

Лечение хронических заболеваний суставов

Н.В. Чичасова

Кафедра ревматологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова kafedraRheum@yandex.ru

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova kafedraRheum@yandex.ru

Заболевания суставов различной локализации остаются одной из самых частых причин обращения к врачу наряду с артериальной гипертензией и являются социально значимыми болезнями. Во-первых, эти заболевания поражают значительную часть населения. Наиболее распространенная патология суставов – деформирующий остеоартроз (ОА). У лиц старше 65 лет его частота достигает 97%. Среди хронических воспалительных заболеваний суставов первое место по распространенности занимает ревматоидный артрит (РА), который практически во всех случаях приводит к инвалидизации уже через 3–5 лет после дебюта болезни. Во-вторых, при этих заболеваниях развивается стойкий болевой синдром, который может быть связан с различными причинами, чаще всего обусловлен развитием синовита. В норме болевые окончания имеют все структуры сустава, за исключением хряща. При ОА происходит частичная васкуляризация и иннервация хряща. Истончение и повреждение хряща снижают его амортизационные свойства, увеличивается нагрузка на субхондральную кость, развиваются отек и боль. Кроме того, фибрилляция хряща также индуцирует боль и воспаление.

Данные, полученные при изучении влияния боли на прогноз при ОА, свидетельствуют:

- около 20% больных не получают адекватного лечения хронического болевого синдрома. Уровень боли у них по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляет 5 см [1];
- хроническая боль при ОА приводит к уменьшению продолжительности жизни женщин в среднем на 10–12 лет;
- продолжительность жизни пожилых больных ОА в большей степени зависит от интенсивности боли, чем от наличия сопутствующих потенциально жизнеугрожающих заболеваний (рис. 1) [2];
- риск прогрессирования ОА в равной степени связан и с болевым синдромом, и с рентгенологическими изменениями (рис. 2).

Таким образом, адекватное устранение боли при ОА, связанной с воспалительными процессами в различных структурах сустава, имеет большое значение для улучшения функционального и жизненного прогноза у больных. Гиперэкспрессия простагландина ПГЕ₂ (ЦОГ 2-зависимый механизм) не только обуславливает развитие синовита, но и потенцирует выделение других медиаторов воспаления (интерлейкинов, металлопротеаз и др.), вызывает повреждение хрящевой ткани, снижает порог к апоптозу хондроцитов, индуцированному NO. На рис. 3 показано, что избыток ПГЕ₂ увеличивает распад протеогликанов, основных структурных элементов хрящевой ткани [3, 4].

При РА хронический синовит имеет большую выраженность, чем при ОА. Это приводит к многолетней постоянной боли. Именно боль вызывает функциональную недостаточ-

ность опорно-двигательного аппарата уже на ранних стадиях болезни, приводит к дестабилизации сердечно-сосудистой системы, развитию тревоги и депрессии. Кроме того, гиперэкспрессия ЦОГ 2 в нейронах спинальной хорды вызывает феномен вторичной гипералгезии и развитие общих симптомов болезни, таких как лихорадка, утомляемость (рис. 4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектами, поэтому незаменимы в лечении артрологических заболеваний. Быстрое развитие обезболивающего эффекта и определяет их широкое применение при патологии суставов. Позитивный эффект НПВП связан с ингибированием ЦОГ 2, участвующей в распаде поврежденных при воспалении и других поражениях клеточных мембран. ЦОГ 2 отвечает за выделение провоспалительных простагландинов и других медиаторов воспаления не только в суставах, но и в других органах и тканях, в первую очередь в стенках сосудов. Поэтому использование селективных ингибиторов ЦОГ 2 имеет важное клиническое и социальное значение.

Преимущества селективных ингибиторов ЦОГ 2 в лечении хронических заболеваний хорошо известны:

- достоверное уменьшение частоты развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек, печени [5];
- отсутствие негативного влияния на синтез основных компонентов матрикса суставного хряща в отличие от неселективных НПВП [3, 6];
- возможность длительного применения при хронических заболеваниях суставов и пролонгация противовоспалительной терапии у больных ОА с упорным синовитом и др.

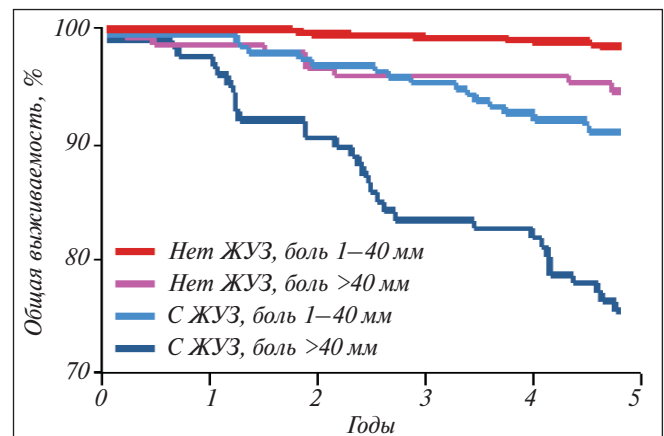


Рис. 1. Смертность в течение 5 лет в пожилой популяции в зависимости от выраженности боли (от >40 до ≤40 мм) в группах с жизнеугрожающими заболеваниями (ЖУЗ) и без них [2]

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

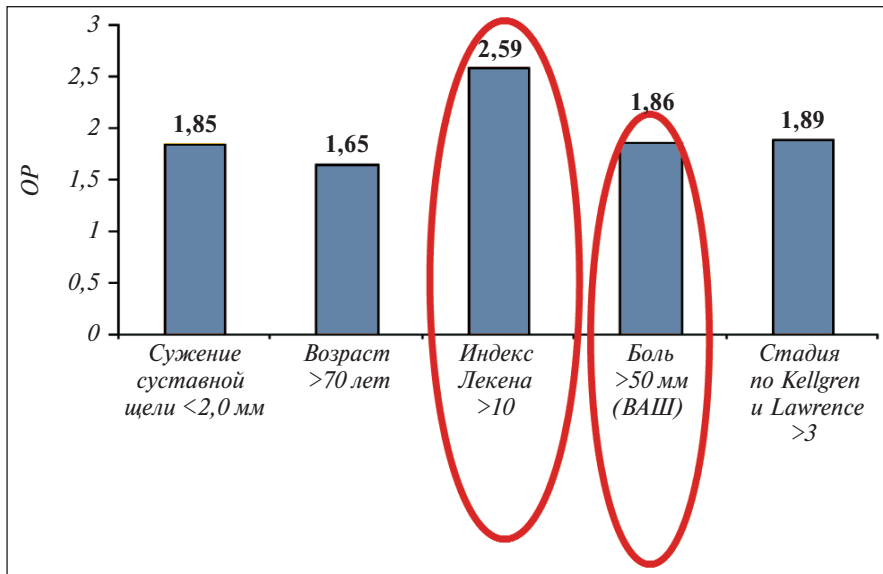


Рис. 2. Факторы риска прогрессирования ОА тазобедренного сустава [3]

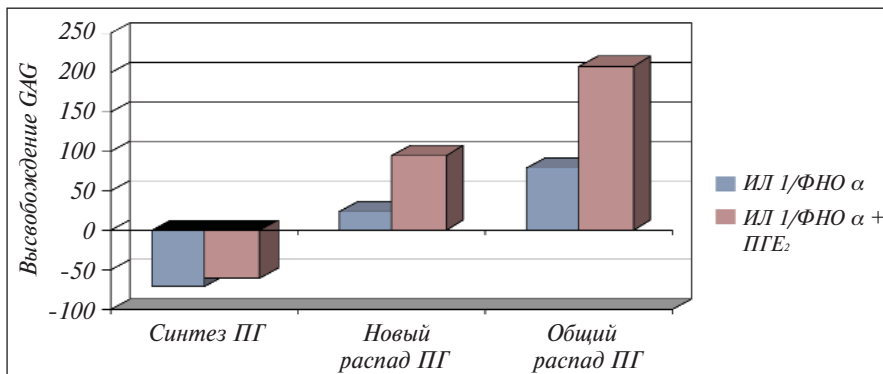


Рис. 3. Влияние провоспалительных медиаторов на синтез и распад протеогликанов (ПГ) [4]

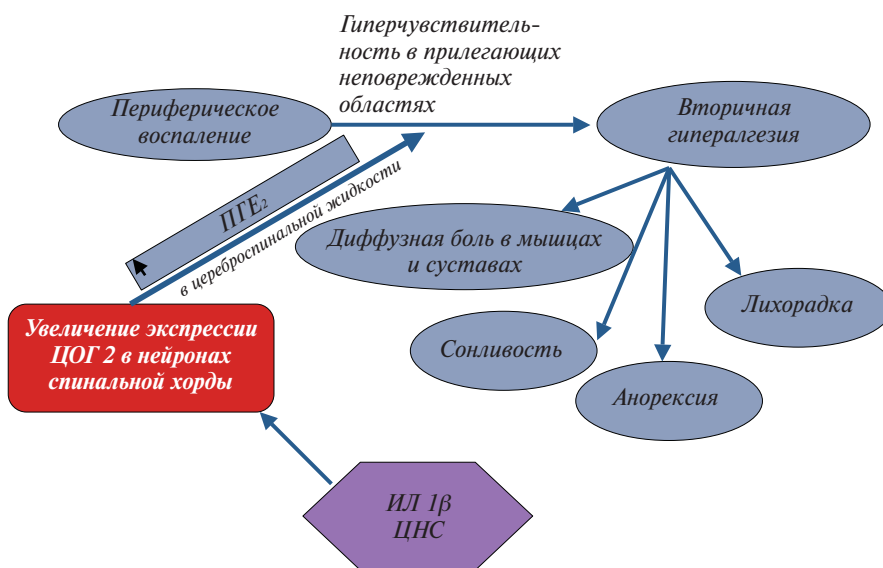


Рис. 4. Роль ЦОГ 2 в периферической нервной системе и ЦНС

В клинической практике селективные ингибиторы ЦОГ 2 заняли прочное место, хотя их терапевтический потенциал

можно сделать следующие выводы: а) этой категории больных показаны селективные ингибиторы ЦОГ 2; б) эта категория

используется практическими врачами не в полной мере. Нередко возникают «мифы» об их потенциальной токсичности, в первую очередь в отношении сердечно-сосудистой системы. В западной литературе появились публикации о гепатотоксичности нимесулидов, основанные на единичных и плохо документированных клинических случаях. Эти аспекты хотелось особо обсудить в данном сообщении.

Препарат найз (Dr. Reddy's Laboratory, Индия) много лет используется в клинической практике в России. Препарат зарегистрирован и для лечения детей при условии особо тщательного контроля безопасности терапии.

Найз относится к селективным ингибиторам ЦОГ 2, что доказано в исследованиях *in vitro* на молекулярных моделях [7] и *in vivo* [8]. Механизм действия препарата представлен на рис. 5.

От чего же зависит успех лечения НПВП, в частности найзом?

1. Выбор препарата с учетом факторов риска развития побочных реакций. Эти факторы риска представлены на рис. 2 и хорошо знакомы клиницистам. Однако их влияние на различные проявления непереносимости НПВП разное. До настоящего времени наиболее частой причиной прерывания лечения НПВП (до 5%) является диспепсия (тошнота, рвота, гастралгии, чувство тяжести в верхней части живота). Доказано, что эти симптомы не коррелируют с факторами риска развития НПВП-гастропатии и тяжелыми повреждениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (язва, кровотечение, перфорация). Развитие же эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка в 58–80% случаев проходит бессимптомно [9, 10] и плохо коррелирует с риском кровотечения. Наиболее часто множественные эрозии и язвы желудка возникают (независимо от возраста) в первые месяцы назначения НПВП. При продолжении лечения бывают рецидивы. В наибольшей степени язвенно-эрозивные повреждения слизистой оболочки желудка связаны с наличием «язвенного» анамнеза. Таким образом, в первые месяцы применения НПВП больные нуждаются в эндоскопическом контроле. При выявлении эрозивного язвенного процесса, развившегося при приеме НПВП, необходимо

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

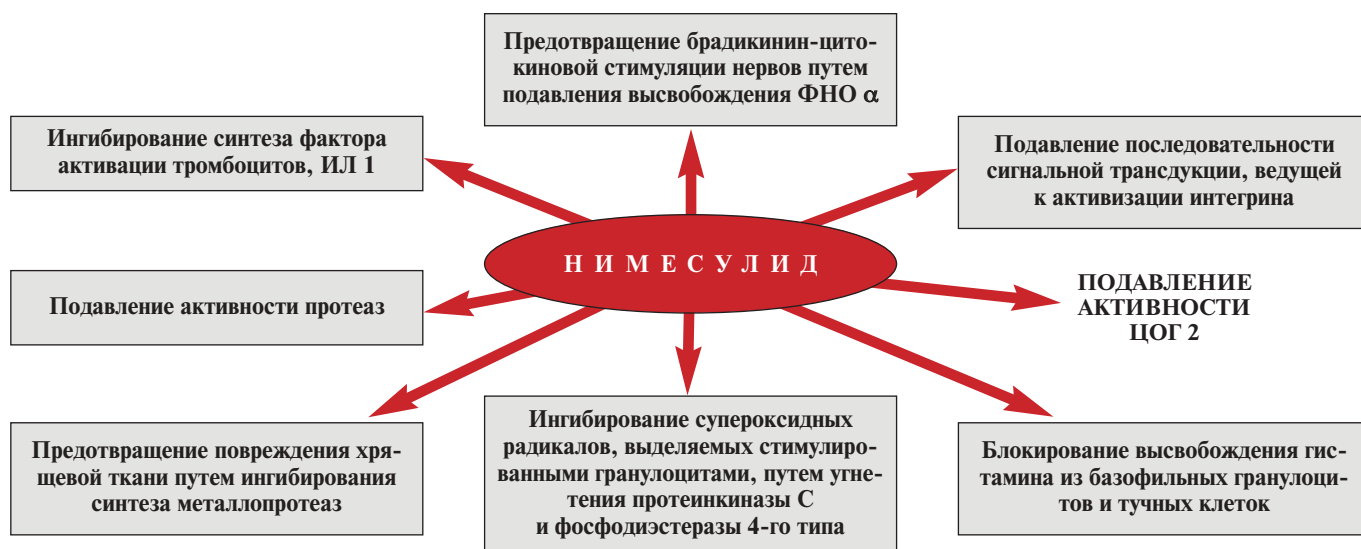


Рис. 5. Основные механизмы действия нимесулида

больных нуждается в динамическом клинко-эндоскопическом наблюдении. Назначение ингибиторов ЦОГ 2 значительно уменьшает частоту развития НПВП-гастропатии, но не полностью ее предупреждает [11]; в) для профилактики НПВП-индуцированных язв неэффективны H_2 -блокаторы или антациды, профилактику можно проводить лишь ингибиторами протонной помпы. С факторами риска ассоциируются тяжелые осложнения со стороны ЖКТ: кровотечения и перфорации. Имеются данные, что у лиц старше 65 лет до 70% осложненных кровотечением гастродуоденальных язв заканчивается летальным исходом. Следовательно, именно пожилые больные в первую очередь нуждаются в назначении средств с наибольшей селективностью в отношении ЦОГ 2. Кроме того, у лиц пожилого возраста, как правило, имеется несколько факторов риска непереносимости НПВП: сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, необходимость сочетания с препаратами, имеющими сходные реакции непереносимости. Данные многолетнего эндоскопического контроля за переносимостью различных НПВП свидетельствуют о том, что нимесулид не отличается по безопасности от других селективных ингибиторов ЦОГ 2 (рис. 6) и характеризуется явно меньшей частотой повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП. О хорошей переносимости найза со стороны ЖКТ свидетельствуют данные как отечественных авторов (табл. 1, см. рис. 6), так и зарубежных контролируемых исследований [12, 13], постмаркетингового изучения переносимости нимесулида в 17 странах у 118 831 385 больных [14, 15].

2. Применение неселективных НПВП ведет к повреждению интерстиция почек. Известно, что при РА – заболевании, требующем многолетнего непрерывного использования НПВП, по данным патологоанатомических исследований,

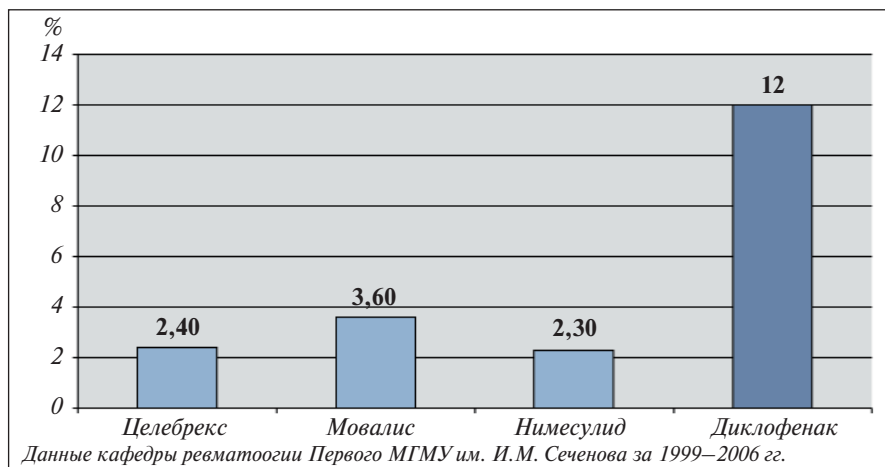


Рис. 6. Частота язвообразования при лечении ЦОГ 2-селективными НПВП

частота интерстициального нефрита достигает 100%. Фермент ЦОГ 2 в интерстиции почек отсутствует, поэтому назначение селективных ингибиторов ЦОГ 2 не влияет на уровень клубочковой фильтрации. За 10 лет (с 1988 по 1997 г.) применения нимесулида у 100 тыс. больных появилось 11 сообщений о побочных реакциях со стороны почек. Из них только в 4 случаях проводилась монотерапия нимесулидом [15]. Эти данные свидетельствуют, что возможно применение найза (как и других ингибиторов ЦОГ 2) при хронической почечной недостаточности I–II степени в неизмененных суточных дозах, требуемых для подавления воспалительного процесса.

3. Неселективные НПВП (особенно диклофенак) во многих случаях оказывают негативное действие на функцию печени. Влияние селективных ингибиторов ЦОГ 2 на печень сопоставимо с таковым плацебо. Говоря о переносимости НПВП со стороны печени, особенно в связи с полемикой, которая периодически возникает в печати, следует привести конкретные статистические данные:

- при кратковременном использовании нимесулида повышение уровня АСТ и АЛТ отмечается у 0,4% больных, при использовании его более 6 мес – у 1,5% [17]. Напом-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 1. Частота поврежденных слизистой ЖКТ, выявленных при эзофагогастродуоденоскопии в НИИР РАМН с 2000 по 2005 г. (данные А.Е. Каратеева)

Препарат	Число больных	Частота патологии ЖКТ, % больных единичные эрозии	% больных множественные эрозии + язва
Неселективные НПВП			
Диклофенак	3088	13,6	17,5
Индометацин	401	14,5	17,7
Пироксикам	199	13,1	19,1
Ибупрофен	120	21,7	19,2
Селективные НПВП			
Нимесулид	263	11,0	9,9
Мелоксикам	213	13,5	11,3
Целебрекс	145	6,3	7,3

Таблица 2. Диапазон суточных терапевтических доз (в мг) НПВП

Препарат	Суточная доза
Аспирин	500–1000
Диклофенак	50–200
Ибупрофен	600–3200
Кетопрофен	50–300
Индометацин, метиндол	50–200
Пироксикам	10–20
Мелоксикам	7,5–15
Нимесулид	50–200
Целебрекс	100–400
Аркоксия	60–120

ним, что прием диклофенака вызывает повышение уровня АСТ и АЛТ примерно у каждого 5-го больного;

- по сообщению органов здравоохранения Финляндии, с 1985 по 2002 г. в мире зарегистрировано лишь 195 случаев непереносимости нимесулида со стороны печени (www.pharmabiz.com);

- при регистрации нимесулида для использования в детской практике в Индии было проведено исследование его безопасности 600 педиатрами. При этом не было ни одного сообщения о тяжелых гепатотоксических реакциях [18];

- в крупном популяционном исследовании гепатотоксичности нимесулида [19] представлен анализ частоты лекарственного поражения печени у 400 тыс. больных, получавших различные НПВП с 1997 по 2001 г. Было показано, что НПВП в целом повышают риск развития патологии печени. Однако ее частота очень низкая (общая частота – 29,8

на 100 тыс. пациентов-лет, относительный риск – 1,4). При этом нимесулид вызывал гепатопатию в 35,3 случая на 100 тыс. пациентов-лет. Это значительно реже, чем при лечении диклофенаком (39,2) и ибупрофеном (44,6). Тяжелое поражение печени (цитоллиз, холестатический синдром) при применении НПВП – редкое осложнение (1 случай на 10 тыс. больных).

НПВП-индуцированная гепатопатия носит характер метаболической или иммунологической идиосинкразии. Факторами риска ее развития являются: пожилой возраст, женский пол, патология гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, генетические аномалии, гипоальбуминемия, гепатотоксические реакции в анамнезе.

Таким образом, особенного гепатотоксического влияния нимесулидов на печень не зарегистрировано. Тем не менее единичные сообщения о симптомах непереносимости со стороны печени при приеме нимесулида должны настораживать практического врача при необходимости назначения НПВП (особенно диклофенака) больным с факторами риска.

4. Особые сложности вызывает лечение неселективными ингибиторами ЦОГ больных с сопутствующими заболеваниями бронхов, в первую очередь с бронхиальной астмой. Регуляция просвета бронхов осуществляется простагландинами, вырабатываемыми ЦОГ 1, поэтому подавление этой изоформы ЦОГ может привести к бронхоспазму или изменению течения бронхиальной астмы (хорошо известна особая форма астмы – «аспириновая астма»). Селективное ингибирование ЦОГ 2 позволяет избежать такого осложнения. Кроме того, как показано на рис. 5, нимесулид блокирует выделение гистамина из базофильных гранулоцитов и тучных клеток.

5. Эффективность любого препарата (и НПВП не исключение) зависит от применения оптимальных терапевтических доз (табл. 2). Этот подход также сохраняется и в отношении суточных доз селективных ингибиторов ЦОГ 2. К сожалению, большинство врачей не используют дозы этих препаратов более 200 мг/сут, что приводит к недостаточности их эффекта, особенно при хронических заболеваниях суставов и выраженной активности воспаления. Естественно, что при ОА используются более низкие дозы НПВП. С учетом зависимость от дозы увеличения реакций непереносимости неселективных НПВП использование ингибиторов ЦОГ 2 позволяет добиться оптимального соотношения риск/польза. Наибольший опыт применения найза в ревматологической практике в Российской Федерации накоплен при ОА. Обычно найз назначают этой категории больных в дозе 200 мг/сут, что обеспечивает достижение клинического эффекта в 87% [20] – 93% [21] случаев.

6. При лечении дегенеративных поражений суставов (ОА периферических суставов или позвоночника) следует учитывать, что неселективные НПВП отрицательно влияют на хрящ [6, 22] и утяжеляют течение ОА. Именно поэтому в ре-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

комендациях EULAR указано, что начинать лечение ОА следует с анальгетических средств, а НПВП назначают короткими курсами и в низких дозах. Однако известно, что у ряда больных ОА протекает с упорным болевым и воспалительным синдромом, обуславливая почти постоянную потребность в НПВП. Для этих больных препаратами выбора являются селективные ингибиторы ЦОГ 2, которые не оказывают отрицательного действия на хрящ [23, 24], а для целебрекса показано даже увеличение синтеза активных гликозаминогликанов в экспериментальном исследовании и положительное влияние на течение ОА коленных суставов в 2-летнем плацебоконтролируемом исследовании TRIAL [25].

7. Поскольку ЦОГ 2 участвует в процессе активизации остеокластов, селективные ингибиторы ЦОГ 2 предпочтительны и у больных остеопорозом или с факторами риска его развития.

8. Особенно часты в популяции заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности артериальная гипертензия (АГ). Более чем у 1/3 пациентов, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата, регистрируется АГ [26]. Известно, что неселективные ингибиторы ЦОГ, т. е. все классические НПВП, способны повышать АД вследствие влияния на простагландины почек. Кроме того, они снижают эффективность большинства антигипертензивных препаратов: бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), диуретиков (за исключением блокаторов Са-каналов) [27]. Отсутствие у селективных ингибиторов ЦОГ 2 подавляющего влияния на агрегацию тромбоцитов заставило внимательно изучить их воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Итак, данные многочисленных лабораторных и клинических исследований, метаанализ, включавший около 1,5 млн пациентов с патологией суставов, позволяют сделать следующие выводы:

1) хроническое воспаление само по себе является реальным фактором риска развития и прогрессирования повреждения сосудистой стенки с развитием атеросклероза, а степень повышения концентрации СРБ – столь же весомый фактор риска развития атеросклероза, как и повышение уровня холестерина в сыворотке;

2) подавление воспаления в суставах приводит к уменьшению риска развития острых коронарных катастроф и острой сердечной смерти;

3) увеличение риска развития острого инфаркта миокарда, по данным метаанализа, включившего 1 400 000 пациентов, показано для индометацина, диклофенака, но не для ингибиторов ЦОГ 2. Исключением стал рофекоксиб, увеличение суточной дозы которого прямо коррелирует с отрицательным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Это послужило основанием для снятия этого препарата с производства (рис. 7) [28];

4) неселективные ингибиторы ЦОГ способны повышать АД вследствие влияния на простагландины почек и

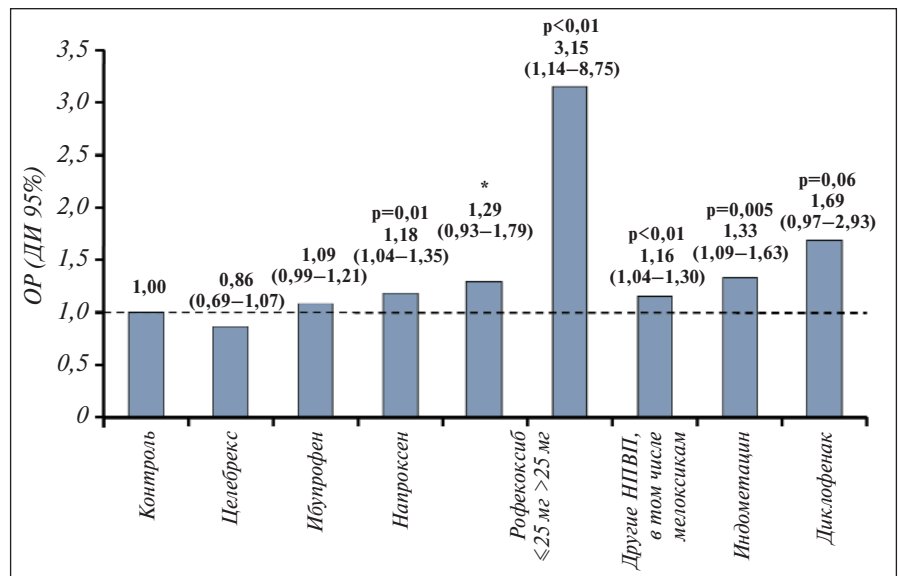


Рис. 7. Риск острого инфаркта миокарда или внезапной смерти при применении НПВП (системный метаанализ 1 400 000 пациентов)

снижать эффективность большинства антигипертензивных препаратов: бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков (за исключением блокаторов Са-каналов) [27, 28];

5) ингибиторы ЦОГ 2 не влияют на АД и эффективность лекарственных средств для его снижения.

Последний тезис подтвержден данными отечественных исследований, в которых больные с суставной патологией и АГ получали найз. Известно, что частота АГ у больных с патологией суставов достаточно высока. Особенно это касается пациентов старше 65 лет, у которых частота патологии суставов составляет около 49%, а АГ – 40%. При РА у 36% больных имеется АГ [29].

В нашем исследовании [30] участвовало 40 больных ОА (32) и РА (8) в возрасте 49–79 лет (58,8±18,3 года), страдающих АГ более 5 лет и получающих стабильную дозу антигипертензивных препаратов не менее 6 мес без явных проявлений сердечной недостаточности. Большинство больных (28) назначали ингибиторы АПФ (эналаприл 10–30 мг/сут), остальным (12) – бета-блокаторы (анаприлин 20–40 мг/сут). Все больные после 3-дневного перерыва в приеме НПВП (ибупрофен, мовалис, кетонал, диклофенак) получали рандомизировано либо диклофенак в дозе 100–150 мг/сут, либо найз в дозе 200–400 мг/сут* на 20 дней. АД регистрировали 6 раз в сутки: после пробуждения; перед первым приемом антигипертензивных или нитратных препаратов; через 2 ч после их приема и далее еще 3 раза с равными промежутками в течение всего периода «отмывки», первую и последнюю неделю приема НПВП. В остальное время АД регистрировали 4 раза в сутки каждые 3 ч с момента пробуждения. На протяжении исследования пациенты вели дневник, в котором фиксировали уровень АД, прием антигипертензивных препаратов и нежелательные реакции. Статистическую обработку данных проводили методом сопряженных пар.

Практически у всех больных обеих групп к концу периода «отмывки» отмечалось увеличение среднесуточного

* Дозу препарата подбирали в соответствии с действовавшей на тот момент инструкцией по применению.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 3. Уровень АД (в мм рт. ст.) у больных ОА и РА, получавших диклофенак (n=20) или найз (n=20; M_{разн.}±σ)

Среднесуточное АД	Диклофенак	Найз
САД к концу периода «отмывки»	-18,561±1,63 (n=20)	-16,98±14,05 (n=20)
ДАД к концу периода «отмывки»	-9,27±7,55*** (n=20)	-11,29±6,52 (n=20)
САД через 1 нед лечения	-14,29±7,37*, *** (n=18)	-2,99±3,22* (n=20)
ДАД через 1 нед лечения	-3,31±5,42**, *** (n=18)	1,44±4,05** (n=20)
САД к концу лечения	-10,74±11,0**, *** (n=12)	-1,71±5,22** (n=20)
ДАД к концу лечения	-7,021±1,85**, ***	-1,96±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 (критерий Стьюдента).

тивное влияние препарата на течение АГ: повышение САД и/или ДАД, сопровождавшееся неприятными субъективными ощущениями – головная боль, кардиалгия (у 16 пациентов), развитие гипертонического криза (у 2 больных – отмена диклофенака через 6–14 дней лечения), увеличение потребности в приеме антигипертензивных препаратов (у 6). У больных, получавших найз, не отмечено увеличения потребности в антигипертензивной терапии и значимого изменения уровня АД. Все 20 больных закончили 3-недельный период лечения. Диклофенак был отменен у 8 пациентов в связи с ухудшением течения АГ: развитие гипертонического криза (у 2) и нарастание уровня как

АД (табл. 3). Тем не менее в течение 1-й недели лечения, как видно из данных табл. 3, различия в среднем систолическом АД (САД) были достоверно выше при приеме диклофенака, а на фоне лечения найзом практически не отличались от исходных показателей (p<0,001). В меньшей степени на фоне диклофенака в течение 1-й недели лечения увеличилось среднесуточное диастолическое АД (ДАД) – на 3,31±5,42 мм рт. ст.; увеличения этого параметра к концу 1-й недели лечения найзом не зарегистрировано. У 16 из 20 больных, получавших диклофенак, отмечено нега-

САД, так и ДАД (у 2), что потребовало увеличение дозы эналаприла в обоих случаях; в связи с гастралгиями (у 2), диареей (у 1), головной болью (у 1). Увеличение среднесуточного САД у больных, закончивших лечение диклофенаком, было статистически достоверным и составило 15,74±11,0 мм рт. ст.; к концу лечения найзом – 1,71±5,22 мм рт. ст. (p>0,05). Известно, что изменение САД является более важным фактором риска кардиоваскулярной патологии, чем изменение ДАД. Уменьшение уровня САД на

Таблица 4. Динамика суточного АД у больных ОА без АГ

Показатель	Суточное АД			
	группа 1А: больные, получавшие найз 200 мг/сут (n=9)		группа 1Б: больные, получавшие диклофенак 100 мг/сут (n=8)	
	исходное	через 1 мес	исходное	через 1 мес
Среднее суточное АД, мм рт. ст.:				
САД	108±6,4	127±5,7*	112,0±5,9	130±12,3*
ДАД	70,1±5,3	72,3±4,6	81,2±3,2	89,0±5,8*
Среднее дневное АД, мм рт. ст.:				
САД	103±19	122±6,0*	116,0±4,6	121,0±6,3*
ДАД	69±12,9	77,0±13,0*	78,0±2,5	81,0±2,7*
Среднее ночное АД, мм рт. ст.:				
САД	102±5,3	109,0±6,0	108,0±6,4	111,0±8,0
ДАД	63±5,6	64,0±12,0	68,0±4,4	68,0±4,0
Средняя суточная ЧСС, уд/мин	73±10	69,0±4,0	70,0±9,9	69,0±5,5
Индекс времени, %:				
САД	0	4,0±5,0	2,5±3,7	8,0±12,0*
ДАД	2,25±2,8	8,0±13,0	9,3±7,3	10,0±10,0
Вариабельность:				
САД	8,25±1,37	13,0±3,0	9,4±1,6	8,0±1,8
ДАД	7,0±1,5	9,0±1,0	8,1±1,5	8,0±1,3
Индекс площади, САД, мм · ч:				
сутки	0,36±0,61	8,9±12,3	8,23±10,5	20,8±25,8*
день	0,01±0,02	2,44±3,5	1,64±2,7	7,46±1,58*
ночь	0,35±0,61	6,28±8,4	6,43±8,01	13,22±14,27*
Индекс площади ДАД, мм · ч:				
сутки	1,36±1,68	21,02±26,8*	18,36±19,9	22,6±18,2*
день	0,51±0,23	9,24±14,6*	7,43±10,99	8,0±10,9
ночь	1,63±1,98	11,8±14,16*	10,93±11,6	14,6±8,4

Примечание. Здесь в и табл. 5–8: * – p<0,05.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 5. Динамика суточного АД у больных ОА и АГ

Показатель	Суточное АД			
	группа 2А: больные, получавшие найз 200 мг/сут (n=11)		группа 2Б: больные, получавшие диклофенак 100 мг/сут (n=12)	
	исходное	через 1 мес	исходное	через 1 мес
Среднее суточное АД, мм рт. ст.:				
САД	143,0±7,9	140,0±12,3	147,0±12,4	156,0±7,6**
ДАД	91,3±10,4	90,1±3,1	90,1±10,3	92,0±4,3
Среднее дневное АД, мм рт. ст.:				
САД	149,0±3,8	136,0±7,0*	142,0±8,8	148,0±7,0*
ДАД	88,0±6,4	79,0±5,0*	85,0±7,7	87,0±6,0
Среднее ночное АД, мм рт. ст.:				
САД	139,0±7,0	120,0±14,6*	131,0±20,0	138,0±10,0*
ДАД	80,0±8,5	66,0±6,5*	75,5±13,6	79,0±7,0
Средняя суточная ЧСС, уд/мин	64,0±6,5	65,0±4,6	69,0±7,4	65,0±8,2
Индекс времени, %:				
САД	77,00±9,9	45,9±24,0*	62,0±25,0	47,0±25,0
ДАД	44,0±22,0	15,0±16,0*	40,0±20,0	33,0±25,0
Вариабельность:				
САД	13,2±2,3	12,0±3,0	12,8±2,8	13,0±3,0
ДАД	11,8±4,0	9,0±1,0	9,3±1,7	9,0±1,0
Индекс площади, САД, мм · ч:				
сутки	259,7±88,9	78,5±54,9*	95,6±60,2	222,5±10,3**
день	143,9±43,4	36,4±29,2*	53,7±30,8	101,2±62,0*
ночь	115,7±51,4	29,3±29,0*	38,8±31,7	121,2±58,0**
Индекс площади ДАД, мм · ч:				
сутки	94,7±81,1	3,08±3,5*	37,6±29,9	109,1±70,1*
день	45,5±41,5	3,11±2,9*	22,2±20,2	46,3±24,0**
ночь	49,6±40,1	0,01±0,02*	15,0±15,3	62,8±37,1**

Примечание. ** – p<0,01.

Таблица 6. Динамика показателей ИМК у больных ОА без АГ

Показатель	ИМК			
	1А группа: больные, получавшие найз 200 мг/сут (n=9)		1Б группа: больные, получавшие диклофенак 100 мг/сут (n=8)	
	исходно	через 1 мес	исходно	через 1 мес
СИ, л/м ² /мин	3,37±0,87	3,4±0,62	3,19±0,65	2,91±0,79*
УИ, мл/м ²	42,6±7,9	41,6±3,9	40,0±5,2	36,6±5,6
ОПСС, дин · с/см ²	1510±233,6	1646±147,8	1550±279	1848±282,5*
Общий объем жидкости	99,3±1,13	100,5±1,6	99,1±1,4	100,5±0,96
Внеклеточный объем жидкости	99,0±1,5	100,6±1,5	98,3±1,7	101,7±2,24*
Внутриклеточный объем жидкости	98,3±1,03	98,8±0,9	98,56±1,16	99,8±1,23

12 мм рт. ст. снижает риск развития инфаркта миокарда на 27%, усугубления застойной сердечной недостаточности на 55% и инсульта на 56% [29, 30].

Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании В.И. Мазурова и соавт. [31], в котором сравнивали гемодинамические показатели у 40 больных ОА, имеющих (23) или не имеющих (17) сопутствующую АГ, при лечении найзом или диклофенаком. Больные этих двух групп были сопоставимы по локализации и рентгенологической стадии ОА. Пациенты, имевшие ОА в сочетании с АГ, были примерно на 10 лет старше больных с нормальным уровнем АД. Доза найза составляла 200 мг/сут,

диклофенака – 100 мг/сут. Для лечения АГ больным назначали ренитек (эналаприл) по 5–10 мг 2 раза в сутки. До назначения НПВП и через 1 мес, помимо клинического осмотра и оценки боли (ВАШ), пациентам проводили ЭКГ, суточное мониторирование АД, импедансометрическую кардиографию (ИМК), определение уровня десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови по методике J. Hladovcs и соавт. (1978), а также оценку состояния эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой (проба с нитроглицерином) вазодилатации (ЭЗВД, ЭНВД соответственно) плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 7. Динамика показателей ИМК у больных ОА с АГ

Показатель	ИМК			
	2А группа: больные, получавшие найз 200 мг/сут (n=11)		2Б группа: больные, получавшие диклофенак 100 мг/сут (n=12)	
	исходно	через 1 мес	исходно	через 1 мес
СИ, л/м ² /мин	2,61±0,5	2,65±0,34	2,8±0,8	2,56±0,59*
УИ, мл/м ²	39,0±5,07	40,1±4,5	40,0±9,3	37,4±8,8
ОПСС, дин · с/см ²	1945±467,7	2054±434,7	1781±203,3	2111±260,5*
Общий объем жидкости	98,0±2,0	99,3±1,6	99,08±2,0	99,0±1,95
Внеклеточный объем жидкости	96,2±3,8	99,7±1,3	97,67±4,6	99,9±4,4*
Внутриклеточный объем жидкости	98,5±1,5	99,2±1,3	99,08±1,13	99,25±0,95

Таблица 8. Динамика показателей функции эндотелия у больных ОА с АГ

Показатель	Больные, получавшие найз		Больные, получавшие диклофенак	
	исходно	через 1 мес	исходно	через 1 мес
ЭЗВД	8,0±3,0	8,1±2,3	8,4±1,9	7,6±2,8*
ЭНВД	17,8±2,1	17,2±1,3	17,0±2,4	16,8±2,4*
Десквамированные эндотелиоциты	5,99±3,4	6,4±1,2	6,95±1,97	7,72±2,16*

Через 1 мес лечения статистически значимых различий в уменьшении боли по ВАШ на фоне приема найза или диклофенака не отмечено ($p>0,05$). Средние параметры суточного мониторирования АД представлены в табл. 4, 5. При назначении найза больным ОА без АГ (группа 1А) среднее суточное САД и среднее дневное САД и ДАД повышалось в пределах нормы без субъективных ощущений. В группе 1Б, леченной диклофенаком, отмечено более значимое увеличение как среднесуточного, так и среднедневного САД и ДАД ($p<0,05$), что сопровождалось ухудшением самочувствия, а в 1 случае потребовалось назначение гипотензивной терапии.

У больных с ОА и АГ, получавших найз (группа 2А), статистически значимого увеличения уровня АД не зарегистрировано. А при лечении диклофенаком (группа 2Б) достоверно повышался уровень среднесуточного САД ($p<0,01$), среднедневного САД ($p<0,05$). При этом индекс площади САД за сутки увеличился более чем в 2 раза ($p<0,05$), а ДАД – почти в 3 раза ($p<0,05$), что свидетельствует о стабильности повышения АД в течение суток. Эти изменения АД сопровождалось ухудшением самочувствия, появлением одышки, отеков нижних конечностей, что потребовало коррекции гипотензивной терапии (увеличение дозы ренитека или применение комбинированной терапии).

Существенных изменений параметров системной гемодинамики в подгруппах больных, получавших найз, не выявлено (табл. 6, 7). В подгруппе пациентов с исходно нормальным уровнем АД, получавших диклофенак, отмечались достоверное ($p<0,05$) увеличение общего периферического сопротивления (ОПСС), снижение параметров, отражающих общую производительность сердца (СИ, УИ) и существенное увеличение объемов внеклеточной жидкости. Еще более значимая отрицательная динамика показателей системной гемодинамики наблюдалась у больных с АГ, получавших диклофенак. При срав-

нительном исследовании влияния найза и диклофенака на функцию эндотелия у больных ОА с АГ установлено (табл. 8), что прием найза не влиял на показатели ЭЗВД и ЭНВД. В то же время при лечении диклофенаком полученные статистически значимые ($p<0,05$) изменения ЭЗВД, ЭНВД и количества десквамированных эндотелиоцитов. Эти данные свидетельствуют: неселективный ингибитор ЦОГ диклофенак достоверно ухудшал функцию эндотелия, хотя механизмы такого влияния остаются не ясны и требуют дальнейшего изучения.

Эти данные еще раз подтверждают, что применение селективных ингибиторов ЦОГ 2, к которым относится найз, положительно влияет на состояние эндотелия сосудов. У больных с риском развития тромбозов эти препараты должны назначаться совместно с низкими дозами аспирина. Такое сочетание может привести к увеличению частоты осложнений со стороны ЖКТ, поэтому эти больные должны находиться под тщательным наблюдением (эндоскопическое исследование ЖКТ и мониторинг параметров гемодинамики, профилактические мероприятия).

Найз – эффективный противовоспалительный препарат. Как и у всех НПВП, его эффективность зависит от дозы. При лечении больных ОА, как правило, бывает достаточным назначение его в дозе 200 мг/сут, что обеспечивает и анальгетический, и противовоспалительный эффект. Как уже упоминалось, ингибиторы ЦОГ 2 в отличие от классических НПВП не оказывают отрицательного влияния на суставной хрящ. Кроме того, нимесулид ингибирует ИЛ 1 [32], апоптоз хондроцитов [33], подавляет активность металлопротеаз [34], что подтверждает отсутствие у него отрицательного влияния на суставной хрящ.

Таким образом, найз зарекомендовал себя как эффективный безопасный селективный НПВП. При индивидуальном подборе его дозы количество больных, ответивших на лечение, достигает 93%, при этом наблюдается хорошая переносимость терапии.

Найз®



Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)



упаковок препарата

Доверие, основанное на опыте



* **Данные продаж бренда Найз за период 1 квартал 2002 – 1 квартал 2009. Количество указано в упаковках.**

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Epidemiology of chronic pain in Europe. *Eur J Pain* 2005; Epub ahead of print.
2. Pincus T., Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Sessions. San Diego, California.
3. Dougados M., Gueguen A., Nguyen M. et al. Requirement for total hip arthroplasty: an outcome measure of hip osteoarthritis? *J Rheum* 1999;26:855–61.
4. Mastbergen S.C., Bijlsma J.W.J., Lafeber F.P.E.G. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycan are differently regulated by nitric oxide and prostaglandin-E2. *Ann Rheum Dis* 2008;67: 52–8.
5. Kaplan-Machlis B., Klostermeyer B.S. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann Pharmacother* 1999;33:979–88.
6. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *РМЖ* 2005;13(8):539–42.
7. Garcia-Nieto B., Perez C., Checa A. et al. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999;38 (Suppl.):14–8.
8. Shan A.A., Murray F.E., Fitzgerald D.J. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity. *Rheumatology* 1999;38 (Suppl.):19–23.
9. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complication of peptic ulceration. *Gut* 1987;28:527–32.
10. Singh G., Ramey D.R., Morfield D. et al. Gastrointestinal tract complications on non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1996;156:1530–6.
11. Каратеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А. и др. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России. *Клин мед* 2005;5:33–8.
12. Husskisson E.C. Double-blind randomized, multicenter clinical study to evaluate the efficacy and tolerability of nimesulide vs diclofenac in patients suffering from osteoarthritis. *Helsinn Healthcare* 1997;1:36–44.
13. Porto A., Almedia H., Cunha M.J. et al. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritic patients. *Eur J Rheum Inflam* 1994;14:33–8.
14. Mele G., Memeo A., Mellesi L. et al. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. *Arch Med Int* 1992;44:213–21.
15. Fusetti G., Magni E., Armandola M.C. Tolerability of nimesulide. *Epidemiological data. Drugs* 1993;46 (Suppl. 1):277–80.
16. Leone R., Conforti A., Chiotto E. et al. Nimesulide and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:151–4.
17. Boelsterli U.A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity. Focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25:633–48.
18. Kulkarni S. On safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. *Curr Sci* 2002;83:1442–3.
19. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18–22.
20. Балабанова Р.М., Чичасова Н.В., Цветкова Е.С. и др. Отчет о клиническом испытании препарата Найз (нимесулид) фирмы Редди'с Лаборафорис ЛТД при остеоартрозе. В кн.: Опыт применения препарата Найз в Российской Федерации. М., 2002; 7–8.
21. Маслова Е.С., Злобина Т.И., Антипова О.В. и др. Селективный НПВП Найз в лечении остеоартроза. В кн.: Опыт применения препарата Найз в Российской Федерации. М., 2002;38–45.
22. Haskinsson E.C., Berry H., Gishen P. et al. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee *J Rheum* 1995;22:1941–6.
23. Rashad S., Revell P., Hemingway A. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989;2:i:519–22.
24. Mastberger S.C., Lafeber F.P., Bijlsma J.W. Selective COX-2 inhibition prevents proinflammatory cytokine-induced cartilage damage. *Rheumatology* 2002;41:801–8.
25. Hajjal H.E.L., Marcellis A., Devogelaer J.-P. et al. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage. *J Rheum* 2003;30:2444–51.
26. Ruoff G. Management of pain in patients with multiple health problems: a guide for the practicing physician. *Am J Med* 1998;105(1B):53S–60S.
27. Graham D.J., Campen D.H., Hui R. et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475–81.
28. 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.
29. Izzo J.L., Levy D., Black H.R. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000;35:1021–4.
30. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Возможности применения селективных ингибиторов ЦОГ 2 у больных с заболеваниями суставов и артериальной гипертензией. *Науч-практ ревматол* 2004;2:37–40.
31. Мазуров В.И., Побегай О.В., Мартынов И.В. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией.
32. Di Batista J.A., Fahmi H., He Y. et al. Differential regulation of interleukin-1-induced cyclooxygenase-2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblasts. *Clin and Exp Rheum* 2001;19;1(Suppl.22): S3–S5.
33. Mikherjee P., Rachita C., Aisen P.S. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin and Exp Rheum* 2001;19;1(Suppl. 22): S7–S11.
34. Benett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1:277–86.