

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ КУПИРОВАНИИ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*Кардиоваскулярная патология часто встречается при подагре, при этом артериальная гипертензия (АГ) является ведущей. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для купирования атаки подагры у пациентов с сопутствующей АГ может спровоцировать её дестабилизацию, а также могут выявляться новые случаи латентно протекающей АГ. Задачами исследования стали определение уровня дестабилизации АГ у пациентов при купировании подагрического артрита с помощью НПВП, а также уровень приверженности пациентов с подагрой и сопутствующей АГ к антигипертензивной терапии (АГТ). Среди 430 пациентов с подагрой определено количество пациентов с впервые выявленной АГ и количество пациентов с дестабилизацией сопутствующей АГ при приёме НПВП. Выявлен низкий уровень приверженности пациентов с подагрой к АГТ. Показано, что дестабилизация АГ при приёме НПВП пациентами с подагрой лишь частично связана с неэффективно проводимой АГТ.*

**Ключевые слова:** *нестероидные противовоспалительные препараты, подагрический артрит, дестабилизация артериальной гипертензии, приверженность к антигипертензивной терапии.*

**E. A. Mikhnevich**

### **HYPERTENSION DURING THE TREATMENT OF GOUTY ARTHRITIS WITH NSAIDS**

*Cardiovascular diseases are common in gout, with the hypertension (HTN) being the most frequent. Taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with gout can result in destabilization of pre-existing HTN or the development of new episodes of HTN. Objectives of the study were to determine the influence of NSAIDs on destabilization of HTN among patients with gouty arthritis and to study a level of compliance to anti-hypertensive treatment (AHT) in such patients. Among 430 patients with gouty arthritis were registered new episodes of HTN and destabilized HTN in patients with GA and pre-existing*

*HTN. Study evidenced a low level of compliance to AHT of gouty patients. Destabilized HTN in patients with GA induced by NSAIDs was only partly due to non-regular and ineffective AHT.*

**Key words:** *non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gouty arthritis, destabilization of hypertension, compliance to anti-hypertensive treatment.*

**Б**езопасность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) определяется, в первую очередь, желудочно-кишечным и кардиоваскулярным рисками. На сегодняшний день доказано, что кардиоваскулярные нежелательные реакции при применении НПВП превышают гастроинтестинальные. В исследовании MEDAL показано, что риск развития инфаркта миокарда при применении НПВП превышает риск развития всех желудочно-кишечных побочных проявлений вместе взятых [7]. На сегодняшний день доказано, что применение НПВП вызывает дестабилизацию существующей артериальной гипертензии (АГ), но не её развитие [9, 10]. Изучение кардиоваскулярной безопасности начинается с изучения дестабилизации АГ при назначении НПВП, как наиболее просто выявляемого показателя, а также с учётом того, что АГ является основным фактором риска кардиоваскулярных осложнений [2]. К примеру, в исследовании VIGOR было показано, что повышение АД на 1,6 мм рт. ст. при применении напроксена и на 4,6 мм рт. ст. при применении рофекоксиба увеличивает риск КВ осложнений в 2,88 раз. Согласно результатам проведенных исследований уровень дестабилизации АГ при назначении НПВП достигает 30% среди пациентов с ревматоидным артритом, остеоартрозом и хронической болью внизу спины [3, 11].

Целью настоящего исследования было определение степени влияния НПВП, назначаемых для купирования подагрического артрита (ПА), на дестабилизацию АГ, а также уровень приверженности данной категории пациентов к антигипертензивной терапии (АГТ).

### Материалы и методы

В исследование было включено 430 пациентов с ПА, находившихся на лечении во 2-й городской клинике г. Минска за период с 2009 г. по 2012 г. Всем пациентам был выставлен диагноз подагры на основании классификационных критериев ПА (ACR, 1977) [12]. 88,9% пациентов составляли мужчины. Возраст больных на момент поступления в стационар составлял в среднем  $55,4 \pm 11,3$  (M  $\pm$  SD) лет. Длительность подагры составляла  $7,9 \pm 6,8$  года, а средняя продолжительность последнего обострения –  $17,8 \pm 10,8$  дня. Характеристика пациентов по признакам подагры представлена в таблице 1.

Коморбидная патология у наших пациентов представлена следующим образом: АГ у 76,3% (n = 328) пациентов, ИБС у 54,9% (n = 236) пациентов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ФК II-III (NYHA) у 14% (n = 60) пациентов, ХБП у 73,3% (n = 315) пациентов, сахарный диабет у 17,4% (n = 75) пациентов.

Критериями включения в исследование были: соответствующая диагностическим критериям сустав-

ная подагра, назначение на амбулаторном и госпитальном этапах НПВС для купирования ПА.

Критериями исключения из исследования считали: впервые установленный или сомнительный диагноз подагры, сопутствующие декомпенсированный сахарный диабет, тяжёлая сердечно-сосудистая и печёночная патологии, инфекции, злокачественные опухоли, ХБП V стадии.

При развитии подагрической атаки пациентам, обратившимся в поликлинику по месту жительства, назначались НПВС. Пациентам назначались НПВП преимущественно с коротким и средним периодами полувыведения. 25,1% (n = 108) пациентов не имели диагноза АГ до момента обследования и им не назначался ни один из гипотензивных препаратов, остальные 74,9% (n = 322) пациентов имели АГ различного срока давности и тяжести.

Среди НПВП назначались по частоте убывания: диклофенак – 230 (53,5%) пациентов, нимесулид – 67 (15,6%) пациентов, мелоксикам – 21 (4,9%) пациент, монотерапия окситеном, эторикококсибом, этодолаком, ибупрофеном проводилась у 20 (4,7%) пациентов, комбинацию этих препаратов принимали 92 (21,4%) пациента. Средний срок применения НПВС на амбулаторном этапе составил  $10,8 \pm 4,77$  дней. При поступлении в стационар всем пациентам выполнялось общеклиническое обследование, включающее регулярное измерение артериального давления (АД) общепринятым методом, при его повышении > 140/90 мм рт. ст. проводилось измерение АД каждые 3 часа. Дестабилизацию АД у пациентов с ПА рассматривали при повышении АД выше > 140/90 мм рт. ст. и проведении коррекции АГТ. Всем пациентам определяли концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты, С-реактивного протеина, общего белка и альбумина, глюкозы, креатинина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, билирубина, АСТ, АЛТ, электролитов, а также прово-

Таблица. Характеристика пациентов с подагрой

Признаки подагры	Значение признака
Возраст, годы $\pm$ SD	$55,4 \pm 11,3$
Длительность подагры, годы $\pm$ SD	$7,9 \pm 6,8$
Длительность последнего обострения, дни $\pm$ SD	$17,8 \pm 10,8$
Поражение 1 плюснефалангового сустава % (n)	68,8(296)
Полиартрит % (n)	26,7 (115)
Тофусы подкожные и в/кожные % (n)	50,7 (218)
Нефролитиаз % (n)	36,1 (155)
Рентген-признаки % (n)	49,8 (214)
Гиперурикемия % (n)	83,7(360)
Повышение уровня С – реактивного протеина % (n)	42,3(182)

## □ Оригинальные научные публикации

дилось исследование мочевого осадка для выявления протеинурии, включая микроальбуминурию. Инструментальные исследования включали рентгенографию поражённых суставов, ультразвуграфию почек, исследование синовиальной жидкости при пункции суставов или содержимого тофусов на наличие кристаллов моноурата натрия.

### Статистика

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с пакета данных Excel и использованием пакетов программы STATISTICA (версия 10,0). Оценка различия по частоте исследуемого признака проводилась на основе точного критерия  $\chi^2$ . Статистическую значимость различий констатировали при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

Из 430 пациентов с ПА 108 (25,1%) не имели диагноза АГ до момента обследования и не принимали ни один из гипотензивных препаратов. У 10,2% ( $n = 44$ ) пациентов этой группы был впервые выставлен диагноз АГ и назначено соответствующее лечение. По анамнезу у этих пациентов в течение последних 1–3-х лет неоднократно отмечались подъёмы АД. В данной ситуации можно говорить о не своевременно диагностированной АГ, и в соответствии с этим о дестабилизации АГ на фоне проводимой терапии НПВП. Согласно российским экспертам, значительный процент пациентов живёт с не выявленной, или латентно про-

текающей АГ [6]. Поскольку подагра часто сочетается с АГ, раннее выявление АГ у данной категории больных должно быть настойчивым.

У 74,9 % ( $n = 322$ ) пациентов с ПА наблюдалась сопутствующая АГ разной степени тяжести и длительности. Среди этих пациентов по уровню А/Д было зарегистрировано 6 случаев АГ 1 степени, 205 (63,7%) пациентов имели 2 степень и 111 (34,5%) пациентов – 3 степень АГ. Степени риска АГ распределились следующим образом: средний риск имели 6 пациентов, высокий риск – у 122 (37,9%) пациентов, очень высокий риск – у 194 (60,3%) пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что подавляющее большинство пациентов с подагрой страдают тяжёлой формой АГ и имеют высокий риск КВ осложнений.

В зависимости от отношения к АГТ подагрики с АГ разделились на 2 группы: 1 группа – 47% ( $n = 202$ ) пациентов, регулярно принимающих АГТ и 2 группа – 27,9% ( $n = 120$ ) пациентов, нерегулярно или вообще не принимающих АГТ. Пациенты, регулярно принимающие АГТ, принимали ежедневно разное количество антигипертензивных препаратов: 1 препарат принимали 112 (55,4%) пациентов, 2 препарата – 72 (35,6%) пациентов, 3 препарата принимали только 18 (8,9%) пациентов. Обращает на себя внимание несоответствие между превалированием 2 и 3-их стадий АГ и назначением большинству пациентов монотерапии. Хотя согласно современным рекомендациям пациентам с АГ предпочтительнее назначать комбинированную АГТ уже с самого дебюта болезни.

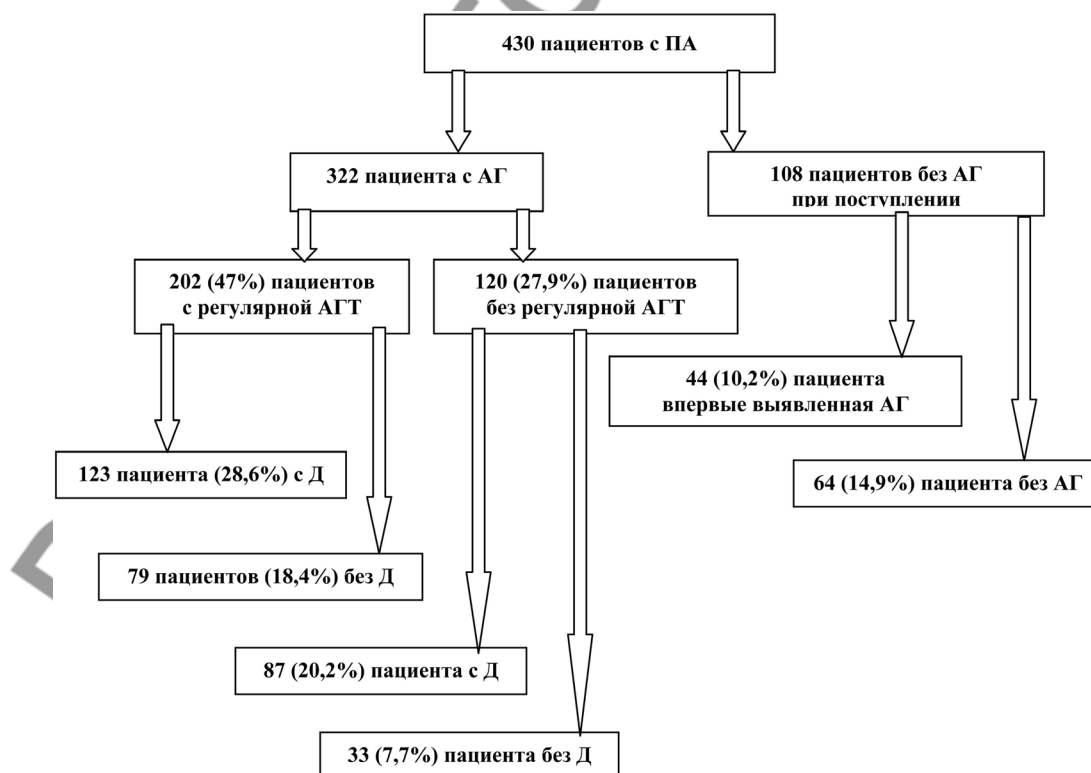


Схема 1. Распределение пациентов с подагрой по группам в зависимости от регулярности применения антигипертензивной терапии (АГТ) и дестабилизации АГ (Д) на фоне приёма НПВП

С другой стороны, наиболее часто пациентам на амбулаторном этапе назначались ингибиторы АПФ: в 93 случаях в виде монотерапии, в 87 случаев в комбинации, чаще всего с бета-адреноблокатором (БАБ) – 42 случая, с диуретиком – в 16 случаях, в 11 случаях – с блокаторами кальциевых каналов (БКК), остальные 15 случаев – это 3-компонентные схемы. Что касается БАБ, то единственным препаратом они были у 14 пациентов, в различных комбинациях – у 56 пациентов. Наименьшей популярностью у врачей поликлинического звена пользуются БКК: как единственный препарат они были назначены 5 пациентам, в разных комбинациях – 21 пациенту. Диуретики были назначены только в комбинациях в 31 случае, преимущественно у пациентов с сопутствующей ХСН.

Дестабилизация АГ на фоне регулярной АГТ до назначения НПВП наблюдалась у 60,9% (n = 123) из 202 пациентов (схема 1). В то же время, в группе пациентов без регулярной АГТ нестабильность АГ была зарегистрирована у 72,5% (n = 87) из 120 пациентов.

Разница между группами по количеству пациентов с дестабилизацией АГ оказалась статистически значимой ( $\chi^2 = 6,90$ ;  $p = 0,0086$ ). Это свидетельствует в пользу того, что приверженность пациентов к АГТ имеет важную роль в профилактике дестабилизации АГ, но только частичную.

Таким образом, в результате изучения был получен высокий процент пациентов с подагрой и дестабилизацией АГ на фоне приёма НПВП, а именно 65,2% пациентов среди всех пациентов с АГ, в том числе при регулярной АГТ 58,9%. С чем может быть связан такой большой процент пациентов с дестабилизацией АГ? Причин может быть несколько, но для этого напомним самые важные механизмы НПВП-индуцированной дестабилизации АГ. С одной стороны, это лекарственные взаимодействия НПВП с антигипертензивными препаратами, в первую очередь с ингибиторами АПФ, БАБ и диуретиками, результатом чего является ослабление действия АГТ [1]. С другой стороны, влияние НПВП на почечный ПГЕ<sub>2</sub> и простагландин, что в итоге приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и соответственно повышению АГ [8].

Начнём с первой возможной причины. Назвать регулярное применение назначенной амбулаторно АГТ эффективной, а АГ контролируемой в данной ситуации всё-таки нельзя. Видно несоответствие между тяжестью АГ и назначаемой терапией. Только адекватно назначаемая АГТ может эффективно контролировать АГ. Высокий уровень дестабилизации АГ свидетельствует о недостаточно рациональном подходе к назначению антигипертензивных средств, и, следовательно, необходимости подбора адекватной АГТ. Следует учитывать взаимодействие НПВП с антигипертензивными препаратами. Так, большинство пациентов с подагрой принимали ингибиторы АПФ и БАБ, действие которых нивелируется приёмом НПВП. В то же

время БКК не взаимодействуют с НПВП, а пациентам с подагрой врачи амбулаторного звена назначали их неохотно.

С другой стороны, у пациентов с подагрой следует учитывать влияние антигипертензивных препаратов на обмен уратов. Известно, что БАБ снижают экскрецию уратов, в то время как БКК её увеличивают [4].

Второй причиной, несомненно, будет являться НПВП-индуцированный интерстициальный нефрит. Но при подагре в большинстве случаев имеется уже хронический подагрический интерстициальный нефрит, единственным признаком которого зачастую бывает АГ. Оба эти механизма, влияние НПВП и подагрическая нефропатия, дублируют прогипертензивный эффект.

Третья причина дестабилизации АГ – это относительное удлинение по срокам лечения приступа подагры. Современный подход предполагает оценку тяжести атаки подагры и применение рационального и эффективного противовоспалительного лечения с первых часов болезни [5]. Можно, конечно, продолжать назначение НПВП, но с минимальным негативным КВ риском. Доказано, что из всех изученных НПВП напроксен и целекоксиб имеют самый низкий КВ риск. Рациональнее было бы использовать альтернативные противовоспалительные препараты (колхицин и глюкокортикостероиды) или их комбинации для наиболее быстрого и эффективного купирования атак подагры.

Таким образом, дестабилизация АГ на фоне лечения подагрической атаки НПВП зарегистрирована у 65,2% пациентов на фоне имеющейся АГ, а у 10,1% пациентов была впервые выявлена АГ.

Для пациентов с подагрой характерна низкая комплаентность в отношении АГТ: 37,2% пациентов не принимали его регулярно. В то же время регулярное лечение АГ у пациентов с подагрой и сопутствующей АГ играют лишь частичную роль в профилактике дестабилизации АГ при применении НПВП. Применение НПВП на фоне АГ для купирования приступа подагры, необходим мониторинг за А/Д и рационально подобранная АГТ. С другой стороны, альтернативное применение других противовоспалительных препаратов, в том числе и их комбинации для быстрого купирования атаки является наиболее адекватным подходом.

### Литература

1. Ежов, М. В. Взаимодействие антигипертензивных препаратов и НПВП. Артериальная гипертензия. – 2005; 11. – № 4. – С. 225–7.
2. Каратеев, А. Е. Целекоксиб, эторикокиб, мелоксикам и нимесулид. Сравнение достоинств и недостатков. Современная ревматология. – 2011. – № 2. – С. 9–19.
3. Лазебник, Л. Б., Дроздов В. И., Коломиец Е. В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом. РМЖ. – 2004. – № 12(14): 844–47.

## □ Оригинальные научные публикации

4. Михневич, Э. А. Подагра: модификация образа жизни. Оптимальный выбор медикаментов при сопутствующей патологии. *Здравоохранение*. – 2012. – № 3: 51–56.

5. Михневич, Э. А. Рекомендации АКР 2012: терапия и противовоспалительная профилактика острого подагрического артрита. *Лечебное дело*. – 2013. – № 3: 22–28.

6. Чазова, И. Современная классификация артериальной гипертензии и подходы к лечению. Mode of access: [www.medinfra.ru](http://www.medinfra.ru)

7. Cannon, C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme. *Lancet*. – 2006. – N 18: 771–781.

8. Corry, D., Eslamy P., Jamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative

stress via the vascular renin-angiotensin system, *J. Hypertension*. 2008; 26: 269–275.

9. Dedier, J., Stampfer M., Hankinson S. et al. Nonnarcotic analgetic use and risk of hypertension in US women. *Hypertension*. – 2002. – N 40: 604–608.

10. Hochman, J., Shan N. What Price Pain Relief. *Circulation*. – 2006. – N 29: 2868–30.

11. Sowers, J, White W., Pitt B. et al. Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) *Arch. Intern. Med*. – 2005. – N 165(2): 161–8.

12. Wallace, S., Robinson H., Masi A. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. – 1977. – N 20: 895–900.

Поступила 11.02. 2014 г.