

О. П. Микитюк, О. В. Пішак

## ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ І МЕЛАТОНІНУ НА ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ СУПРОВІДНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

### Вступ

Остеоартроз (ОА) — захворювання суглобового апарату, що характеризується поширеністю, хронічним перебігом із тенденцією до невинного прогресування, необхідністю багаторічного звертання пацієнтів по медичну допомогу та потребою безперервного застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Артеріальна гіпертензія (АГ) — фактор ризику розвитку тяжких несприятливих побічних реакцій за прийому НПЗП. Більшість неселективних НПЗП здатні спричинити підвищення артеріального тиску (АТ) за рахунок порушення синтезу простагліцину у денні години. Так, диклофенак і целекоксиб підвищують систолічний АТ на висоті пікових плазмових концентрацій, що доводить необхідність добового моніторингу АТ у зв'язку із неоднаковою фармакокінетикою і часом настання пікових значень НПЗП у крові [3]. На противагу, селективні інгібітори циклооксигенази-2 — рофекоксиб, набуметон — не викликають вірогідних змін АТ у денний час, проте спричинюють суттєве підвищення в нічний, що призводить до нівелювання фізіологічної денної варіації [3].

Застосування НПЗП із антигіпертензивними засобами може індукувати вазоконструкцію, затримувати натрій і рідину, спричинювати гіперкаліємію [3]. Доведено, що рофекоксиб спричиняє найбільше підвищення систолічного

АТ з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту й β-блокаторами, а діуретики або блокатори кальцієвих каналів ефекту не втрачають [7]. Наявність вазоренальних ефектів також небажана для хворих на ОА (набряки, затримка натрію, підвищення АТ, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) [3; 7]. Саме тому початок НПЗП-терапії за ОА вважають обов'язковим показанням до добового моніторингу АТ.

**Мета** дослідження — вивчити особливості добової організації АТ у хворих на остеартроз із супровідною АГ під впливом НПЗП та можливість корекції порушень із використанням препарату із ритм-синхронізуючими властивостями — мелатоніну (МТ).

### Матеріали та методи дослідження

Проведено добове моніторингу АТ у 30 хворих на ОА (діагноз встановлювали на підставі критеріїв Американської ревматологічної асоціації) із супровідною АГ II стадії за тривалості захворювання не менше одного року (діагноз підтверджено з урахуванням даних загальноклінічних досліджень: рівень загального холестерину, аналізи сечі — загальний, за Зимницьким і Нечипоренком, а також інструментальних: електрокардіографія, офтальмоскопія). Середній вік хворих — (54,3±6,5) року, співвідношення жінки:чоловіки — 4:1. Всі хворі були синхронізованими за часом

прийому їжі та режимом активності/відпочинку (нічний сон — з 23.00 до 7.00).

Пацієнти були розподілені на дві групи: проліковані з використанням стандартної для ОА терапії (хондропротектор + НПЗП — неселективні (кетонал, диклофенак) або частково селективні (німесил) блокатори ЦОГ-2) — група порівняння — та ті, що додатково отримували у вечірній час МТ дозою 3 мг впродовж усього курсу лікування НПЗП. Наприкінці стаціонарного лікування пацієнтам проводили середньодобове моніторингу АТ з використанням приладів Spacelabs ABPM 90207 (США). Індивідуальне програмування приладу для кожного вимірювання виконували з використанням ЕОМ (Pentium III) на базі оригінального програмного забезпечення. Вимірювання АТ здійснювалися автоматично з інтервалом 15 хв у фазу активності хворих (7.00–23.00) та з 20-хвилинним проміжком — у нічний час. Результати оброблено статистично з використанням програми ChronoFit (Гейдельберг, Німеччина); оцінювали характеристики ритму — період, відсоток ритмічності, максимальне та мінімальне значення — впродовж доби, швидкість ранкового підйому АТ; добовий індекс АТ та відсоток навантаження високим АТ.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження рівня АТ в обох групах після лікування



виявило деякі цікаві закономірності. Однократні вимірювання під час щоденного огляду в усіх пацієнтів не реєстрували перевищення норми АТ (140/90 мм рт. ст.). Проте у пацієнтів групи порівняння (яких отримували лікування попередньо, так і осіб, котрі отримували антигіпертензивну терапію лише упродовж останніх тижнів перебування в стаціонарі) спостерігали тенденцію до зниження амплітуди за рахунок вірогідного зменшення перепаду як систолічного, так і діастолічного рівня АТ вночі. За рахунок цього вірогідно зменшувався й добовий індекс АТ (на 29,0 та 24,9 % відповідно), виходячи за межі нормальних значень і визначаючи схильність добових профілів до групи "non-deer" (рис. 1, 2). Індекс ритмічності зменшувався наполовину, що свідчить про дезорганізацію регуляції АТ та напруженість процесів адаптації до змінених умов. Фіксували вищу швид-

кість ранкового підйому АТ (збільшення в групі порівняння становило 40,2 та 45,9 % відповідно для систолічного та діастолічного АТ); проте збільшувалося лише денне навантаження підвищеним діастолічним АТ.

На противагу, профіль систолічного та діастолічного АТ хворих, які систематично приймали антигіпертензивні медикаменти та МТ (рис. 3, 4), не виявив жодних відхилень і був наближений до фізіологічного — середньодобові значення, швидкість ранкового підйому АТ зберігалися в межах загальнодопустимих значень, добовий індекс АТ перевищував 15 %, що свідчило про звичайну вираженість фізіологічного спаду АТ у нічні години і характеризувало профілі пацієнтів зазначеної підгрупи як "deer". Навантаження високим тиском не перевищувало 25 % (таблиця).

Очевидно, зміни профілів АТ у групі порівняння спричи-

няв прийом НПЗП. За таких умов рекомендація обов'язкового моніторингу АТ за початку НПЗП-терапії [3] видається особливо актуальною.

У хворих на ІХС і АГ виявляють ослаблення денно-нічного співвідношення вазодилатації та пригнічення нічних рівнів мелатоніну (МТ), останнє описане, в першу чергу, для пацієнтів із профілем типу "non-deer" [6]. Нещодавно показано, що більше ніж у 50 % хворих на АГ зменшені рівні трьох нейротрансмітерів супрахіазматичних ядер (СХЯ), що спричинює неповноцінне функціонування останніх. Загалом такі знахідки є свідченням порушеної кардіоваскулярної підготовки до періоду активності, що призводить до збільшення ризику частоти серцево-судинних катастроф у ранішні години.

Пацієнти з АГ характеризуються порушеною автономною регуляцією серцево-судинної системи та циркадіанного функ-

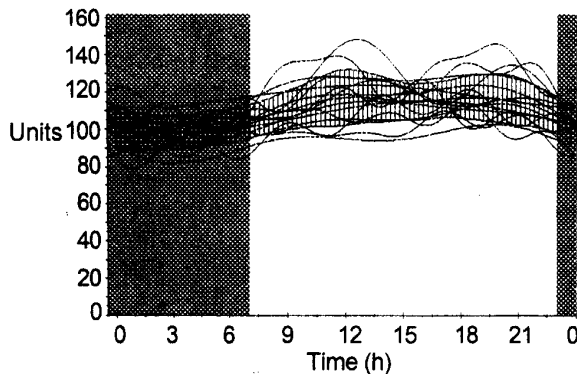


Рис. 1. Добовий профіль систолічного тиску в основній групі наприкінці курсу лікування

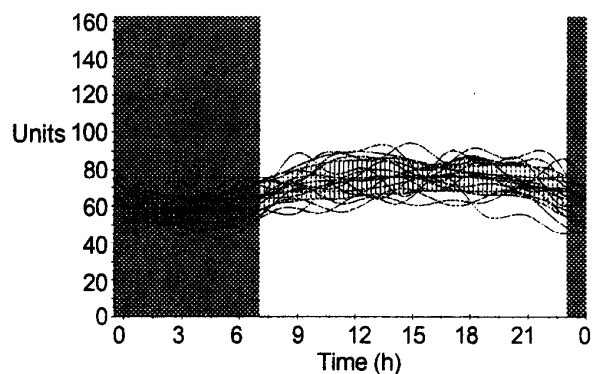


Рис. 2. Добовий профіль діастолічного тиску в основній групі наприкінці курсу лікування

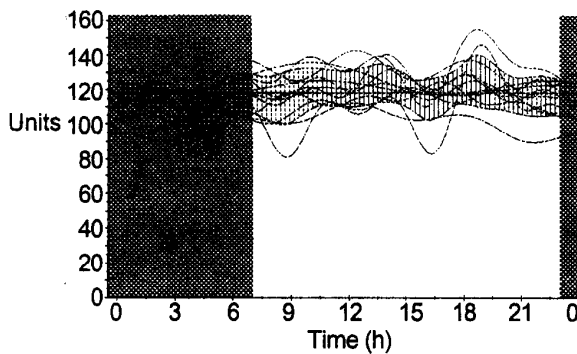


Рис. 3. Добовий профіль систолічного тиску в групі порівняння наприкінці курсу лікування

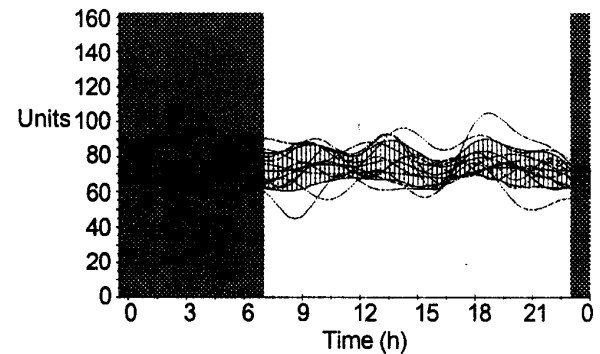


Рис. 4. Добовий профіль діастолічного тиску в групі порівняння наприкінці курсу лікування



**Вплив мелатоніну на результати добового моніторингу діастолічного артеріального тиску в хворих на остеоартроз та супровідну артеріальну гіпертензію, М±m**

Показники	Систолічний артеріальний тиск		Діастолічний артеріальний тиск	
	Група порівняння (ОА + АГ), n=18	Основна група, мелатонін (ОА + АГ), n=12	Група порівняння (ОА + АГ), n=18	Основна група, мелатонін (ОА + АГ), n=12
Індекс ритму, %	37,8±13,7	52,30±14,19	44,20±15,01	58,20±10,26
Середньодобове значення АТ, мм рт. ст.	116,70±8,62	109,9±8,9	71,60±7,49	68,90±7,30
Навантаження АТ, %	16,80±1,68	7,70±1,15 P<0,05	43,90±11,02	20,40±16,13
Найвище значення АТ, мм рт. ст.	145,40±11,39	119,40±12,80 P<0,05	98,40±9,57	93,10±9,13
Різниця день-ніч	6,00±5,34	14,3±4,9	46,60±9,53	14,30±3,03
Найменше значення АТ, мм рт. ст.	92,00±10,47	84,00±9,24	46,60±9,53	45,70±6,79
Добовий індекс АТ, %	12,50±2,21	17,6±2,0 P<0,05	13,60±1,66	18,10±1,34 P<0,05
Швидкість ранішнього підйому АТ	13,20±2,21	7,90±1,13 P<0,05	8,50±3,31	4,60±1,11 P<0,05

*Примітка.* P — ступінь вірогідності різниці показників хворих на супровідну АГ із групи порівняння відносно осіб, що отримували додатково мелатонін; n — кількість спостережень.

ціонування пейсмейкера (супрагізматичних ядер) [2]. У таких хворих виявляють ослаблення денно-нічної ритмічності симпатичного та парасимпатичного серцевого тону. Оскільки СХЯ впливають на серцево-судинну систему (ССС), вважають, що відновлення належного функціонування їх у хворих на АГ може покращити автономну регуляцію артеріального тиску.

Максимальне наближення профілів АТ до фізіологічного в основній групі на фоні антигіпертензивної терапії в поєднанні з МТ визначали, перш за все, за рахунок модифікації частини профілю, що віддзеркалювала нічні та ранішні години. Це узгоджується з результатами інших досліджень, у тому числі рандомізованих, подвійно-сліпих, що підтвердили здатність МТ зменшувати рівень систолічного та діастолічного АТ в осіб з АГ, у яких зберігалися високі значення АТ вночі — особливо у часовий інтервал між 2.00 та 5.00 [4]. Є дані, що пролонговане застосування МТ може покращувати добовий ритм АТ у жінок, особливо зі згладженим нічним зниженням [2].

Антигіпертензивні ефекти МТ уточнюються. Доведено негайну і тривалу рецепторопосередковану антиадренергічну дію МТ на скоротливу здатність міокарда [1]. У спонтанно гіпертензивних мишей МТ покращує перебіг гіпертензії, зменшує вміст супероксид-аніона, вміст МА у нирковій тканині, запобігаючи можливому ренальному компоненту у генезі АГ. Показано, що МТ має і васкулярні ефекти — дозою 4 мг/кг інгібує ендотелін-конвертуючий фермент, чим покращує вазодилатацію, особливо в постішемічних станах після гострого і хронічного застосування [5].

Участь у цьому синхронізації циркадіанного пейсмейкера з посиленням циркадіанного виходу з СХЯ та/або годинникових генів у ССС підтверджували виявленням збільшенням амплітуди 24-годинного ритму АТ при повторюваних, але неоднократних прийомах МТ. Враховуючи, що МТ усуває деякі характеристики літнього віку (інсомнію тощо), це визнали додатковою перевагою МТ перед класичними антигіпертензивними засобами. Таким чином, підтримка

циркадіанної функції пейсмейкера МТ може стати новою стратегією в лікуванні АГ [8].

### Висновки

Здатність мелатоніну виявляти стабілізуювальну дію щодо коливань АТ у нічний час із нормалізацією швидкості ранішнього підйому систолічного і діастолічного тиску та збільшенням добового індексу до загальноприйнятних значень вказує на потенціал у превенції несприятливих кардіологічних явищ, зумовлених НПЗП-терапією.

### Перспективи подальших досліджень

З'ясування детальних механізмів мелатоніну щодо впливу на серцево-судинну систему, терапія, спрямована на підтримку циркадіанної функції пейсмейкера МТ може стати новою стратегією в лікуванні АГ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Sustained anti-beta-adrenergic effect of melatonin in guinea pig heart papillary muscle / L. Arvola, E. Bertelsen, A. Lochner, K. Ytrehus // Scand. Cardiovasc J. — 2006. — Feb. — Vol. 40 (1). — P. 37-42.

2. *Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women* / A. Cagnacci, M. Cannoletta, A. Renzi et al. // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Dec. — Vol. 18 (12 Pt 1). — P. 1614-1618.
3. *A comparison of adverse renovascular experiences among osteoarthritis patients treated with rofecoxib and comparator non-selective nonsteroidal anti-inflammatory agents* / B. J. Gertz, D. Krupa, J. A. Bolognese et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2002. — Vol. 18 (2). — P. 82-91.
4. *Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension* / E. Grossman, M. Laudon, R. Yalcin et al. // *Am. J. Med.* — 2006. — Oct. — Vol. 119 (10). — P. 898-902.
5. *McNamara P. Reactive Oxygen Species as Mediators of Calcium Signaling by Angiotensin II: Implications in Vascular Physiology and Pathophysiology* // *Antioxidants & Redox Signaling.* — 2005. — Sep. — Vol. 7, N 9-10. — P. 1302-1314.
6. *Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone)* / A. S. Reicin, D. Shapiro, R. S. Sperling et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Jan. — Vol. 15, Iss. 89 (2). — P. 204-209.
7. *The different patterns of blood pressure elevation by rofecoxib and nabumetone* / T. Reitblat, D. Zamir, L. Estis et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 2002. — Jun. — Vol. 16 (6). — P. 431-443.
8. *Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension* / F. A. Scheer, G. A. Van Montfrans, E. J. van Someren et al. // *Hypertension.* — 2004. — Feb. — Vol. 43 (2). — P. 192-197.