных реакций, связанных с подавлением синтеза физиологически значимых простагландинов.

Основные функции простагландинов и неблагоприятные реакции при их подавлении представлены в таблице 1. Наиболее изученными на настоящий момент являются

Таблица 1

ФУНКЦИИ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Функциональная значимость простагландинов	Реакции, возникающие при подавлении синтеза простагландинов
Регуляция секреции слизи, бикарбонатов желудочно-кишечного тракта	Гастропатия (эрозии, язвы), энтеропатия (гипоальбуминемия, нарушение проницаемости), колопатия (язвы), рефлюкс-эзофагит
Регуляция обмена Na в почках, состояния мембран клеток клубочков и канальцев	Задержка Na, отеки, повышение АД, уменьшение эффекта антигипертензивных препаратов, в снижение КФ, ОПН, папиллярный некроз, интерстициальный нефрит, усугубление сердечной недостаточности
Регуляция состояния мембран печеночных клеток	Гепатопатия (повышение концентрации трансаминаз, снижение протромбина, α -фетапротеина и др., некроз печеночных клеток)
Регуляция просвета бронхов	Бронхоспазм
Регуляция функции тромбоцитов	Дезагрегация, повышенная кровоточивость
Регуляция состояния микрососудистого русла	Нарушения микроциркуляции

щих за распад арахидоновой кислоты до физиологических медиаторов (ЦОГ-1) и до простагландинов, участвующих в развитии воспалительных реакций (ЦОГ-2), стало одним из важнейших медицинских событий конца XX века. Стало

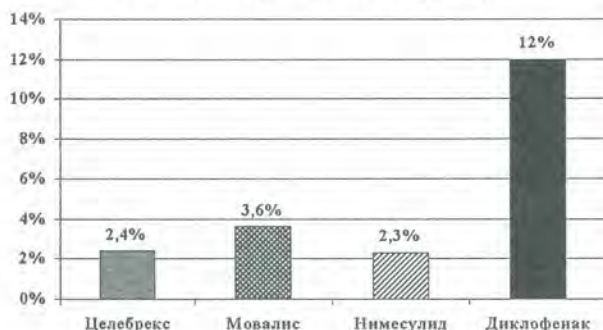
неблагоприятные реакции НПВП в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это определяется высокой частотой гастропатий (около 30%) [3], особенно у больных с суточной патологией [4], внедрением в практику эндоскопических методов контроля переносимости НПВП [5], с учетом возможности развития жизнеопасных осложнений (перфорации и кровотечения) и увеличения смертности от

применения этих средств [6]. Частота использования противоязвенных препаратов у больных ОА или РА многократно возрастает при приеме НПВП.

Создание препаратов, способных избирательно подавлять синтез ЦОГ-2, во многом решило проблему желудочно-кишечных осложнений НПВП. Многочисленные контролируемые исследования убедительно продемонстрировали резкое снижение язвообразования при применении нимесулида, мовалиса, целебрекса - с 12-16% до 2-4% [7,8,9] (рис.1) и возможность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 в группах риска развития гастропатий. По современным представлениям наличие хотя бы одного фактора риска повреждения слизистой желудка (пожилой возраст, язвенный анамнез, сопутствующие заболевания и необходимость их лечения и др) является показанием для использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 [10]. Тем более что в 58-80% случаев язвы на фоне анальгетического эффекта НПВП асимптомны [11,12], а применение H_2 антагонистов или мизопростала не предупреждает их развития. В настоящее время не вызывает сомнения, что препаратами выбора для оптимальной противоязвенной терапии при развитии НПВП-гастропатии являются ингибиторы протонной помпы [10].

Рисунок 1

ЧАСТОТА ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦОГ-2 СЕЛЕКТИВНЫМИ НПВП [8,9,10]



Последние годы внимание исследователей привлечено к проблеме кардио-ренальной безопасности как неселективных, так и селективных НПВП. Основной контингент, использующий НПВП - это лица пожилого возраста, нередко страдающие сопутствующими заболеваниями, особенно сердечно-сосудистой системы. Известно, что частота артериальной гипертензии (АГ) у больных с патологией суставов достаточно высока, 39% из них получают антигипертензивную терапию.

У больных в возрасте старше 65 лет частота суставной

патологии составляет около 49%, а артериальной гипертензии - 40%, у 36% больных с гипертензией имеется также патология суставов [13]. Все НПВП, в том числе и ЦОГ-2 ингибиторы, потенциально могут оказывать негативное влияние на функцию почек и сосудистое русло. Неселективные НПВП, подавляя синтез простагландинов, увеличивают артериальное давление (АД) и уменьшают эффективность антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ, диуретиков, β -блокаторов) [14,15], уменьшают выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью [16,17].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 способны оказывать нежелательное воздействие на почки, хотя отсутствие ЦОГ-2 в интерстиции почек (эта изоформа ЦОГ в основном расположена в корковом слое) теоретически свидетельствует о меньшем неблагоприятном воздействии на функцию почек этой группы препаратов. К сожалению, проведено ограниченное количество исследований кардио-ренальной безопасности ЦОГ-2 ингибиторов. Не отмечено влияния целекоксиба на уровень АД у амбулаторных больных [18]. По данным постмаркетингового исследования нимесулида среди 257 сообщений о симптомах непереносимости среди 118831385 больных в 17 странах мира частота кардиоваскулярных осложнений составила около 5% [19]. По данным мета-анализа нимесулид не вызывает изменений клубочковой фильтрации почек. На 100000 пациентов, принимавших препарат в 1988-1999 гг, отмечено только 11 случаев возможной связи почечных осложнений с приемом нимесулида [20,21]. В этой связи мы провели исследование возможности применения препарата найз у больных ОА и РА, имеющих сопутствующую АГ и нуждающихся в антигипертензивной терапии.

Материал и методы

В исследование было включено 40 больных с ОА (32 чел) и с РА (8 чел), в возрасте от 49 до 79 лет ($58,8 \pm 18,3$ лет), страдающих АГ в течение более чем 5 лет, получающих стабильную дозу антигипертензивных препаратов в течение не менее 6 мес, без явных проявлений сердечной недостаточности.

У 27 больных диагностирована ИБС (стенокардия II-III ФК), 15 из них получали пролонгированные нитропрепараты. Большинство пациентов получали ингибиторы АПФ (эналаприл 10-30 мг/сут) - 28 больных, β -блокаторы (анаприлин 20-40 мг/сут) - 12 чел. Всем больным после 3-х дневного периода перерыва в приеме НПВП (ибупрофен, мовалис, кетонал, диклофенак) назначался рандомизированно либо диклофенак натрия в дозе 100-150 мг/сут, либо найз (фирма "Д-р Редди'с Лабораторис") в дозе 200-400 мг/сут на 20 дней. АД регистрировалось 6 раз в сутки: после пробуждения, перед первым приемом антигипертензивных или нитратных препаратов, через 2 часа после их приема и далее еще 3 раза с равными промежутками в течение всего периода "отмывки", первую и последнюю неделю приема

Таблица 2

УРОВЕНЬ АД (мм.рт.ст.) У БОЛЬНЫХ ОА И РА, ПОЛУЧАВШИХ ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ (20 БОЛЬНЫХ) ИЛИ НАЙЗ (20 БОЛЬНЫХ) ($M_{разн} \pm \sigma$)

Изменение АД	Диклофенак натрия	Найз
Среднесуточное систолическое давление к концу периода "отмывки"	-18,56 $\pm$ 11,63 (n=20)	-16,98 $\pm$ 14,05 (n=20)
Среднесуточное диастолическое давление к концу периода "отмывки"	-9,27 $\pm$ 7,55 [^] (n=20)	-11,29 $\pm$ 6,52 (n=20)
Среднесуточное систолическое давление через неделю лечения	-14,29 $\pm$ 7,37 [^] (n=1)	-2,99 $\pm$ 3,22* (n=20)
Среднесуточное диастолическое давление через неделю лечения	-3,31 $\pm$ 5,42 ^{***^} (n=18)	1,44 $\pm$ 4,05** (n=20)
Среднесуточное систолическое давление к концу лечения	-15,74 $\pm$ 11,0 ^{***^} (n=12)	-1,71 $\pm$ 5,22** (n=20)
Среднесуточное диастолическое давление к концу лечения	-7,02 $\pm$ 11,85 ^{***^}	-1,96 $\pm$ 4,02**

Примечание: Достоверность различий между группами больных* - $p < 0,001$; ** - $p < 0,00001$; достоверность различий между исходными данными и данными на этапах исследования [^] - $p < 0,05$

НПВП, в остальное время исследования АД регистрировалось 4 раза в сутки каждые 3 часа с момента пробуждения. Пациенты в течение периода исследования вели дневник с указанием АД, приема антигипертензивных препаратов и нежелательных реакций. Статистическая обработка проводилась методом сопряженных пар с вычислением разницы в среднесуточном систолическом или диастолическом давлении у каждого больного между цифрами к началу периода "отмывки" и цифрами к концу периода "отмывки", через неделю приема исследуемого препарата и к концу исследования. Таким образом, при увеличении цифр АД разность будет со знаком "минус", при уменьшении параметра разность будет со знаком "плюс". Вычислялись средние величины (М-разности), и критерии достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Практически у всех больных обеих групп к концу периода "отмывки" отмечалось увеличение среднесуточного АД. Тем не менее в течение 1-й недели лечения, как видно из данных табл. 2, различия в среднем систолическом давлении были достоверно выше при приеме диклофенака натрия, а на фоне найза практически не отличались от исходного ($p < 0,001$). В меньшей степени на фоне диклофенака в течение 1-й недели лечения увеличилось среднесуточное диастолическое АД - на $3,31 \pm 5,42$ мм.рт.ст.; увеличение этого параметра к концу 1-й недели лечения найзом не было зарегистрировано. У 16 из 20 больных, получавших диклофенак натрия, отмечено негативное влияние препарата на течение.

АГ- повышение систолического и/или диастолического давления, сопровождавшееся неприятными субъективными ощущениями - головная боль, кардиалгии (16), развитие гипертонического криза (у 2 больных потребовалась отмена диклофенака через 6-14 дней приема), увеличение потребности в приеме антигипертензивных препаратов (6 больных). Среди больных, получавших найз, не отмечено случаев увеличения потребности в антигипертензивной терапии и значимого изменения уровня АД, так что все 20 больных закончили 3-х недельный период лечения. Диклофенак был отменен 8-ми больным - в 4 случаях в связи с изменением течения. АГ: развитием гипертонического криза (2 пациента) и нарастанием уровня АД как систолического, так и диастолического (2 больных), что потребовало увеличения дозы эналаприла у обеих больных; у 2 больных в связи с гастралгиями, у 1 - из-за диареи; еще у 1 - из-за головной боли. Увеличение среднесуточного систолического давления у больных, закончивших лечение диклофенаком натрия, было статистически достоверным и составило $15,74 \pm 11,0$ мм.рт.ст. (минимально на 6 мм.рт.ст. и максимум на 25 мм.рт.ст.); к концу лечения найзом - $1,71 \pm 5,22$ мм.рт.ст. (минимально 5 мм.рт.ст. и максимум 10 мм.рт.ст.) (различия недостоверны между исходными и конечными данными). Известно, что изменение систолического АД является более важным фактором риска кардиоваскулярной патологии, чем диастолического АД [22].

Уменьшение уровня систолического АД на 12 мм.рт.ст.

снижает риск развития инфаркта миокарда на 27%, усугубления застойной сердечной недостаточности на 55% и инсульта на 56% [22,23]. Использование неселективных НПВП значительно увеличивает риск повышения систолического АД у пациентов, получающих антигипертензивные препараты [24], особенно ингибиторы АПФ и β -блокаторы [25]. С другой стороны, неселективные НПВП, подавляя синтез тромбоксана A_2 и влияя на агрегацию тромбоцитов, обладают антитромботической активностью ("аспириноподобным" действием) и по данным некоторых авторов снижают риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [26]. По данным многолетнего контролируемого исследования кратковременный прием НПВП (<60 дней) не связан с увеличением кардиоваскулярного риска, а длительный (>60 дней) - ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда (ОР=2,86) [27]. Таким образом, в настоящее время не существует единой точки зрения на истинную частоту кардиоваскулярных осложнений НПВП. Тем не менее отрицательное влияние на простагландины почек неселективных НПВП является доказанным фактом. И по литературным, и по нашим данным использование неселективных НПВП сопряжено с нарастанием среднего уровня АД и неизбежным увеличением риска сосудистых катастроф. По современным данным использование неселективных НПВП показано только для пациентов, имеющих низкий фактор риска развития этих осложнений (рис. 2).

Рисунок 2

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ НПВП И ПРОФИЛАКТИКА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ

Риск сердечно-сосудистых осложнений	Риск серьезных осложнений при приеме НПВП		
	Низкий (<0,2%/г)	Умеренный (0,2-0,5%/г)	Высокий (>0,5%/г)
Низкий (<1%/г)	НПВП	ЦОГ-2 ингибиторы	ЦОГ-2 ингибиторы + ингибиторы протонной помпы
Умеренный (1-3%/г)	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 + н.д. аспирин	ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы аспирин + ингибиторы протонной помпы	ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы аспирин + ингибиторы протонной помпы
Высокий (>3%/г)	ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы аспирин	ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы аспирин + ингибиторы протонной помпы	ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы аспирин + ингибиторы протонной помпы

При увеличении риска осложнений (а пожилой возраст больных уже является фактором риска данных осложнений) целесообразно применять селективные НПВП в сочетании (или без) с низкими дозами аспирина и/или ингибиторами протонной помпы.

В заключение следует отметить, что применение найза у больных с сопутствующей АГ продемонстрировало отсутствие у этого препарата отрицательного влияния на течение АГ как по оценке врача, так и по мнению пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carmona L. The burden of musculoskeletal diseases in the population of Spain: results from a national survey. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 1040-1045
2. Н.А. Шостак, А.А. Рябкова, Н.М. Бабадаева Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при болях в спине. РМЖ, 2003, 11, 15, 860-863
3. Wolfe M., Lichtenstein D.R., Sinhg G. Gastrointestinal toxicity on non-steroidal anti-inflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 1999, 24, 1888-1899
4. Janssen M., Dijkmans B., van der Sluijs F.A. Upper gas

trointestinal complaints and complication in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. Br.J.Rheum., 1992, 31, 747-752

5. А.Е. Капарев. НПВП-гастропатии. М., 2003.
6. Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds D.J.M. et.al. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. Pain, 2000, 85, 169-182
7. Fusetti G., Magni E., Armandola M.C. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. Drugs, 1993, 46, suppl. 1, 277-280

8. В.А. Насонова. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. РМЖ, 2000, 8, 17, 714-717
9. Symon L.S., Weaver A.L., Graham D.Y. et.al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of Celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. JAMA, 1999, 282, 1921-1928
10. Е.Л. Насонов. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века. РМЖ, 2003, 11, 7, 375-378
11. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complication of peptic ulceration. Gut, 1987, 28, 527-532
12. Singh G., Ramey D.R., Morfield D. et.al. Gastrointestinal tract complications on nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. Arch. Intern. Med., 1996, 156, 1530-1536
13. Desai M.M., Zhang P., Hennessy C.H. Surveillance for morbidity and mortality among older adults - United States, 1995-1996. MMWR Morb. Mortal. WKLY Rep., 1999, 48, 7-25
14. MacMahon S., Peto R., Culter J. et.al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet, 1990, 335, 765-774
15. М.П. Савинков, С.А. Бродская, С.Н. Иванов, Н.И. Судакова. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. РМЖ, 2003, 11, 19 (191), 1056-1059
16. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an under recognized public health problem. Arch. Intern. Med., 2000, 27, 160, 777-784
17. Feenstra J., Heerdink E.R., Groble D.E., Stricker B.H. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and the relapsing heart failure: the Rotterdam Study. Arch. Int. Med., 2002, 162, 265-270
18. Whelton A., Fort J.G., Puma J.A. et.al. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of Celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am. J. Ther., 2001, 9, 85-95
19. Rabasseda X. Safety profile of nimesulide: ten years of clinical experience. Drugs of today, 1997, 33, 1, 41-50
20. Warrington S.J., Ravic M., Dawney A. Renal and general tolerability of repeated doses of nimesulide in normal subjects. Drugs, 1993, 46 suppl. 1, 263-269
21. Leone R., Conforti A., Ghiotto E. et.al. Nimesulide and renal impairment. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1999, 55, 151-154
22. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann. Int. Med., 1994, 121, 289-300
23. Izzo J.L., Levy D., Black H.R. Importance of systolic blood pressure in older Americans. Hypertension, 2000, 35, 1021-1024
24. Chrischilles E.A., Wallace R.B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population. J. Gerontol., 1993, 48, M91-M96
25. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta-analysis on the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch. Intern. Med., 1993, 153, 477-484
26. Mamdani M., Rochon P., Juurlink D.N. et.al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. Arch. Int. Med., 2003, 163, 481-486
27. Е.Л. Насонов. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии. РМЖ, 2003, 11, 23 (195), 1280-1284

Поступила 3.02.04.

Abstract

N.V. Chichasova, G.R. Imametdinova, E.L. Nasonov

Possibilities of selective COX-2 inhibitors administration in patients with joint diseases and hypertension. (Advertising)

Objective. To study changes of hypertension level in pts with osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) receiving diclofenac or a selective COX-2 inhibitor nise.

Material and methods. 40 pts (32 with OA and 8 with RA) aged 49 to 79 years suffering from hypertension and receiving stable doses of antihypertensive drugs. In 27 pts coronary heart disease was diagnosed. 15 from them received prolonged nitrates, 28 - inhibitors of ACE, 12 - beta-blockers. All pts after discontinuation of NSAIDs and 3-day washout period were treated with diclofenac (100-150 mg/day) or nise (200-400 mg/day) during 20 days. Blood pressure was recorded 6 times a day during washout period, the first and the last week of treatment with NSAID and 4 times a day during the rest of the follow up.

Results. Nise 200-400 mg/day did not exert negative effect on mean daily indices of blood pressure.

Key words: *osteoarthritis, rheumatoid arthritis, COX-2 inhibitors, NSAID.*