

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ТРАМАЛА НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

*Л.Б.Лазебник, О.Б.Коцюбинская, Ю.В.Конев, В.Н.Дроздов
Кафедра геронтологии и гериатрии МГСУ, ГКБ №60, Москва*

Резюме

Прогипертензивное действие НПВП может проявляться снижением эффективности гипотензивной терапии. Однако тактика дифференцированного назначения НПВП в зависимости от степени их воздействия на артериальное давление у больных с ОА и АГ до сих пор не разработана.

Цель. Изучить сравнительную безопасность применяемых НПВП в отношении их прогипертензивного эффекта и выработать тактику ведения больных, страдающих одновременно АГ и ОА.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 98 б-ных с ОА коленных и тазобедренных суставов II-III ст. с болевым синдромом и сопутствующей АГ I-II степени. Назначались диклофенак, кетопрофен, артротек, нимесулид и мелоксикам. В контрольной группе б-ных к терапии добавляли анальгетик трамал. АГ контролировалась монотерапией эналаприлом.

Результаты. В группах, принимавших диклофенак, артротек, мелоксикам и кетопрофен, отмечена тенденция к уменьшению количества больных с нормальным снижением АД в ночные часы ("Dipper") и увеличению - с недостаточным ночным падением АД ("Non-dipper"), что может быть объяснено прогипертензивным влиянием данных препаратов. Более выражена эта тенденция была в группах диклофенака и артротека. Нимесулид, несмотря на его выраженное прогипертензивное влияние, не нарушал циркадный ритм АД. Анальгетик центрального действия трамал не обладал прогипертензивным влиянием и не повышал уровень АД.

Заключение. Таким образом, по безопасности прогипертензивного влияния изученные НПВП и трамал ранжируются в следующей последовательности по мере нарастания прогипертензивного эффекта: трамал, кетопрофен, мелоксикам, нимесулид, артротек, диклофенак.

Ключевые слова: остеоартроз, артериальная гипертензия, НПВП, трамал

Оптимизация фармакотерапии больных артериальной гипертензией (АГ) и остеоартрозом (ОА), особенно у лиц пожилого возраста, по-прежнему является одной из актуальных проблем лечения данной категории больных в связи с прогипертензивным действием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), применяемых для лечения ОА.

Изучение прогипертензивного действия НПВП начато сравнительно недавно. Некоторые исследователи отметили, что лечение НПВП сопровождалось увеличением АД [6,19]. Другой аспект проблемы связан с потенциальной способностью НПВП снижать эффективность гипотензивной терапии [26, 30, 31, 32, 33, 35]. Такие препараты, как индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах и ибупрофен в высокой дозе, снижают гипотензивный эффект бета-блокаторов (атенолола, пропранолола), диуретиков (фуросемида, гипотиазида), ингибитора АПФ (каптоприла) и празозина в пределах 10-15 мм. рт. ст. и не влияют на гипотензивное действие антагонистов кальция [10, 12, 16, 19, 23, 26, 29, 38].

Создание нового класса НПВП - селективных ингиби-

торов циклооксигеназы - 2 (ЦОГ-2), позволяет повысить безопасность лечения и расширяет сферу использования их в медицине. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 лишены нежелательных эффектов в отношении функции почек и взаимодействия с гипотензивными препаратами, характерных для неселективных НПВП [15].

Несмотря на большое количество НПВП и многолетний опыт их применения, до сих пор не разработана тактика дифференцированного назначения этих препаратов в зависимости от степени влияния на АД у больных с ОА и АГ для наиболее эффективной и безопасной терапии.

Целью исследования явилось изучение сравнительной безопасности основных НПВП в отношении их прогипертензивного эффекта и выработка тактики ведения больных, страдающих одновременно АГ и ОА.

Материал и методы

Под наблюдением находились 98 больных с АГ I-II степени со средним и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений по классификации ВОЗ/МО АГ (1999) и ОА коленных и тазобедренных суставов (преиму-

шественно-гонартроз) II-III стадии по классификации I.Kellgren и I.Lawrence (1957), усовершенствованной M.Lequesne (1991), с сопутствующим болевым синдромом. АГ у больных контролировалась монотерапией эналаприлом (энал, "КРКА") в дозе 5-20мг/сут. Больные находились на стационарном лечении в ГКБ № 60 с последующим амбулаторным наблюдением.

Диагноз первичного ОА основывался на клинико-рентгенологических проявлениях данного заболевания в соответствии с критериями, разработанными Л.И.Беневоленской и соавт.(1993), а также на основании критериев диагностики R.D.Althman (1995).

После индивидуального подбора дозы эналапа по результату суточного АД-мониторирования (СМАД) был достигнут целевой уровень АД (менее 140 и 90 мм рт. ст.). Доза эналаприла оставалась неизменной, и к терапии добавляли препараты из различных групп НПВП для изучения их влияния на клиническое течение АГ и ОА. Из неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 назначались диклофенак (дикломелан "Lannacher Heilmittel") и диклофенак-мизопропростол (артротек "Searle") и кетопрофен (орувель "Rhône-Poulenc"). Из преимущественных ингибиторов ЦОГ-2 - нимесулид (найз "Dr.Reddy's Laboratories LTD") и мелоксикам (мовалис "Boehringer Ingelheim"). В контрольной группе больных к терапии добавляли анальгетик трамал, ("Grünenthal"). По основным клиническим признакам группы больных, принимавших НПВП и трамадол, были сопоставимы (критерий χ^2). Основные характеристики групп представлены в таблице 1.

грудной клетки и пораженного сустава, тщательно выяснялись клинические проявления заболевания и его предыдущее лечение), после которых назначали базовую терапию ингибитором АПФ эналаприлом. По принятому нами протоколу обследования и лечения объем гипотензивной терапии после наступления стабилизации состояния не изменяли, и к терапии для лечения ОА добавляли больным 1 группы диклофенак в дозе 100 мг/сут, больным 2 группы артротек по 1 таблетке 2 раза в день, больным 3 группы кетопрофен в дозе 200 мг/сут, больным 4 группы нимесулид в дозе 200 мг/сут, больным 5 группы мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут, больным 6 группы (контрольной) трамал в дозе 100-200 мг/сут.

Через 4 недели больным, принимавшим трамал или диклофенак, или кетопрофен, или нимесулид, и через 4-8-12 недель больным, получавшим мелоксикам и артротек, проводилось повторное СМАД, контрольное лабораторное исследование крови и мочи, определение индекса Лекена и оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ. Больным, получавшим артротек и мелоксикам, до и после лечения проводилось эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) с расчетом показателей кардиогемодинамики (рис. 1).

Результаты

Результаты по динамике показателей САД и ДАД за сутки, полученные при использовании как ЦОГ - неселективных, так и преимущественно ЦОГ-2 НПВП в течение 4-12 недель, представлены на рис. 2 и 3.

После 4 недель применения классического ЦОГ - неспецифического НПВП диклофенака в дозе 100 мг/сут в

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатель	Контрольная группа (трамал)	Диклофенак	Кетопрофен	Нимесулид	Артротек	Мелоксикам	Всего
Число больных	15	15	15	15	18	20	98
АГ (степень):							
I	5	5	4	3	4	6	27
II	10	10	11	12	14	14	71
ОА (локализация):							
Гонартроз	8	9	10	10	13	15	65
Коксартроз	4	3	4	3	2	3	19
Сочетание гон - и коксартроза	3	3	1	2	3	2	14
Сопутствующие заболевания:							
ИБС: стабильная стенокардия 1-2 ФК	5		6	4	9	8	39
НК 1-2 ФК	7	8	6	8	12	11	52
Сахарный диабет II типа		1		1	1	1	4
Варикозная б-нь вен нижних конечностей	1	1		2	2	6	
Ожирение (ИМТ>30 кг/ м ²)	8	11	7	9	9	8	52
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/ м ²)	5	3	5	8	9	9	39

Протокол исследования включал две фазы:

1. Подбор гипотензивной терапии (коррекция АГ ингибитором АПФ-эналаприлом)

2. Курсовое лечение трамалом или НПВП (4-12 нед) на фоне подобранной гипотензивной терапии в неизменных дозах.

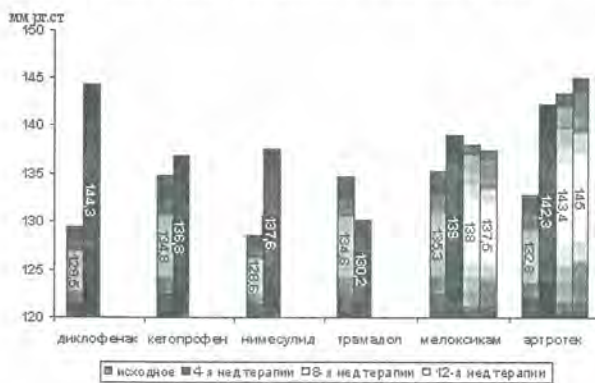
При поступлении пациентов в стационар производили оценку клинического состояния и рутинное обследование (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенологическое исследование органов

комбинации с эналаприлом в дозе 5-20 мг/сут среднее САД увеличилось на 14,8 мм рт.ст.(11%), а среднее ДАД увеличилось на 9 мм рт.ст.(13%) по сравнению с исходными данными. С учетом критериев оценки прогипертензивного влияния препарата на уровень АД (увеличение АД менее чем на 5% от исходных значений - не обладающий прогипертензивным действием, увеличение от 5% до 10% - средне-выраженный прогипертензивный эффект и повышение более 10% - выраженный прогипертензивный эффект) можно сказать, что диклофенак обладает выражен-

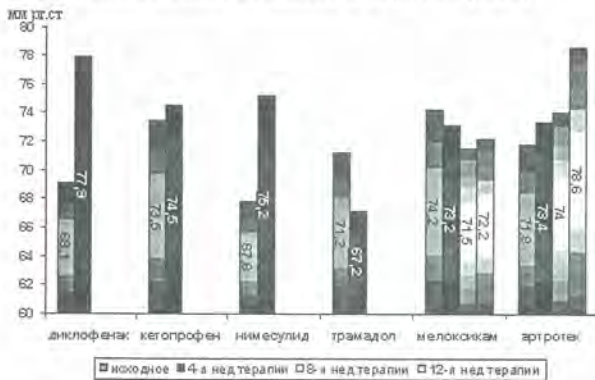
**СХЕМА ПРОТОКОЛА ОБСЛЕДОВАНИЯ
И НАЗНАЧЕНИЯ НПВП И ТРАМАДОЛА**



ДИНАМИКА СРЕДНЕГО САД (мм рт.ст.)



ДИНАМИКА СРЕДНЕГО ДАД (мм рт.ст.)



ным прогипертензивным влиянием у больных с ОА и АГ, контролируемой эналаприлом. Применение артротекса, который также является диклофенаком в комбинации с простагландином-Е (ПГ-Е) (мизопростолом), в дозе 100 мг/сут с эналаприлом в дозе 5-20 мг/сут также вызвало достоверное повышение среднего САД на 9 мм рт.ст.(7%) после 4 недель терапии, на 10 мм рт.ст.(7,5%) после 8 недель лечения и на 12 мм рт.ст.(9%) после 12 недель лечения по сравнению с исходными значениями, а достоверное повышение среднего ДАД на 7 мм рт.ст.(5%) было отмечено к 12 неделе терапии. По влиянию на уровень АД его можно оценить как препарат, обладающий средне-выраженным прогипертензивным действием. Объяснение этому факту может быть дано с позиций механизма дейст-

вия НПВП на ЦОГ-1. Установлено, что именно ЦОГ-1, экспрессируясь в артериолах, клубочках почки, собирательных канальцах, принимает участие в регуляции периферической сосудистой резистентности почечного кровотока, клубочковой фильтрации, экскреции натрия, выступает в роли АДГ и способствует высвобождению ренина [3]. Большинство из известных НПВП, подавляя активность ЦОГ-1, ингибируют выработку вазодилатирующих ПГ, поэтому, они в большей степени интерферируют с гипотензивным эффектом ингибиторов АПФ, которые, как известно, усиливают синтез простаглицлина и принимают участие в деградации брадикинина, который стимулирует синтез вазодилатирующих ПГ [13, 27]. Более медленное повышение уровня АД у больных, принимавших диклофенак с мизопростолом по сравнению с диклофенаком в той же дозе, может быть связано с влиянием мизопростола, представляющего собой синтетический аналог ПГЕ-2, который обладает вазодилатирующим эффектом и увеличивает экскрецию натрия дистальными канальцами почек [11]. Имеются данные о том, что лечение мизопростолом ассоциируется с умеренным улучшением клубочковой фильтрации у больных пожилого возраста, леченных индометацином [28].

Использование ЦОГ - неспецифического НПВП кетопрофена в дозе 200 мг/сут в комбинации с эналаприлом в дозе 5-20 мг/сут не вызвало значимого и достоверного повышения АД. Так, среднее САД после 4-х недельного проведения данной терапии повысилось на 3 мм рт.ст.(2%), а среднее ДАД только на 1 мм рт.ст.(1%) Эти результаты согласуются с данными клинических испытаний кетопрофена у пожилых больных, которые не выявили существенного влияния препарата на уровень АД [20]. Кетопрофен можно отнести к препаратам, не влияющим на уровень АД у больных АГ, контролируемой эналаприлом.

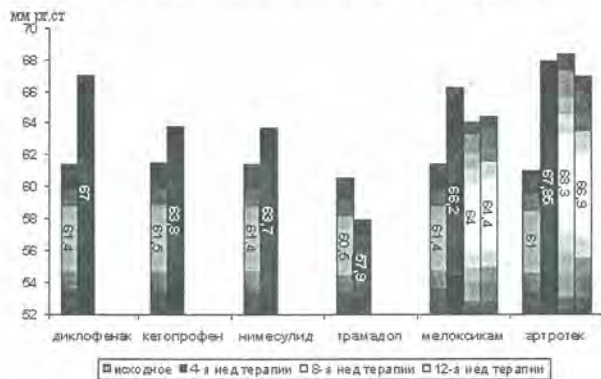
Мелоксикам, обладающий селективностью в отношении ЦОГ-2, в дозе 7,5 мг/сут в комбинации с ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 5-20 мг/сут не оказывал достоверного прогипертензивного действия (повышение уровня систолического АД составило 2-3% по сравнению с исходными значениями), не влиял на пульсовое давление и соответственно на индекс времени (ИВ) для САД и для ДАД у больных после 4,8,12 недель приема, что согласуется с теоретическими представлениями о селективности к ЦОГ-2 этого препарата.

Но при применении другого преимущественно ЦОГ-2 препарата нимесулида под торговым названием найз фирмы "Dr.Reddys Laboratories" на фоне хорошего обезболивающего эффекта, сопоставимого с другими препаратами, отмечалось достоверное увеличение среднего САД и ДАД. Среднее АД в течение 24 часов повысилось со 129/69 до 144/80 мм рт.ст. Повышение за сутки составило 14 мм рт.ст.(11%) по систолическому АД и 9 мм рт.ст.(13%) по диастолическому АД. В дневные часы АД повысилось с 132/72 до 146/80 мм рт.ст., что составило 14 мм рт.ст. по систолическому АД и 8 мм рт.ст. по диастолическому АД. В ночное время АД увеличилось со 127/67 до 140/76 мм рт.ст., что составило 13 мм рт.ст. по систолическому АД и 9 мм рт.ст. по диастолическому АД. Согласно нашим критериям по влиянию на уровень АД нимесулид можно отнести к препаратам с выраженным прогипертензивным действием (повышение АД более чем на 10% по сравнению с исходными значениями). Мы проанализировали возможное влияние дозы принимаемого эналаприла на выраженность повышения уровня АД как отдельно по группам больных, так и во всех группах в целом. В каждой группе было в среднем одинаковое количество больных, принимавших 5, 10, 15 и 20 мг/сут ингибитора АПФ. Нами не было отмечено корреляции между уровнем повышения АД и дозой принимаемого ингибитора АПФ.

Анализ пульсового давления по всем препаратам представлен на рисунке 4.

Достоверный рост пульсового АД за сутки на 6 мм рт.ст. после 4 недель приема диклофенака (более выраженный

Рисунок 4
ДИНАМИКА ПУЛЬСОВОГО АД (мм рт.ст.).



После терапии нимесулидом ИВ САД и ИВ ДАД достоверно увеличились на 26% и 17% днем и в ночное время на 18% и 12,7% соответственно. Прием мелоксикама не вызвал статистически значимых изменений ИВ САД и ИВ ДАД как в дневные, так и в ночные часы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что решение о применении ЦОГ-2 НПВП у больных может использоваться как скрининг в поиске препарата у какой-либо категории больных, но реальные выводы можно получить только на практике.

Применение как ЦОГ – неселективных, так и ЦОГ-2 селективных НПВП достоверно не влияло на нормальную и исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток.

При анализе скорости утреннего подъема АД статистически значимых изменений не было отмечено на фоне приема диклофенака, кетопрофена, мелоксикама и трамала; имела тенденция к его увеличению после применения

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ИНДЕКСА

	Night-peaker	Non-dipper	Dipper	Over-dipper	Night-peaker	Non-dipper	Dipper	Over-dipper
	Систолическое АД (до/после лечения)				Диастолическое АД (до/после лечения)			
Диклофенак	5/4	2/7	7/4	1/0	5/2	2/5	4/4	4/4
Артротек	5/2	6/10	7/6	0/0	6/1	0/6	12/10	0/1
Кетопрофен	2/1	4/6	8/7	1/1	2/1	4/6	8/7	1/1
Нимесулид	1/1	10/6	4/8	0/0	1/2	10/7	4/6	0/0
Мелоксикам	6/4	8/9	6/6	0/1	4/3	7/9	9/6	0/2
Трамал	1/2	1/6	8/6	5/1	1/1	3/5	9/7	1/1

рост был отмечен в ночные часы – на 9,5 мм рт.ст., в дневное время – на 4 мм рт.ст.) подтверждал прогипертензивное действия диклофенака. По данным ряда исследований [36] повышение пульсового АД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Так же, как и при лечении диклофенаком, на фоне терапии артротекотом отмечался достоверный рост пульсового давления за сутки на 6,7 мм рт.ст. после 4 недель, на 7 мм рт.ст. после 8 и на 5,5 мм рт.ст. после 12 недель приема препарата. Отмечалась тенденция к росту пульсового давления и после приема кетопрофена, нимесулида и мелоксикама, но это повышение оказалось статистически не значимым.

Концепция "нагрузки давлением" была разработана с целью количественной оценки времени, в течение которого при суточном мониторинговании регистрируется повышенное АД (индекс времени гипертензий-ИВ). Обоснованием этой концепции является положение о том, что раннее развитие ИВС определяется как длительностью (в годах), так и тяжестью нелеченной гипертензии. Логично предположить, что это справедливо и для 24-часового профиля АД [36, 39, 40, 41]. На фоне терапии диклофенаком по показателю ИВ гипертензии также отмечалось достоверное повышение в дневные часы как САД на 18%, так и ДАД на 9%. В ночное время статистически значимых изменений не было. Достоверный рост ИВ САД и ИВ ДАД в период бодрствования и в период сна после 4,8,12 недель лечения артротекотом также подтверждал его прогипертензивный эффект. Так, в дневное время ИВ САД увеличился на 16% после 4 недель и оставался стабильно повышенным в последующие периоды, ИВ ДАД увеличился на 6% после 4 и 8 недель и на 13% после 12 недель. В ночное время ИВ САД увеличился на 10,8%, 18%, 17% и ИВ ДАД на 4,6%, 5,4%, 9,3% после 4-8-12 недель терапии соответственно, что показывает рост процента изменений, превышающих нормальные показатели, для каждого времени суток. Не было получено достоверных результатов, подтверждающих прогипертензивное влияние кетопрофена по росту "нагрузки давлением".

нимесулида. Артротек достоверно увеличивал скорость утреннего подъема как САД на 6,9; 7,3; 6,9 мм рт.ст./час, так и ДАД 9,8; 10,7; 9,8; мм рт.ст./час после 4, 8, 12 недель терапии, подтверждая свое прогипертензивное влияние.

Интересные данные были получены при анализе изменений суточного индекса до лечения и на фоне терапии различными классами НПВП и в контрольной группе после 4 недель для диклофенака, кетопрофена, нимесулида и трамала и после 4, 8, 12 недель для артротекота и мелоксикама, представленные в табл.2.

В группах, принимавших диклофенак, артротек, мелоксикам и кетопрофен, отмечена тенденция к уменьшению количества больных с нормальным снижением АД в ночные часы ("Dipper") и увеличению количества больных с недостаточным ночным падением АД ("Non-dipper"), что может быть объяснено прогипертензивным влиянием данных препаратов; более выражена эта тенденция в группах диклофенака и артротекота. Нимесулид, несмотря на его выраженное прогипертензивное влияние на среднесуточное САД, ДАД и ИВ САД и ДАД, не нарушал циркадный ритм АД. После 4 недель терапии нимесулидом отмечена тенденция к увеличению больных "Dipper" и уменьшению "Non-dipper", возможно это связано с уменьшением болевого синдрома и улучшением общего состояния и ночного сна. Анальгетик центрального действия трамол, не обладая прогипертензивным влиянием и на повышая уровень АД, увеличивал количество больных с ночной гипертензией "Night-peaker", с недостаточным ночным падением АД "Non-dipper" и уменьшал число пациентов с нормальным снижением АД в ночные часы "Dipper". Это, вероятно, связано с проявлениями побочных эффектов данного препарата.

Изменения гемодинамических показателей на фоне гипотензивной терапии ингибитором АПФ (эналаприлом) до и после 12 недель терапии артротекотом и мелоксикамом представлены в табл. 3.

Из таблицы следует, что при применении артротекота не было получено достоверных изменений КДО, КСО и

Таблица 3

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АРТРОТЕКОМ И МЕЛОКСИКАМОМ
В СОЧЕТАНИИ С ЭНАЛАПРИЛОМ**

Показатель гемодинамики	Артротек		Мелоксикам	
	До лечения	Через 12 недель лечения	До лечения	Через 12 недель лечения
КДО, мл	147,0 ± 10,6	141,0 ± 9,9	138,0 ± 11,2	123,4 ± 9,5*
КСО, мл	57,8 ± 4,7	57,3 ± 4,8	62,64 ± 10,3	52,3 ± 8,2*
ФВ, %	61,0 ± 1,9	60,1 ± 1,2	55,5 ± 2,9	59,8 ± 4,2*

*p<0,05

КДО -конечный диастолический объем

КСО -конечный систолический объем

ФВ -фракция выброса

ФВ (p>0,05). Основываясь на полученных результатах, можно предполагать, что эналаприл не оказывал достаточного нейрогуморального действия на гемодинамику, выражающегося в уменьшении пред- и постнагрузки, улучшении диастолического наполнения желудочков, увеличении сократительной способности миокарда, замедлении процессов ремоделирования миокарда [6], при совместном применении с ЦОГ - неселективным НПВП артротексом. Интересно тот факт, что мы не обнаружили уменьшения эффективности эналаприла на фоне приема мелоксикама по его влиянию на кардиогемодинамику, что подтверждается достоверным уменьшением КДО и КСО левого желудочка и повышением ФВ по данным эхокардиографии через 3 месяца совместного применения двух препаратов. При оценке изменений гемодинамических показателей на фоне гипотензивной терапии ингибитором АПФ (эналаприлом) до и после 12 недель терапии мелоксикамом отмечались достоверные изменения КДО, КСО и ФВ (p<0,05), что могло свидетельствовать о том, что ЦОГ-2 НПВП мелоксикам не ослабляет вазодилатирующее и положительное инотропное действие эналаприла.

Предположение о том, что преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 лишены нежелательных эффектов при взаимодействии с гипотензивными препаратами (в частности с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) подтверждается в реальной клинической практике.

Побочными эффектами противоревматических препаратов явились НПВП-гастропатии (изжога, тошнота, рвота, тяжесть и боли в эпигастрии после приема препарата) у 6 больных (у 2, принимавших кетопрофен, у 3- нимесулид, у 1 больного - артротек). Побочные эффекты у этих пациен-

тов прошли после отмены препарата. У 3 больных из контрольной группы, принимавших трамал, были отмечены побочные эффекты, проявляющиеся в виде беспокойного сна, головокружения, легкой дизартрии, тошноты, зуда в области суставов, что явилось причиной для отмены препарата. Результаты переносимости препаратов в нашем исследовании совпадают с данными других авторов [1, 3, 5, 7, 8, 17, 18, 20, 21].

Таким образом, показано, что у больных с ОА и АГ на фоне базисной антигипертензивной терапии эналаприлом после 4-х недельного приема НПВП (диклофенак 100 мг/сут, артротек 100 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут) отмечается достоверное повышение уровня АД.

Увеличение продолжительности терапии НПВП до 8-12 недель вызывает более выраженное увеличение уровня АД.

При АГ, контролируемой эналаприлом, кетопрофен 200 мг/сут, трамал 100 - 200 мг/сут в течение 4-х недель и мелоксикам 7,5 мг/сут в течение 4-х, 8-ми, 12-ти недель не вызывают достоверного увеличения уровня АД.

По безопасности прогипертензивного влияния изученные НПВП и трамал могут быть ранжированы в следующей последовательности по мере нарастания прогипертензивного эффекта: трамал, кетопрофен, мелоксикам, нимесулид, артротек, диклофенак.

Наименьшее влияние на уровень АД и достаточная клиническая эффективность по отношению к ОА отмечены у кетопрофена, мелоксикама и трамала.

Мелоксикам по сравнению с артротексом не уменьшал гемодинамических эффектов эналаприла при сочетанном их применении в лечении ОА и АГ, проявляющихся в достоверном уменьшении КДО, КСО и увеличении ФВ по данным эхокардиографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Нимесулид - противовоспалительный препарат с селективным ингибированием ЦОГ-2. Рус. мед. журн., 2001, 9, 7-8, 291-292.
2. Беневоленская Л.И. Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. М., "Медицина", 1988, 51-76.
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М., 2000, 6-139.
4. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид. Клинич. фармакол., 1999, 8, 1, 65-69.
5. Полунина Т.Е., Раков А.Л., Барсуков С.Ф. Безопасность и эффективность Артротека при ревматоидном артрите и остеоартрозе. Клинич. фармакол., 1998, 7(2), 92-93.
6. Преображнский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии (в 2-х частях). Часть первая. М., ЗАО "Информатик", 1999, 135-140.
7. Сорока Н.Ф., Апанасова В.Г. Применение трамала в комплексной терапии ревматических болезней. Здравоохранение, 1995, 11, 3-5.
8. Сорока Н.Ф., Аликевич И.Н., Апанасович В.Г., Варонько И.А. Диклофенак натрия (Диклоген) - "золотой стандарт" в лечении заболеваний суставов. Рус. мед. журн., 9, 7-8, 2001, 289-290.
9. Altman R.D. The classification of osteoarthritis. J.Rheumatol., 1995, 22, suppl.43, 42-43.
10. Baez M.A., Alvarez C.R., Weilder D.J. Effects of the non-steroidal antiinflammatory drugs, piroxicam or sulindac, on the antihypertensive action of propranolol and verapamil. Hypertension, 1997, suppl.5, 563-566.
11. Cinquegrani M.P., Liang C.S. Antihypertensive effects of pinacidil in patients with and without indomethacin pretreatment. Clin. Exp. Hypertension, 1998, 10, 411-431.
12. Diaz-Gonzalez F., Gonzalez-Alvaro I., Campanero M.R., et al. Prevention of in vitro neutrophil-endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal antiinflammatory drugs. J.Clin. Invest., 1995, 95, 1756-1765.
13. Dusing R., Scherhag R., Landsberg G, et al. The converting enzyme inhibitor captopril stimulates prostacyclin synthesis in isolated rat aorta. Eur. J Pharmacol., 1993, 91, 501-504.
14. Engelhardt G., Homma D., Schnitzler C. Meloxicam: a potent inhibitor of adjuvant arthritis in the rat. Inflamm.

- Res., 1995, 44, 548-555.
15. Geise J., McDonald J.J., Hauser S.D. et al. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J.Biol. Chem.*, 1996, 271, 15810-15814.
 16. Hardy B.G., Bartle W/R., Myers M. et al. Effect of indomethacini on the pharmacokinetics of felodipine. *Br.J.Clin.Pharmacol.*, 1988, 26, 557-567.
 17. Hosie J., Distel M., Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a six month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35(suppl. 1), 39-43.
 18. Hosie J., Hosie G., Distel M., Bluhmki E. A six month, double-blind study comparing meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in osteoarthritis of the hip or knee. *Rheumatol. in Europe*, 1995, 24 (suppl.3), 325 (E50).
 19. Houston M.C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am. J. Med.*, 1991, 90 (supl. 5A), 42 - 47.
 20. Kantor TG. Ketoprofen - a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy*, 1986, 6, 93-102.
 21. Katz W.A. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis Drugs, 1996, 52 (Suppl.3), 287-294.
 22. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assesment of osteoarthrosis. *Ann.Rheum.Dis.*, 1957, 16, 1941-1946.
 23. Klassen D., Goadfriend T.L., Schauma A.A. et al. Assesment of blood pressure during treatment with naproxen of ibuprofen in hypertensive patients treated hydrochlorthiazide *J.Clin.Pharmacol.*, 1993, 33, 1049-1054.
 24. Kurumbail R.G., Stevens A.M., Gierse J.K. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 1996, 384, 644-648.
 25. Lequesne M., Samson M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, suppl.27, 16-18.
 26. Lopes-Ovejero J.A., Weber M.A., Drayer J.I.M. et al. Effects of indomethacin alone and during diuretic or beta-adreno-receptor blockade therapy in blood pressure and the renin system in essential hypertension. *Clin. Sci Mol. Med.*, 1998, 55, 203-205.
 27. Moore T.J., Crantz F.R., Hollenberg N.K., et al. Contribution of prostaglandins on the antihypertensive action of captopril in essential hypertension. *Hypertension*, 1981, 3, 168-183.
 28. Neshor G., Sonnenblick M., Dwolatzky T. Protective effect of misoprostol on indomethacin induced renal dysfunction in elderly patients. *J.Rheumatol.*, 1995, 22, 713-716.
 29. Polonia J., Boaventure J., Gama G. et al. Influence of non-steroidal anti inflammatory drugs on renal function and 24-hour blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipini gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J. Hypertens.*, 1995, 13, 925-931.
 30. Quilley J., Duchin K.L., Hudes E.M., McGiff J.C. The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension. Relationship to prostaglandins and kallikrein-kinin system. *J. Hypertension*, 1987, 5, 121-128.
 31. Salvetti A., Arzilli F., Pedrinelli R. et al. Interection between oxprenolol and indomethacin on blood pressure in essential hypertensive patients. *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, 1982, 22, 197-200.
 32. Salvetti A., Pedrinalli R., Magagna A., Ugenti P. Differential effect of selective and non-selective prostaglandin-synthesis inhibition on pharmacological response to captopril in patients with essential hypertension. *Clin. Sci.*, 1982, 63, 261-263.
 33. Silberbauer K., Stanek B., Templ H. Acute hypotensive effect of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition. *Br.J. Clin. Pharmacol.*, 1982, 14, 87-93
 34. Vane J. Towards a better aspirin. *Nature*. 1994, 367, 215-216.
 35. Watkins J., Abbott E.C., Hensby C.N., et al Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiaside diuretics by indometacin. *Br. Med. J.*, 1980, 281, 702-705.
 36. White W.B., Dey H.M., Schulman P. Assessment of the daily pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to moderate hypertension. *Amer. Heart J.*, 1989, 113, 782.
 37. Wong D.G., Spence J.D., Lamki L. et al. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on control of hypertension of beta-blockers and diuretics. *Lancet*, 1996, 1, 997-1001.
 38. Ylitalo P., Pikajava T., Pyykonen M.L. et al. Inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin interacts with the antihypertensive effect of atenolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1985, 38, 443-449.
 39. Zachariah P.K., Sheps S.G., Ilstrup D.M. et al. Blood pressure load: a detter determinant of hypertension. *Mayo Clin.Proc.*, 1998, 63, 1085-1091.
 40. Zachariah P.K., Sheps S.G., Bailey K.R., Wiltgen C.M. Ambulatory blood pressure and blood pressure load in normal subjects. *Am. J. Hypertens.*, 1999, 2, 58.
 41. Zachariah P.K., Summer III W.E. The clinical utility of blood pressure load in hypertension. *Amer. J. Hypertens.*, 1999, 6, 6, 2, 1945-1975.

Поступила 26.11.03.

Abstract

L.B. Lasebnik, O.B. Kotsubinskaya, Y.V. Konev, V.N. Drosdov

Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tramal on blood pressure level during osteoarthritis treatment in patients with hypertension.

Objective. To safety of NSAIDs concerning their prohypertensive effect and to devise tactics of management of pts with osteoarthritis and concomitant hypertension.

Material and Methods. 98 pts with gonarthrosis and coxarthrosis of stage II-III with pain syndrome and concomitant hypertension of stage I-II. Diclofenac, ketoprofen, arthrotec and meloxicam were administered. Control group pts received tramal in addition to the treatment. Hypertension was controlled with enalapril monotherapy.

Results. Groups treated with diclofenac, arthrotec, meloxicam and ketoprofen showed a tendency to deminution of number of pts with normal decrease of blood pressure (BP) in night hours ("Dipper") and increase of number of pts with insufficient BP night fall ("Non-dipper"). These changes may be connected with prohypertensive effect of these drugs. This tendency was more prominent in groups treated with diclofenac and arthrotec. Nimesulid inspite of its marked prohypertensive effect did not impair circadian rhythm of BP. Central analgesic tramal did not possess prohypertensive effect and did not increase BP.

Conclusion. According to increase of prohypertensive effect study NSAIDs can be arranged as follows: tramadol, ketoprofen, meloxicam, nimesulid, arthrotec, diclofenac.

Key words: *osteoarthritis, hypertension, NSAID, tramal*