

© Лыгина Е.Е., 2006
УДК 616.71-007+616.12-008+615.2
Л 88

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НИМУЛИДА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Е.В. Лыгина

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

Произведена оценка эффективности и безопасности селективного ингибитора ЦОГ₂ – нимесулида у больных остеоартрозом и гипертонической болезнью контролируемой лизиноприлом.

В настоящее время костно-мышечная патология находится в центре внимания всей мировой научной общественности, поскольку в 2000-2010 годах, под эгидой ООН, ВОЗ, при поддержке 120 стран мира и более чем 750 международных организаций проводится Международная декада, посвященная костно-мышечным нарушениям [7]. В России болезни опорно-двигательного аппарата являются социально отягощающим фактором, занимая второе место по дням и треть по случаям временной нетрудоспособности среди всех классов болезней [1,8]. Значимость ревматических болезней, и в первую очередь остеоартроза (ОА) определяется его распространенностью, известно, что 10-12% взрослого населения имеет данную патологию, и увеличением продолжительности жизни, поскольку частота ОА существенно нарастает с возрастом, достигая 45-53%, а по некоторым данным 70-80% у лиц старше 70 лет [6]. Боль при ОА имеет хронический характер, что требует непрерывной многолетней терапии для улучшения качества жизни больных. В купировании болевого синдрома центральное место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Постоянно принимают эти лекарства 44% больных с ОА, для России это значит, что по меньшей мере 7,5 млн. больных постоянно прибегают к помощи НПВП. Известно, что у 38-40% больных ОА имеется гипертоническая болезнь (ГБ). Учитывая, что в России насчитывается 40 млн. больных ГБ, то очевидно, что врачам нередко приходится назначать одновременно как сердечно-сосудистые средства, так и НПВП [4].

В 1971г. было установлено, что основной механизм действия НПВС связан с подавлением синтеза фермента циклооксигеназы (ЦОГ), превращающего арахидоновую кислоту в простагландины [11]. В 90-е годы XX века были открыты две изоформы ЦОГ. Конститутивная циклооксигеназа (ЦОГ₁), в физиологических условиях участвует в синтезе простагландинов (Е₂) и простаглицлина с защитной функцией и оказывает цитопротекторное действие на слизистую желудка, предотвращает агрегацию тромбоцитов, участвует в нормальном функционировании почек и вазодилатации. Индуцируемая циклооксигеназа (ЦОГ₂) в норме отсутствует и вырабатывает простагландины при активизации медиаторами воспаления. В настоящее

время накоплено достаточное количество фактических данных, свидетельствующих о том, что основные терапевтические эффекты НПВП являются результатом ингибирования ЦОГ₂, в то время как развитие побочных реакций, таких как «НПВП – гастропатии», «НПВП – нефропатии», появление и нарастание артериальной гипертензии, связано с ингибированием ЦОГ₁ [2,7,9,10]. Создание в последние годы препаратов с преимущественным подавлением ЦОГ₂ (мелоксикам, нимесулид, набуметон) и специфических ингибиторов ЦОГ₂ (целебрекс) во многом решило проблему желудочно-кишечных осложнений НПВП.

В последние годы внимание исследователей привлечено к проблеме кардио-ренальной безопасности как селективных, так и неселективных НПВП в связи с их прогипертензивным действием. В крупных исследованиях продемонстрировано, что основные группы антигипертензивных препаратов при монотерапии снижают систолическое артериальное давление (АД) в среднем на 11-12 мм рт.ст., диастолическое АД на 6-7 мм рт.ст. Прием НПВП может способствовать повышению АД в пределах 10 мм рт.ст. и, таким образом, нивелировать действие антигипертензивных средств. В частности показано, что НПВП ослабляют гипотензивный эффект бета-блокаторов, иАПФ и диуретиков, так как их гипотензивное действие, помимо механизмов присущих каждому из классов препаратов, реализуется за счет влияния на простаглицлин, образующийся с участием ЦОГ₁ [4]. В большинстве работ, посвященных данному вопросу, в качестве НПВП фигурировали неселективные ингибиторы ЦОГ₁ и ЦОГ₂. В то же время сведения о совместном применении одного из преимущественно селективных ЦОГ₂ ингибиторов – нимесулида и антиги-

пертензивных препаратов весьма мало-численны и противоречивы.

С другой стороны одной из основных групп в лечении гипертензии являются иАПФ. В настоящее время создано более 30 препаратов, но, несмотря на присущие им общие черты, позволяющие по многим вопросам говорить о класс – эффекте, препараты внутри группы различаются по химической структуре и как следствие имеют особенности фармакокинетики. Лизиноприл – единственный гидрофильный иАПФ, не распределяющийся в жировой ткани, это свойство позволяет считать его средством выбора при лечении тучных пациентов с ГБ. Как известно, избыточный вес, ГБ и ОА тесно связаны. Помимо этого он единственный иАПФ, который для проявления эффекта после всасывания не требует предварительной биотрансформации в печени и не связывается с белками плазмы крови. Таким образом, он является предпочтительным средством в комбинированной терапии, поскольку не изменяет фармакокинетику других препаратов на уровне распределения и связывания с белками, биотрансформации в печени [5]. Поэтому, исключая по возможности фармакокинетическое взаимодействие, назначая одновременно лизиноприл и нимесулид можно судить о фармакодинамическом взаимодействии, то есть антагонистическом влиянии на уровень АД. В этой связи целью исследования явилось изучение эффективности и переносимости препарата нимесулид (нимулид), назначаемого одновременно с иАПФ лизиноприлом (лизорил) у больных ОА и ГБ.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных с гипертензивной болезнью I-II степени со средним и высоким риском развития сердечно-сосудистых ос-

ложнений по критериям (Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2005 года), страдавшие ОА с сопутствующим болевым синдромом и нуждавшиеся в приеме НПВП. Диагноз первичного остеоартроза основывался на клинкорентгенологических проявления данного заболевания в соответствии с критериями разработанными Л.И. Беневоленской и соавт. (1993), а также на основании критериев диагностики R.D. Althman (1995). Критериями исключения были: возраст старше 76 лет, вторичная артериальная гипертензия и артериальная гипертензия III степени, хроническая сердечная недостаточность ПБ-III стадия, непереносимость изучаемых препаратов, выраженные изменения функции печени и почек, эрозии или язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, значительный стеноз устья аорты.

Все пациенты были женского пола в возрасте от 41 до 75 лет (средний возраст составил $59,7 \pm 3,0$ года). Коксартроз наблюдался у 30 больных (II стадия по Келлгрэну у 18, III стадия у 12 больных), гонартроз у 37 больного (II стадия по Келлгрэну у 25, III стадия у 11 больных, IV стадия у 1 больной), их сочетание у 29 больных. У 21 пациентки имелся генерализованный остеоартроз. Длительность заболевания колебалась в пределах от 6 месяцев до 30 лет (в среднем $10,5 \pm 2,7$ лет). Гипертоническая болезнь I степени диагностирована у 4 (10%) больных, II степени у 36 (90%) больных. Длительность артериальной гипертензии колебалась от 6 месяцев до 34 лет и составила в среднем $11,1 \pm 3,2$ лет. Протокол исследования включал две фазы: подбор гипотензивной терапии лизиноприлом до достижения целевого уровня АД (менее 140 и 90 мм рт.ст.) в

нее 140 и 90 мм рт.ст.) в течение 14 дней под контролем суточного мониторирования АД (СМАД); курсовое лечение нимесулидом (12 недель) на фоне подобранной гипотензивной терапии в неизменных дозах. Средняя доза нимесулида составила 200 мг/сут, препарат назначался 2 раза в день. Средняя доза лизиноприла $13,5 \pm 3,4$ мг/сут, препарат назначался 2 раза в день.

До начала и после окончания лечения оценивались основные параметры суставного синдрома: выраженность болей в суставах в покое, при движении, стартовую боль, ночную боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); определяли индекс Лекена; также оценивали время наступления обезболивающего эффекта. По результатам СМАД проводимого до и по истечении срока наблюдения оценивали показатели среднего суточного, дневного, ночного как систолического так и диастолического АД, также определяли суточный индекс. Степень воздействия нимесулида на уровень АД определяли по критериям оценки прогипертензивного влияния. Выделяют препараты не обладающие прогипертензивным действием (увеличение АД менее 5% от исходных значений), обладающие средне выраженным прогипертензивным эффектом (увеличение от 5 до 10%), обладающие выраженным прогипертензивным действием (повышение более 10% от исходных величин) [2,3].

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у всех больных на фоне терапии нимесулидом произошло статистически значимое уменьшение болевого синдрома по данным визуальной аналоговой шкалы и достоверное изменение функционального состояния суставов по суммарному индексу тяжести

Лекена, он снизился с $13,6 \pm 1,6$ до начала терапии до $10,1 \pm 1,8$ ($p < 0,01$) после лечения. По мнению пациентов, максимальный обезболивающий эффект нимесулида наступил в среднем через

неделю с момента начала терапии, что согласуется с литературными данными. Полученные результаты наглядно отражены на рис. 1, 2.



Рис. 1. Динамика болевого синдрома по ВАШ, мм

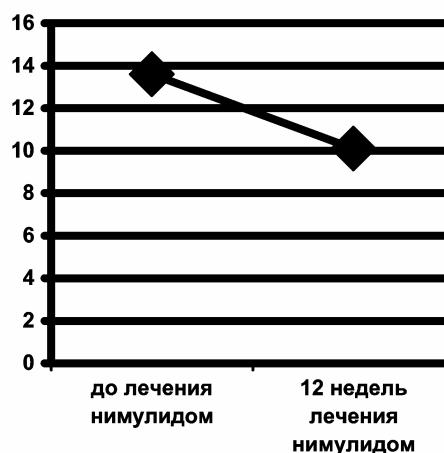


Рис. 2. Динамика индекса Лекена

По истечении 3-х месячного курса лечения нимесулидом и лизиноприлом по результатам СМАД достоверного увеличения среднесуточного систолического АД (САД) с $133,2 \pm 4,8$ до $140,5 \pm 6,0$ мм рт.ст. ($p > 0,05$) так и диастолического АД (ДАД) с $76,7 \pm 3,4$ до $80,4 \pm 3,6$ мм рт.ст. ($p > 0,05$) не отмечалось. Повышение АД за сутки составило 7,3 мм рт.ст. (5,4%) по систолическому АД и 3,7 мм рт.ст. (4,8%) по диастолическому АД рис.№3. В дневное время САД достоверно увеличилось с $137,0 \pm 4,4$ до $145,9 \pm 6,0$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), дневное ДАД не достоверно увеличилось с $81,8 \pm 3,2$ до $84,0 \pm 5,0$ мм рт.ст. ($p > 0,05$), повышение АД составило 8,9 мм рт.ст. (6,5%) и 2,2 мм рт.ст. (2,6%) по систолическому и диастолическому АД соответственно рис. 4. Ночное как систолическое так и диастолическое АД увеличились не достоверно, САД с $125,6 \pm 5,8$ до

$131,6 \pm 6,2$ мм рт.ст. ($p > 0,05$), ночное ДАД с $71,9 \pm 3,6$ до $73,2 \pm 3,6$ мм рт.ст. ($p > 0,05$), повышение АД составило по систолическому 6 мм рт.ст. (4,7%) и диастолическому АД 1,3 мм рт.ст. (1,8%) рис. 5. С учетом принятых критериев оценки прогипертензивного влияния можно сказать, что нимесулид обладает средне выраженным прогипертензивным воздействием на уровень систолического АД в дневные часы у больных остеоартрозом и гипертонической болезнью, контролируемой лизиноприлом. При этом нимесулид не нарушал циркадный ритм АД. Интересно отметить, что по истечении срока наблюдения произошло увеличение количества больных с нормальным снижением АД в ночное время («dipper») рис. 6. Это может быть связано с эффективным купированием болевого синдрома преимущественно в ночное время.

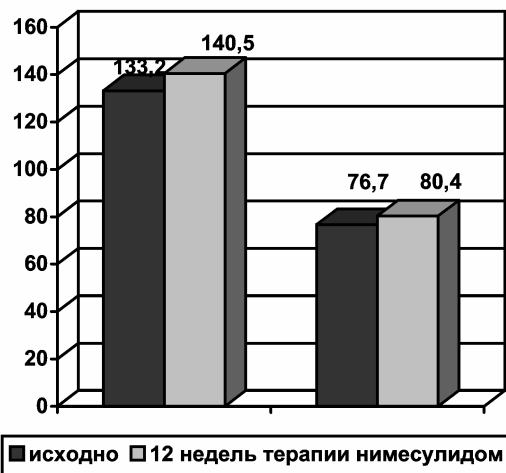


Рис. 3. Динамика среднесуточного САД и ДАД, мм рт.ст.

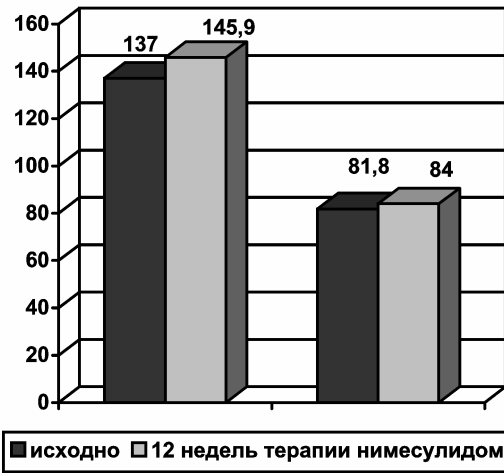


Рис. 4. Динамика дневного САД и ДАД, мм рт.ст.

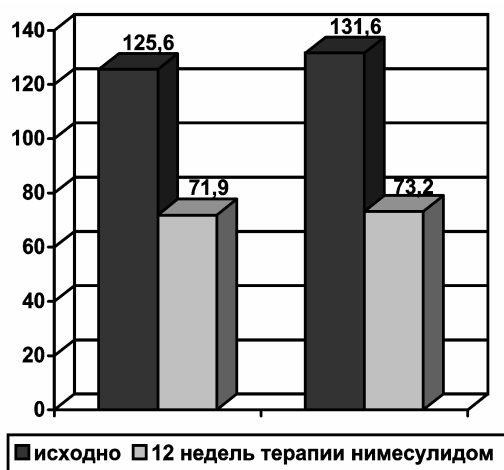


Рис. 5. Динамика ночного САД и ДАД, мм рт.ст.

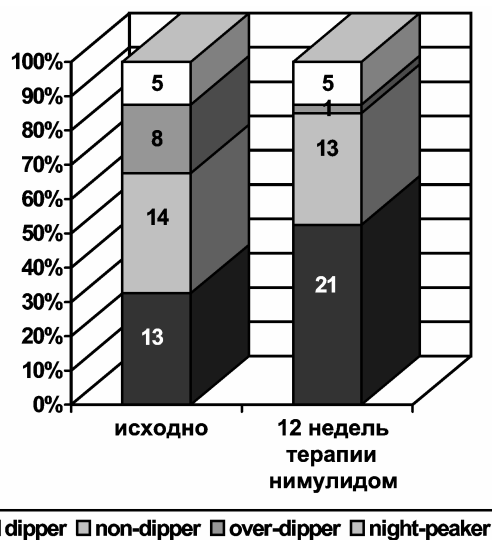


Рис. 6. Динамика суточного индекса САД и ДАД, мм рт.ст.

За время лечения побочные эффекты от приема нимесулида наблюдались у 4 больных. У двух больных наблюдались боли в эпигастрии и изжога, которые были купированы приемом гастропротекторов и не привели к отмене препарата. Двум пациентам препарат был отменен из-за появления отеков нижних конечностей, снижения диуреза, следует отметить, что у этих больных имелся

в виде сопутствующей патологии сахарный диабет II типа.

Обращает на себя внимание тот факт, что ни у одного пациента не наблюдалось развитие сухого кашля, наиболее частого побочного эффекта иАПФ, развитие которого связывают с увеличением продукции брадикинина. Возможно это связано с тем, что НПВП параллельно уменьшению синтеза про-

стагландинов приводят к снижению продукции и других медиаторов воспаления, в частности брадикинина.

Выводы

1. Преимущественно селективный ингибитор ЦОГ₂ – нимесулид обладает достоверным обезболивающим эффектом у больных страдающих ОА II и III стадией и контролируемой лизиноприлом ГБ I и II степени.

2. У больных ОА и ГБ на фоне базисной антигипертензивной терапии лизиноприлом после 3-х месячного курса лечения нимесулидом отмечается только достоверное повышение среднего дневного САД, в то время как достоверного повышения среднего дневного ДАД, среднесуточного САД и ДАД не отмечено.

3. В результате приема нимесулида и лизиноприла наблюдается увеличение количества больных с нормальным снижением АД в ночное время («dipper»), что может быть связано с эффективным купированием болевого синдрома в ночное время.

4. Нимесулид и лизиноприл у больных ОА в сочетании с ГБ характеризуются хорошей переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Эффективность и переносимость нимесулида у больных ревматическими заболеваниями / Р.М. Балабанова, Т.П. Гришаева, О.В. Степанец // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – №1. – С.48-50.
2. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов и трамала на уровень артериального давления при лечении остеоартроза у больных с артериальной гипертензией / Л.Б. Лазебник [и др.] // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – №1. – С.28-33.
3. Коцюбинская О.Б. Дифференцированное лечение остеоартроза нестероидными противовоспалительными препаратами при артериальной гипертензии: автореф. дис. ... кан. мед. наук / О.Б. Коцюбинская. – М., 2003. – 26 с.
4. Мареев В.Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Мареев В.Ю. // Сердце: жур. для практикующих врачей. – 2003. – Т. 2, №4 (10). – С.152-158.
5. Остроумова О.Д. Возможности лизиноприла (Диротона) при лечении больных артериальной гипертензией / О.Д. Остроумова // Атмосфера. Кардиология. – 2003. – №3. – С.26-28.
6. Хитров Н.А. Сопутствующая патология внутренних органов у больных остеоартрозом в пожилом и старческом возрасте / Н.А.Хитров, В.В. Цурко, А.В. Королев // Клин. геронтология. – 2003. – №6. – С.19-23.
7. Цветкова Е.С. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза / Е.С. Цветкова, Е.Ю. Панасюк // CONSILIUM-MEDICUM. – 2003. – Т. 5, №2. – С.100-103
8. Чичасова Н.В. Возможность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных с заболеваниями суставов и артериальной гипертензией / Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова, Е.Л. Насонов // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – №2. – С.1-4.
9. Шварц Г.Я. Переносимость современных нестероидных противовоспалительных препаратов / Г.Я. Шварц // Врач. – 2004. – №7. – С.49-52.
10. Fitzgerald G.A. COX-2 inhibitors and the cardiovascular system / G.A. Fitzgerald, Y. Cheng, S. Austin // Clin. Exp. Rheumatology. – 2001. – Vol.19, N6 (Suppl. 25). – P. 31-36.
11. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs / J.R. Vane // Nature (New Biol.). – 1971. – P.231, 232-235.

**THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE USE OF NIMULIDUS(НЕПЕРЕВЕДЕНО)
FOR PEOPLE WHO HAVE OSTEOARTHRITIS WITH HYPERTONIA**

E.V.Ligina

There was done the estimation of effectiveness and safety of selective inhibitor COG2-nimesulidus(непереведено) in the treatment of people who have osteoarthritis and hypertonia controled by lisinopril.