

Особенности лечения суставного синдрома у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией

И.В. Егоров, В.В. Цурко

ММА им. И.М. Сеченова

Известно, что при наличии у пациента суставного синдрома и артериальной гипертензии (АГ) существует проблема повышения уровня АД при сочетанном назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и большинства классов антигипертензивных препаратов. Этот эффект может сопровождаться увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Задачей врача становится выбор оптимальной схемы лечения мышечно-скелетной патологии у пациентов с АГ. Для данной категории больных препаратом выбора может служить нимесулид.

SPECIFIC FEATURES OF TREATMENT FOR ARTICULAR SYNDROME IN ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

I.V. Egorov, V.V. Tsurko

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

A patient with the articular syndrome and arterial hypertension (AH) is well known to have elevated blood pressure levels with co-administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and most classes of antihypertensive agents. This effect may be attended by a higher risk for cardiovascular events. A physician's task is to choose the most optimal treatment regimen for musculoskeletal disease in patients with AH. Nimesulide may be the drug of choice in treating this group of patients.

Врачи, ежедневно встречающиеся с пожилыми пациентами на приеме или в стационаре, хорошо знают, насколько частым оказывается сочетание артериальной гипертензии (АГ) с остеоартрозом (ОА). По данным эпидемиологических исследований, в США примерно 12–20 млн человек принимают одновременно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и гипотензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больных, страдающих АГ. В старшей возрастной группе эти диагнозы оказываются рядом у 50% пациентов. При этом человек живет с, пусть и терпимой, но практически постоянной болью. В других случаях болевые ощущения могут быть достаточно выраженными, особенно если суставной синдром обусловлен, например, подагрой. Гиперурикемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1] в связи с непосредственным патологическим влиянием повышенного уровня мочевой кислоты на стенку сосудов. Наличие при этом гипертонической болезни (ГБ) в свою очередь еще больше увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [2], тогда как интенсивная подагрическая боль в период обострения поддерживает стабильно высокий уровень АД. Когда-то М. Сервантес сказал: «Нет такой боли, нет такого страдания, телесного или душевного, которых не ослабило бы время и не исцелила бы смерть». Благо, в наш просвещенный век есть средства куда более простые и без таких, скажем, фатальных «побочных эффектов».

Начиная с 70-х годов прошлого столетия появились НПВП, обладающие достаточным противовоспалительным эффектом и относительно хорошей переносимостью по сравнению с производными ацетилсалициловой кислоты. Однако НПВП не свободны от развития побочных реакций, что связано с механизмом их действия. Известно, что все классические НПВП примерно в равной степени связываются с циклооксигеназой (ЦОГ) 1-го и 2-го типа – ферментом, участвующим в распаде арахидоновой кислоты. Откры-

тие роли ЦОГ 1 и ЦОГ 2 явилось очень важным для изучения возможностей лечения воспалительных процессов [3].

ЦОГ 1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в различном количестве), относится к категории «конституциональных» ферментов, регулирующих эффекты простагландинов (ПГ). Известно, что подавление активности ЦОГ 1 приводит к снижению выработки физиологически необходимых ПГ, обеспечивающих нормальное функционирование слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), микрососудов, интерстиция почек, клеток печени, агрегацию тромбоцитов [4]. Не только практикам врачам, но и студентам медицинских вузов сегодня прекрасно известно, что влияние НПВП именно на ЦОГ 1 приводит к язвенно-эрозивному повреждению слизистой оболочки ЖКТ более чем у 30% пациентов. Эндоскопическое исследование позволило уточнить частоту данного побочного эффекта, так как у 50–80% пациентов НПВП-индуцированные язвы протекают бессимптомно [5].

Однако нередко упускают из вида, что НПВП, мало влияя на АД у пациентов с его исходно нормальными показателями, достоверно повышают среднее АД у больных с АГ [6]. Через широкий спектр простагландинзависимых механизмов НПВП в дополнение к прямому действию на сосуды могут изменять АД, влияя на различные почечные механизмы [7]. Однако изменения уровня АД и функции почек (клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, экскреция натрия и воды) под влиянием НПВП выявляют не у всех больных с АГ, что, по-видимому, обусловлено особенностями функционирования почек и отражено в результатах ряда исследований [8]. С влиянием обсуждаемых препаратов на ЦОГ 1 связывают и развитие периферических отеков, интерстициального нефрита, дезагрегации тромбоцитов и повышенной кровоточивости [9].

Напротив, ЦОГ 2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Ингибция ЦОГ 2 рассматривается

как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, в то же время ингибция ЦОГ 1 ведет к развитию побочных эффектов. Поэтому эффективность и токсичность «стандартных» НПВП связывают с их низкой селективностью, т.е. способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ. Эти данные послужили основой для создания новой группы НПВП, которые обладают всеми положительными свойствами «стандартных» НПВП, но менее токсичны в отношении как гастроинтестинальных слизистых оболочек, так и сердечно-сосудистого риска [10]. Их определяют как специфические ингибиторы ЦОГ 2, или ЦОГ 1-сберегающие препараты. Наибольшее признание среди этих препаратов получил нимесулид [11].

Нимесулид появился в 1985 г. и с этого времени прочно вошел в клиническую практику более чем в 50 странах мира. Клиническая эффективность препарата при воспалительных заболеваниях суставов чрезвычайно высока [12, 13]. Его стойкий противовоспалительный эффект связан с подавлением синтеза не только ПГ, но и супероксидных анионов, фактора активации тромбоцитов, лейкотриена В₄, со снижением активности эластазы и коллагеназы, уменьшением апоптоза хондроцитов и рядом других факторов. При этом низкую частоту поражения ЖКТ на фоне лечения нимесулидом связывают не только с его ЦОГ 2-селективностью, но и с антигистаминным действием, приводящим к снижению секреции соляной кислоты в желудке. Оптимальная доза препарата — 100 мг 2 раза в день.

По результатам нескольких плацебоконтролируемых исследований частота побочных эффектов на фоне приема нимесулида не отличается от таковой при использовании плацебо или лучше, чем на фоне приема других НПВП [14]. При анализе материалов нескольких широкомасштабных открытых клинических испытаний, в которые вошло 22 939 пациентов с ОА, леченных нимесулидом в дозе 100–400 мг/сут в течение 5–21 дня (в среднем — 12 дней), общая частота побочных эффектов, главным образом со стороны ЖКТ, составила 8,2%. При этом развитие побочных эффектов явилось основанием для прерывания лечения только в 0,2% случаев, а серьезных анафилактических реакций или осложнений со стороны ЖКТ (язвы, кровотечение) не зарегистрировано. Аналогичные данные получены в отношении безопасности и эффективности нимесулида при подагре [15], необходимость назначения НПВП при которой иллюстрируют слова Цицерона: «Иногда можно застонать и мужчине».

Между тем влияние НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы изучено не так хорошо. Выработку ПГ, являющихся регуляторами сосудистого тонуса и водно-солевого баланса, как и высвобождение ренина, также контролирует ЦОГ. НПВП влияют на функцию почек, замедляя почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, приводя к задержке калия и натрия. Связанная с этим задержка жидкости может вызвать повышение АД и гиперкалиемию [16]. У большинства людей эти эффекты не вызывают клинических проблем, но у некоторых пациентов с измененной функцией почек могут развиваться осложнения. Механизм повышения АД на фоне приема НПВП обусловлен, по-видимому, подавлением ЦОГ 2. По мнению ряда авторов, это связано с задержкой натрия на фоне изменений почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. При этом у людей, не чувствительных к соли, АД может не меняться в ответ на прием НПВП [17].

У пациентов с эссенциальной АГ отмечается повышение концентрации простагландина Е₂. По данным метаанализа, подавление ПГ НПВП может приводить к большему повышению АД у нелеченых гипертоников, чем у нормотоников [18]. У следующих категорий больных имеется риск повышения АД на фоне лечения НПВП: пожилые люди, пациенты с нарушением функции почек, страдающие сахарным диабетом. Следует учитывать, что если пациент использует лекарства, эффективность которых усиливается приемом диуретиков или натрийурезом, то риск повышения АД также увеличен. К таким препаратам относятся: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, α- и β-адреноблокаторы и вазодилататоры. Другими словами, выбор у врача при лечении данной категории пациентов всегда оказывался невелик: при необходимости длительного обеспечения анальгезии с помощью НПВП было возможным назначение лишь современных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда [19, 20].

В связи с этим особенно важным видится использование такого НПВП, которому не свойственны указанные выше эффекты. Опубликованные в этом году данные позволяют считать таковым нимесулид [21]. В недавно завершившемся исследовании, в котором сравнивали эффект нимесулида (Найз, «Dr. Reddy's Laboratories») и диклофенака, акцент был сделан именно на изучении влияния этих препаратов на течение АГ и уровень АД у нормотоников.

Было установлено, что Найз в меньшей степени способен повышать АД у лиц с исходно нормальным его уровнем и у больных ОА, страдающих эссенциальной АГ. Механизм повышения АД у больных ОА в сочетании с ГБ, принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ, в частности диклофенак, связан с задержкой в организме натрия и воды, нарушением проксидантного баланса и метаболизма оксида азота. Эти данные позволяют считать, что повышение АД в подгруппах больных ОА в сочетании с АГ также связано и с нарушением эндотелиальной функции, что, вероятно, ведет к повышенной выработке вазоконстрикторных биологически активных веществ. В ходе проведенного исследования удалось установить, что у пациентов, страдающих ОА в сочетании с АГ и принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ (диклофенак), формируются не только задержка натрия и увеличение объема внеклеточной жидкости, но и более значимая эндотелиальная дисфункция, что способствует повышению АД и как следствие — ухудшению течения ГБ [22]. Напротив, в подгруппе пациентов с ОА в сочетании с АГ, принимающих селективный ингибитор ЦОГ 2 Найз, данные изменения показателей системной гемодинамики и эндотелиальной функции были сопоставимы с исходными показателями, что обосновывает целесообразность применения данного препарата в комплексном лечении больных ОА в сочетании с эссенциальной АГ [23].

Таким образом, нимесулид может считаться средством выбора при купировании острого и лечения хронического суставного синдрома у пациентов с ГБ, поскольку установлены его безопасность и отсутствие значимых взаимодействий с антигипертензивными препаратами. Конфуций предупреждал: «Того, кто не задумывается о далеких трудностях, поджидают близкие неприятности». Практический врач, будь то терапевт, ревматолог или кардиолог, обязан учитывать преимущества нимесулида, поскольку сочетание АГ с различными формами суставного поражения весьма часто встречается в пожилом возрасте.

- Mateus M.P., Cruz C.M., Alves de Matos A.C. et al. Prevalence and characterisation of uric gout disease in a rheumatology outpatient's clinic. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 328.
- Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia. *Clin med* 2002; 80(2): 77–8.
- Blanco F.J., Guitian R., Moreno J. et al. Effect of anti-inflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes *J Rheumatol* 1999; 26: 1366–73.
- Mitchell J.A., Lucas R., Vojnovic I. et al. Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events. *FASEB J* 2006; 20: 2468–75.
- Langman M.J., Weil J., Wainwright P. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1302.
- Pritchard G., Lyons D., Webster J. Do trandolapril and indomethacin influence renal function and renal functional reserve in hypertensive patients? *Brit J Clin Pharmacology* 1997; 44(2): 145–9.
- Breyer M.D., Breyer R.M. Prostaglandin E receptors and the kidney. *Amer J Physiology* 2000; 279(1): 12–23.
- Quilley J., Bell-Quilley C.P., McGiff J.C. Eicosanoids and hypertension. *Hypertension*. Ed. J. H. Laragh, B.M. Brenner. N.Y.: Raven Press, 1995; 1: 963–82.
- Smit-van Oosten A., Boonstra A.H., Navis G. et al. Reduced cyclooxygenase involvement in renal vascular endothelial function. *Nephron Physiol* 2005; 100: 21–30.
- Fries S., Grosser T. The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 445–51.
- Егоров И.В., Цурко В.В. Суставной синдром в ревматологии: современная патогенетическая концепция и обоснование терапевтического применения нимесулида. *Фарматека* 2008; 8: 37–41.
- Rainsford K.D. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1161–70.
- Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите. *Тер арх* 2003; 5: 60–4.
- Gatcia Rodrigues L.I., Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet* 2006; 368: 1745–7.
- Nilsson S.E., Takkinen S., Tryding N. et al. Arterial hypertension and purine metabolic disorder. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 111–24.
- Sandler D.P., Burr F.R., Weinberg C.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 165–72.
- Avanzini F., Palumbo G., Alli C. et al. Effects of low dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2000; 13: 611–6.
- Johnson A.C., Nguyen T.V., Day R.O. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
- Dahlof B., Sever P., Poulter N.R. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии (исследование ЭТНА). *Consilium medicum* 2005; 7: 25–7.
- Khan S. Nimesulide and adverse drug reactions: Time for a database. *J Postgrad Med* 2008; 54: 242–6.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертензией, остеоартрозом и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ). *Серд недостаточность* 2005; 204–8.
- Aw T.J., Haas S.J., Liew D. et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–96.

Перспективы применения современного противовоспалительного препарата мелоксикам (Амелотекс) в клинической практике

М.С. Елисеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Представлены данные об эффективности, безопасности, переносимости, основных механизмах действия, перспективах применения в клинической практике мелоксикама — современного селективного в отношении циклооксигеназы 2 нестероидного противовоспалительного препарата. Показаны преимущества инъекционной формы мелоксикама, характеризующейся быстрым и продолжительным анальгетическим действием.

PROSPECTS FOR CLINICAL APPLICATION OF THE CURRENT ANTI-INFLAMMATORY DRUG MELOXICAM (AMELOTEX)

M.S. Eliseyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents data on the effectiveness, safety, tolerance, major mechanisms of action, and prospects for clinically using meloxicam, a current selective nonsteroidal anti-inflammatory drug, against cyclooxygenase-2. It describes the advantages of meloxicam for injections, which begins acting promptly and shows an adequate long analgesic effect.

Лекарственные средства, обладающие анальгетическим эффектом, используются практически во всех областях медицины. Ведущую роль в лечении боли при ревматических заболеваниях играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По данным M.R. Griffin, их вынуждены принимать около 40% пожи-

лых людей (старше 65 лет), причем 6% — практически постоянно [1], а общая стоимость ежегодно назначаемых в Англии НПВП в последние годы составляет примерно 200 млн фунтов стерлингов [2].

По современным представлениям, основной противовоспалительный и анальгетический эффект НПВП связан с