

Р.В. Никифоров, В.И. Шевцова*, А.А. Зуйкова

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии,
Воронеж, Россия

ОЦЕНКА ПРОГИПЕРТЕНЗИВНОГО ВЛИЯНИЯ МЕЛОКСИКАМА НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

R.V. Nikiforov, V.I. Shevcova*, A.A. Zuykova

Burdenko Voronezh State Medical University, Department of polyclinic therapy,
Voronezh, Russia

EVALUATION OF PROHYPERTENSIVE EFFECT OF MELOXICAM ON THE BLOOD PRESSURE INDICATORS

Резюме

Цель. оценить влияние мелоксикама на уровень артериального давления у больных, страдающих гипертонической болезнью, а также у пациентов, не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в отношении его прогипертензивного эффекта. **Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании приняли участие 60 пациентов, регулярно принимающие мелоксикам в дозировке 7,5 мг/сут. В первую группу вошли больные, не имеющие сердечно-сосудистой патологии, во второй группе находились пациенты с гипертонической болезнью, принимающие антигипертензивные препараты. Ретроспективно в обеих группах по амбулаторным картам проанализирован уровень артериального давления, измеренного по методу Короткова, до и после 3-х месяцев приема мелоксикама. Суммарный сердечно-сосудистый риск рассчитан по шкале SCORE. **Результаты.** Было установлено, что длительный прием мелоксикама приводил к увеличению уровня артериального давления, как у больных без установленных заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и у пациентов, страдающих гипертонической болезнью и регулярно принимающих антигипертензивные препараты с достигнутым целевым уровнем АД, имеющих средний суммарный сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: мелоксикам, НПВП, артериальное давление, артериальная гипертензия, прогипертензивный эффект, гипотензивная терапия

Для цитирования: Никифоров Р.В., Шевцова В.И., Зуйкова А.А. ОЦЕНКА ПРОГИПЕРТЕНЗИВНОГО ВЛИЯНИЯ МЕЛОКСИКАМА НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 60-63. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-60-63

Abstract

The goal is to evaluate the influence of meloxicam on the level of blood pressure among patients suffering from hypertension, as well as among patients without diseases of the cardiovascular system, in relation to its pro-hypertensive effect. **Materials and methods.** The retrospective research involved 60 patients who regularly took meloxicam in a dose of 7.5 mg / day. There were patients who didn't have a cardiovascular pathology in the first group. The second group consisted of patients with hypertension, taking antihypertensive drugs. Retrospectively, the level of blood pressure, measured by the Korotkov's method, was analyzed by medical histories, before and after 3 months of taking meloxicam in both groups. The total cardiovascular risk was calculated on a SCORE scale. **Results.** It was determined that long-term medication of meloxicam led to an increase of blood pressure indicators, both in patients without established diseases of the cardiovascular system, and in patients with the hypertension and an average total cardiovascular risk, who are regularly taking antihypertensive pills to achieve target blood pressure.

Key words: meloxicam, NSAIDs, blood pressure, arterial hypertension, pro-hypertensive effect, hypotensive therapy

For citation: Nikiforov R.V., Shevcova V.I., Zuykova A.A. EVALUATION OF PROHYPERTENSIVE EFFECT OF MELOXICAM ON THE BLOOD PRESSURE INDICATORS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 60-63. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-60-63

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-60-63

*Контакты/Contacts. E-mail: shevVI17@yandex.ru

АД — артериальное давление, БАБ+ТД — β -блокатор в комбинации с тиазидным диуретиком, ДАД — диастолическое артериальное давление, дБКК+ТД — дигидропиридиновый антагонист кальция в комбинации с тиазидным диуретиком, иАПФ + ТД — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комбинации с тиазидным диуретиком, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, САД — систолическое артериальное давление

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из ведущих групп лекарственных средств, применяемых в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности, болевого синдрома [1]. Однако длительное применение препаратов этого класса приводит к повышению риска развития нежелательных гастроэнтерологических и кардиоваскулярных побочных эффектов [2]. Вопросы безопасности наиболее актуальны при выборе нестероидной противовоспалительной терапии. Создание нового класса — селективных ингибиторов ЦОГ-2 позволило снизить частоту гастропатий, но проблема их негативного влияния на показатели артериального давления, воздействия на гипотензивную терапию до сих пор остается нерешенной [3]. Безопасность мелоксикама в отношении кардиоваскулярных негативных эффектов изучена недостаточно [4]. Так, по результатам зарубежных исследований, прием этого препарата увеличивал риск возникновения инфаркта миокарда на 38% [4]. Кроме того, известно, что НПВП снижают эффективность гипотензивной терапии и усугубляют течение гипертонической болезни [5]. Наиболее широкие рандомизированные контролируемые исследования слишком кратковременны, чтобы выявить значимую разницу по частоте сердечно-сосудистых осложнений между мелоксикамом и препаратами сравнения [1].

Целью исследования явилось изучение влияния мелоксикама на уровень артериального давления у больных, страдающих гипертонической болезнью, а также у пациентов, не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой системы в отношении его прогипертензивного эффекта.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование выполнено на базе кафедры поликлинической терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, а также на базе БУЗ ВО ВГКП № 4. В исследовании приняли участие 60 пациентов, регулярно принимающие мелоксикам в дозировке 7,5 мг/сут. Средний возраст исследуемых лиц составил $52,7 \pm 4,2$ года, 23 мужчины и 37 женщин. Все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты, не имеющие сердечно-сосудистой патологии, суммарный сердечно-сосудистый риск средний — 15 человек. Во второй группе находились пациенты, страдающие гипертонической болезнью с достигнутым целевым уровнем АД,

регулярно получающие антигипертензивную терапию не менее 3-х лет, суммарный сердечно-сосудистый риск средний — 45 человек. Ретроспективно по амбулаторным картам, проанализирована фармакотерапия. В зависимости от принимаемых препаратов, пациенты, страдающие гипертонической болезнью, были разделены на три подгруппы. В первой подгруппе находились больные, принимающие иАПФ + ТД — 17 человек, во второй — БАБ + ТД — 16 человек, в третьей — дБКК + ТД — 12 человек. Ретроспективно в обеих группах по амбулаторным картам проанализирован уровень артериального давления, измеренного по методу Короткова с помощью ручного манометра в соответствии с клиническими рекомендациями [6], до и после 3-х месяцев приема мелоксикама в дозировке 7,5 мг/сутки. Измерение выполнялось одним врачом — участковым терапевтом на приеме. Для исследования использовались средние показатели артериального давления. Суммарный сердечно-сосудистый риск рассчитан по шкале SCORE. Статистические расчеты произведены с помощью программы Microsoft Office Excel 2016 и Statistica 6.0. Для сравнения средних значений количественных признаков двух зависимых выборок (до и после лечения мелоксикамом) использовался Т-критерий Уилкоксона. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью Н-критерия Краскела-Уоллиса. Различия между изучаемыми параметрами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Произведена оценка показателей артериального давления в обеих исследуемых группах (рис. 1, 2). В первой группе больных после 3-х месяцев приема мелоксикама у 60% отмечалось повышение АД, во второй группе больных, принимающих иАПФ + ТД, после 3-х месяцев приема мелоксикама повышение АД отмечалось у 64,7%, в группе больных, принимающих БАБ + ТД, после 3-х месяцев приема мелоксикама повышение АД отмечалось у 62,5%. Для сравнения полученных значений использован дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для нескольких независимых групп. Выявлены статистические различия в уровне АД между группами пациентов ($N=98,12$ при $p=0,04$). При сравнительном анализе показателей АД до и после приема мелоксикама в I и II (иАПФ + ТД; БАБ + ТД) группах выявлено статистически значимое различие ($p < 0,04$). Во второй группе больных, принимающих дБКК + ТД, после 3-х месяцев приема мелоксикама повышение АД статистически не достоверно.

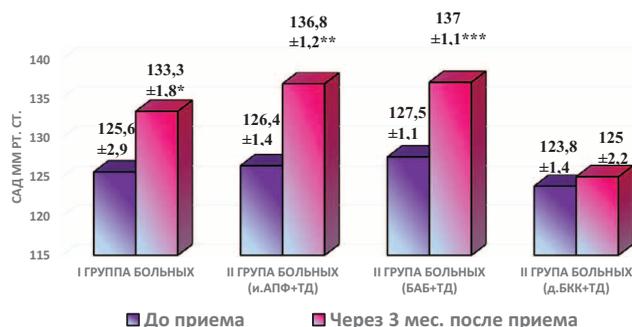


Рисунок 1. Динамика среднего САД (мм рт.ст.) до и после 3-х месяцев приема мелоксикама

Figure 1. Dynamics of average systolic arterial blood pressure (mm Hg) about 3 months of reception of meloxicam

*, **, *** — достоверность различий показателей до и после приема $p < 0,01$ /reliability of differences in indexes before and after taking $p < 0,01$

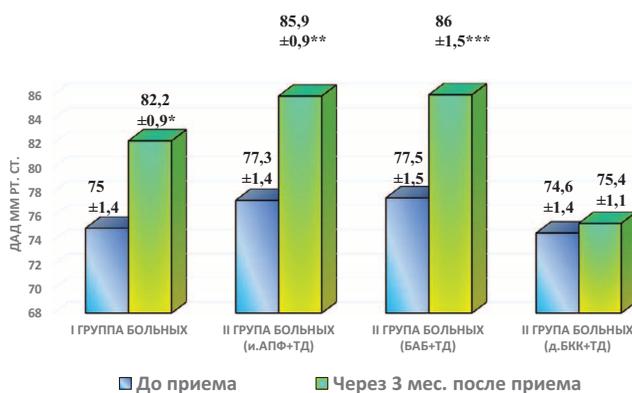


Рисунок 2. Динамика среднего ДАД до и после 3-х месяцев приема мелоксикама

Figure 2. Dynamics of average diastolic arterial blood pressure (mm Hg) about 3 months of reception of meloxicam

*, **, *** — достоверность различий показателей до и после приема $p < 0,01$ /reliability of differences in indexes before and after taking $p < 0,01$

Исходя из полученных данных, в первой группе больных САД в среднем повысилось на $7,7 \pm 1,2$ мм рт.ст., ДАД — на $7,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Во второй группе больных, принимающих иАПФ + ТД, САД в среднем повысилось на $10,4 \pm 1,4$ мм рт.ст., ДАД — на $8,6 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Во второй группе больных, принимающих БАБ + ТД, САД в среднем повысилось на $9,5 \pm 0,9$ мм рт.ст., ДАД — на $8,5 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Повышение артериального давления в обеих группах интерпретировалось в связи с приемом мелоксикама, что требовало его замены на препарат с большим профилем сердечно-сосудистой безопасности (целекоксиб).

Полученные результаты частично подтверждены данными других исследований. Так, Золотов-

ской И.А. и соавт. проводился субанализ когортного исследования «ПАНДА», в котором описан ренально-ассоциированный эффект «ускользания» гипотензивной терапии на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе мелоксикама [7]. Однако в ряде литературных источников имеется информация о его высоком уровне безопасности [8], а также низком риске сердечно-сосудистых осложнений [9]. По данным некоторых исследований установлено, что мелоксикам не оказывал достоверного прогипертензивного эффекта, в сравнении с другими НПВП [10].

В ходе анализа информации научной литературы, установлено, что обсуждается несколько вероятных патогенетических механизмов, которые объясняют прогипертензивное действие нестероидных противовоспалительных препаратов: угнетение фильтрации, усиление канальцевой реабсорбции и, как следствие, снижение натрий-уреза; ингибирование синтеза простагландинов (ПГЕ2 и ПGI2) с вазодилаторным влиянием, приводящее к увеличению резистентности внепочечных и внутрипочечных сосудов, а также усиленный выход норадреналина из нервных окончаний; повышенная сенсibilизация сосудистой стенки к эффектам циркулирующих сосудосуживающих субстанций; усиленная секреция эндотелина I; прямое токсическое воздействие на почки [11]. Рассматривая вероятные отличия ингибиторов ЦОГ-2 важно учесть их воздействие на эндотелиальную функцию. В частности, целекоксиб улучшает биодоступность NO, эндотелий-зависимую вазодилатацию, снижает синтез воспалительных цитокинов, оксидантный стресс, чем демонстрирует положительное влияние [2]. Кроме того, по данным зарубежных исследований напроксен имеет наименьший сердечно-сосудистый риск [12]. Согласно клиническим рекомендациям, мелоксикам не является препаратом выбора у больных, страдающих гипертонической болезнью и получающих антигипертензивную терапию, а также у пациентов, имеющих средний суммарный сердечно-сосудистый риск.

Выводы:

1. Длительный прием мелоксикама приводил к увеличению уровня артериального давления, как у больных без установленных заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и у пациентов, страдающих гипертонической болезнью и регулярно принимающих антигипертензивные препараты с достигнутым целевым уровнем АД, имеющих средний суммарный сердечно-сосудистый риск. В этих случаях следует отдавать предпочтение препаратам, в наименьшей степени влияющим на показатели артериального давления, таким как напроксен и целекоксиб (при отсутствии ИБС).

2. Мелоксикам снижал эффективность гипотензивной терапии β -блокатором в комбинации с тиазидным диуретиком, а также комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с тиазидным диуретиком, но в наименьшей степени оказывал влияние на гипотензивную терапию дигидропиридиновым антагонистом кальция с тиазидным диуретиком. Следовательно, препаратами выбора для лечения гипертонической болезни у больных, нуждающихся в длительной нестероидной противовоспалительной терапии, следует считать дигидропиридиновые антагонисты кальция (в частности, амлодипин), что подтверждается клиническими рекомендациями.

3. При выборе нестероидного противовоспалительного препарата необходимо учитывать риск сердечно-сосудистых и гастроэнтерологических осложнений согласно клиническим рекомендациям.

4. Проблема безопасности мелоксикама в отношении его кардиоваскулярных побочных эффектов требует дальнейших проспективных исследований.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Каратеев А.Е. Целекоксиб, Эторикоксиб, Мелоксикам и Нимесулид: достоинства и недостатки. *НейроNEWS*. 2015; 4(68):18-24.
Karateev A.E. Celecoxib, Etoricoxib, Meloxicam, and Nimesulide: comparison of their merits and demerits. *NeuroNEWS*. 2015; 4(68): 18-24 [In Russian].
- Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. *Лечащий врач*. 2013; 2: 25-31.
Rodionov A.V. Non-steroid antipyretic preparations and arterial hypertension: actual character of the problem and the strategy of conducting patients. *Attending doctor*. 2013; 2: 25-31 [In Russian].
- Балабанова Р.М. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта. *Русский медицинский журнал*. 2013; 5: 265-269.
Balabanova R.M. Algorithm of using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapeutic practice. *Russian Medical Journal*. 2013; 5: 265 — 269 [In Russian].
- Dalal D., Dubreuil M., Peloquin C. et al. Meloxicam and risk of myocardial infarction: a population-based nested case-control study. *Rheumatology International*. 2017; 37(12): 2017-2078.
- Zheng Liuying, Du Xinping. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *Cell Biochemistry & Biophysics*. 2014; 69(2): 209-211.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*. 2015; 10(1): 3-30.
Chazova I.E. Oshchepkova E.V. Zhernakova Y.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Clinical guidelines*. *Russian Cardiology Bulletin*. 2015; 10(1): 3-30 [In Russian].
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Боровкова Н.Ю. Ренально-ассоциированный эффект «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (результаты когортного исследования «ПАНДА»). *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(6): 517-528.
Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Borovkova N.Y. Renal-associated escape effect of antihypertensive therapy in hypertensive patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs («PANDA» trial). «Arterial'naya gipertenziya» («Arterial hypertension»). 2017; 23(6): 517-528 [In Russian].
- Акарачкова Е.С., Громова О.А., Котова О.В. Выбор современного безопасного и эффективного нестероидного противовоспалительного средства у пациента с сопутствующими (коморбидными) заболеваниями. *Фарматека*. 2016; 7(320): 43-48.
Akarachkova E.S., Gromova O.A., Kotova O.V. Selection of modern safe and effective NSAID in patients with concomitant (comorbid) diseases. *Farmateka*. 2016; 7(320): 43-48 [In Russian].
- Елисеев М.С., Барскова В.Г. Мелоксикам: что мы знаем о кардиоваскулярной безопасности? *Современная ревматология*. 2010; 4(1): 79-83.
Eliseev M.S., Barskova V.G. Meloxicam: what do we know about cardiovascular safety. *Modern rheumatology*. 2010; 4(1): 79-83 [In Russian].
- Лазебник Л.Б., Коцюбинская О.Б., Конев Ю.В. и др. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов и Трамала на уровень артериального давления при лечении остеоартроза у больных с артериальной гипертензией. *Научно-практическая ревматология*. 2004; 42(1): 28-33.
Lasebnik L.B., Kotsubinskaya O.B., Konev Y.V., Drosdov V.N. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tramal on blood pressure level during osteoarthritis treatment in patients with hypertension. *Rheumatology Science and Practice*. 2004; 42(1): 28-33 [In Russian].
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015; 1: 4-23.
Karateev A.E., Nasonov E.L., Yahno N.N. ets. Clinical recommendations "The rational using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice." *Modern rheumatology*. 2015; 1: 4-23 [In Russian].
- Angiolillo D.J., Weisman S.M. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2017; 17(2): 97-107.

Ⓐ

Статья получена/Article received 14.11.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication 28.01.2019 г.