

**Н. М. Серединська, Г. В. Павлюк**

*Державна установа “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”,  
03680 Київ*

## **КАРДІОТРОПНА ДІЯ ІНГІБІТОРІВ ЦОГ-1 ТА ЦОГ-2 ЗА УМОВ ЇХ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З АНТАГОНІСТОМ КАЛЬЦІЮ ДИГІДРОПІРИДИНОВОГО РЯДУ НА МОДЕЛІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ (огляд літератури та власних досліджень)**

*(Представлено чл.-кор. НАМН України Ю. І. Губським)*

Проведено аналіз літератури щодо ефективності нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) та кардіотропних препаратів, що застосовуються при ревматоїдному артриті (РА), який супроводжується патологічними змінами серцево-судинної системи. Визначені ризики кардіоваскулярних катастроф при застосуванні різних НПЗЛЗ. Власними дослідженнями встановлено, що сумісне застосування диклофенаку з амлодипіном є більш доцільним та безпечним щодо можливості усунення гіпертензії на фоні РА, ніж німесулід з амлодипіном. Німесулід призводить до збільшення, а диклофенак та, у більшій мірі, амлодипін — до зменшення кількості тварин, в яких реєструється гіпертензивна реакція у відповідь на введення повного ад'юванта Фрейнда. Водночас, здатність амлодипіну усувати гіпертензивну дію німесуліду при експериментальному РА обґрунтовує можливість сумісного застосування інгібітора ЦОГ-2 та антагоніста кальцію дигідропіридинового ряду (особливо у гострий період захворювання) за необхідності використання в якості нестероїдного протизапального засобу Німесуліду, якщо неможливо (ризиковано) використання інгібіторів ЦОГ-1 (наприклад, через підвищений ризик виникнення НПЗЛЗ-асоційованої гастропатії).

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, диклофенак, німесулід, амлодипін, інгібітори ЦОГ-1, ЦОГ-2.

Ревматичні захворювання, зокрема ревматоїдний артрит (РА), є однією з основних медичних та соціально-економічних проблем сучасної ревматології через широку розповсюдженість, тяжкість перебігу, недостатню ефективність фармакологічної корекції тощо. Захворюваність на РА становить 30-40 хворих на 10 тис. дорослого населення, в Україні налічується біля 140 тис. хворих на РА. Хвороба характеризується тяжким ураженням суглобів з деструкцією кісткової тканини, значним зниженням якості життя [10, 16].

РА є надзвичайно гетерогенним захворюванням, в основі патогенезу якого лежить складне, недостатньо вивчене поєднання генетично детермінованих і набутих дефектів нормальних імуноре-

гулюючих механізмів, які обмежують активацію імунної системи у відповідь на потенційно патогенні, а нерідко і фізіологічні стимули [13, 16, 21, 28].

Фармакотерапія РА залишається вкрай важливою проблемою медицини, а можливість повного вилікування пацієнтів є сумнівною. Більшість лікарських засобів, які впливають на перебіг РА та можуть забезпечити тривалу ремісію, мають побічні ефекти, а майже у 30-40 % випадків виникає необхідність відмінити лікування базисними препаратами через низку побічних реакцій. Таким хворим, як правило, призначають нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ), які належать до найбільш важливих симптоматичних засобів,

---

**Відділ фармакології серцево-судинних засобів**

Н. М. Серединська — гол.н.с., д.м.н. (vivalna@mail.ru)

Г. В. Павлюк — асп.

© Н. М. Серединська, Г. В. Павлюк, 2013.

особливо при ревматичних захворюваннях і є препаратами “першої лінії” [1, 6, 12, 16, 19, 27, 41, 42]. Обґрунтуванням для призначення препаратів цієї фармакотерапевтичної групи є їх ефективність щодо усунення болю та запалення, що обумовлена здатністю пригнічувати активність циклооксигенази (ЦОГ) — ключового ферменту перетворення арахідонової кислоти у простагландини [14, 21, 36, 40]. Але у більшості випадків ревматичних захворювань (у тому числі РА) лікарі вимушені призначати не лише НПЗЛЗ, а й лікарські засоби, які впливають на серцево-судинну систему тому, що найбільш поширеними вісцеральними проявами РА є ураження серця з формуванням у подальшому клапанних вад серця [4-6, 19, 20, 43]. Власне, біль та запалення, при яких мають застосовуватися НПЗЛЗ, можуть викликати дисфункцію серцево-судинної системи.

Останнім часом використання НПЗЛЗ асоціюється з ризиком розвитку загрозливих для життя ускладнень серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту [26]. Крім того, внаслідок активного ревматоїдного процесу також уражується система кровотворення та розвивається анемічний синдром, обумовлений патогенним впливом прозапальних цитокінів [33, 35, 37, 45, 58]. Хронічне запалення (у тому числі РА) є важливим чинником розвитку атеросклерозу та серцевої недостатності, через що хворі на РА мають підвищений ризик захворюваності та смертності від серцево-судинних катастроф та серцевої недостатності [56]. Проблема безпечності НПЗЛЗ окреслює необхідність реєстрації, аналізу та розробки методів профілактики і терапії ускладнень серцево-судинної системи. Тому застосування НПЗЛЗ потребує знань не лише їх механізму дії, а й можливих небажаних явищ (у т. ч. чинників ризику), зокрема серцево-судинної системи та шляхи їх фармакологічної корекції.

Проблема кардіотоксичності НПЗЛЗ не вирішена до сьогодні не лише через недостатню інформацію щодо механізму розвитку цього явища, а й через те, що різні за хімічною будовою та селективністю НПЗЛЗ спричинюють різні за ступенем прояву кардіотропні ефекти [9, 27, 29, 33, 39, 54, 59]. За даними численних клінічних досліджень виявлено, що НПЗЛЗ можуть викликати дестабілізацію артеріальної гіпертензії та прогресування серцевої недостатності, але ці результати можуть розцінюватися як такі, що свідчать про здатність цих препаратів спричинювати негативний вплив на артеріальний тиск (АТ) за умов артеріальної гіпертензії та хронічного болю [8]. Відомо, що різні дози НПЗЛЗ, тривалість застосування цих препаратів впливають на кардіоваскулярний ризик. Оцінка кардіотоксичності НПЗЛЗ надзвичайно затруднена

через те, що на її прояви впливають певні клінічні характеристики, самі патологічні стани. Наприклад, у понад половини хворих на РА спостерігається артеріальна гіпертензія, а лікування остеоартрозу інгібіторами циклооксигенази — Лорноксикамом та Німесулідом (НМ) — ускладнюється підвищенням АТ. Тому у США приблизно 12-20 млн людей застосовують одночасно НПЗЛЗ з антигіпертензивними препаратами, а в цілому НПЗЛЗ призначають третині людей, які страждають на гіпертонічну хворобу [1, 7, 27].

За даними світових досліджень, одним із пояснень різних ризиків кардіотоксичності різних класів НПЗЛЗ є ЦОГ-селективність: наприклад, кардіоваскулярний ризик диклофенаку (ДК), еквівалентний такому при лікуванні селективним інгібіторами ЦОГ-2, а напроксен, очевидно, негативно не впливає на серцево-судинну систему; у хворих з артеріальною гіпертензією навіть триденний прийом ібупрофену призводив до істотного зростання АТ [12, 30, 34, 48]. Водночас, за даними [15], препарат найз (селективний інгібітор ЦОГ-2) у хворих на РА проявляє високу протизапальну активність, що перевищує таку ДК. При цьому найз характеризується доброю переносимістю, меншим числом симптоматичних побічних ефектів та переважає за цими показниками ортофен. Крім того, у роботі відзначено, що перевагою найза є менш значущий вплив на рівень АТ. Зважаючи на можливий ризик розвитку ускладнень серцево-судинної системи за умов комбінованої терапії з використанням НПЗЛЗ та антигіпертензивних препаратів (β-блокатори, діуретики тощо), автори вважають більш раціональним серед НПЗЛЗ вибір селективних інгібіторів ЦОГ-2. Вважають, що інгібітори ЦОГ-2 (у тому числі коксиби) слід використовувати у пацієнтів, які мають чинники ризику розвитку ускладнень серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, нирок, печінки. Численні дослідження проведені також з вивчення впливу на рівень АТ інших (різних за селективністю до ЦОГ) НПЗЛЗ.

Гіпертензивний ефект НПЗЛЗ обумовлений кількома механізмами: зниженням натрійурезу за рахунок пригнічення фільтрації та посилення проксимальної канальцевої реабсорбції іонів натрію, підвищенням ниркової резистентності через пригнічення синтезу простагландинів (зокрема,  $E_2$ ) і простацикліна, які забезпечують нирковий кровотік, збільшенням вивільнення норадреналіну з нервових закінчень, зниженням клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, активацією ренін-ангіотензивної системи, ушкодженням паренхіми нирок (“аналгетична нефропатія”), збільшенням секреції ендотеліну. Тому навіть незначні зміни в простагландиновому каскаді можуть посилити кардіо-

васкулярний ризик НПЗЛЗ. У хворих, які отримують як селективні, так і неселективні НПЗЛЗ, відзначено підвищення не лише АТ, а й ризику розвитку атеросклерозу, серцевої недостатності та інфаркту міокарда [3, 28, 30, 55].

Важливість вибору того чи іншого НПЗЛЗ при РА, який супроводжується порушеннями стану серцево-судинної системи, обумовлена також тим, що неселективні НПЗЛЗ не спричинюють кардіопротективного ефекту, а також можливість розвитку застійної серцевої недостатності в осіб похилого віку, які хворіють на остеоартроз та гіпертонію і приймають гіпотензивні препарати. Тому проблема взаємодії НПЗЛЗ і гіпотензивних препаратів стала однією з найважливіших у кардіології. Відомо, що неселективні НПЗЛЗ можуть змінювати ефект численних гіпотензивних лікарських засобів (зокрема, інгібіторів АПФ і  $\beta$ -блокаторів) через пригнічення ЦОГ-1, яка необхідна для підтримання численних фізіологічних процесів, у т. ч. нирковий кровообіг [9, 22, 23, 38, 50, 52]. Водночас, серцево-судинний ефект селективних інгібіторів ЦОГ-2 вивчено недостатньо. Так, наприклад, у рандомізованому дослідженні ефективності Целекоксибу (200 мг/добу) та Рофекоксибу (25 мг/добу), проведеному на понад 800 пацієнтах, які страждали на остеоартроз і отримували з приводу гіпертонічної хвороби гіпотензивну терапію, підвищення АТ було зареєстровано у 11 % (Целекоксиб) та 17 % (Рофекоксиб) випадках. При цьому відзначено менш значне, але все ж таки підвищення діастолічного АТ. Майже половина хворих у цьому дослідженні отримували у якості гіпотензивних засобів антагоністи кальцію, діуретики та  $\beta$ -блокатори. Тому у сучасній літературі ставиться проблема "вислизування" гіпотензивного ефекту більшості класів антигіпертензивних засобів при поєднаному призначенні з НПЗЛЗ [4], тобто, по суті відміни антигіпертензивного ефекту відповідних препаратів за умов призначення НПЗЛЗ.

Наступний аспект, який обумовлює актуальність проблеми, полягає у тому, що достеменно відомий факт, коли різні за хімічною будовою та селективністю відносно ЦОГ-1 та ЦОГ-2 НПЗЛЗ у різному ступені проявляють гіпертензивну дію. Не вивчені до сьогодні питання щодо впливу НПЗЛЗ на ефективність антиангінальних препаратів, а також на стан кровозабезпечення серця.

Проблема використання НПЗЛЗ з антигіпертензивними та антиангінальними препаратами і вибору оптимальної та безпечної терапії при їх комбінованому застосуванні при поєднаній м'язово-скелетній та кардіальній патології передбачає вирішення низки питань: чи всі НПЗЛЗ мають однаковий вплив на АТ, чи однаковий ступінь

зміни АТ та кровозабезпечення серця під впливом різних за селективністю до ЦОГ НПЗЛЗ разом з антигіпертензивними та антиангінальними препаратами, чи відрізняється реакція на застосування НПЗЛЗ (або як змінюється специфічна фармакологічна активність НПЗЛЗ) при комбінованому застосуванні із серцево-судинними препаратами.

Серед антигіпертензивних та антиангінальних препаратів широке застосування в медичній практиці знайшли антагоністи кальцію, зокрема дигідропіридинового ряду, яким притаманні здатність обмежувати вхід кальцію в клітину через повільні потенціалозалежні канали L-типу [2, 11, 20, 22, 24, 51] та спазмолітичний ефект.

За даними літератури, вибір, наприклад антигіпертензивного засобу при підвищенні АТ за умов застосування НПЗЛЗ, доцільно зосередити на антагоністах кальцію дигідропіридинового ряду [37, 51]. Це обумовлено тим, що в гіпотензивній дії препаратів цього класу не беруть прямої участі простагландини. Антагоністи кальцію на тривалий термін призначаються пацієнтам похилого віку, в яких найчастіше запальні захворювання супроводжуються ускладненнями у функціонуванні серцево-судинної системи, або навпаки — на фоні захворювань серцево-судинної системи виникають запальні процеси. Крім того, відомо, що, наприклад прийом ацетилсаліцилової кислоти як проти-запального засобу знижує ефективність інгібіторів АПФ, діуретиків, сприяє підвищенню АТ і негативно впливає на виживання хворих із застійною серцевою недостатністю; фактично НПЗЛЗ не впливають на ефективність лише блокаторів кальцієвих каналів [47, 48, 53].

Враховуючи результати попередніх власних досліджень кардіотропної дії антагоністів кальцію, слід наголосити, що в досліджах на тваринах показані переваги та недоліки щодо антигіпертензивної, антиангінальної, антиаритмічної, інотропної дії блокаторів повільного потенціалозалежного входу кальцію в клітину, зокрема ніфедипіну, німодипіну, форидону, фенігідину, амлодипіну в різних лікарських формах [18]. Особливості фармакологічної дії цих препаратів виявлені як у інтактних тварин, так і при модельованих патологічних станах.

З огляду на те що для усунення прогіпертензивної дії НПЗЛЗ рекомендують застосовувати амлодипін (АМ) як лікарський засіб, що плавно знижує АТ без зміни частоти серцевих скорочень, є метаболічно нейтральним і таким, що зменшує ендотеліальну дисфункцію завдяки нормалізуючому впливу на NO-систему [5, 23, 25, 32, 44, 45, 47, 48, 53], доцільно проведення досліджень щодо виявлення можливої кардіотоксичної дії селектив-

них НПЗЛЗ при їх сумісному застосуванні з АМ при РА.

Отже, наведені дані свідчать не лише про актуальність питання щодо ефективності НПЗЛЗ при кардіоваскулярній патології, а й питань щодо змін терапевтичної ефективності серцево-судинних засобів при сумісному їх застосуванні з НПЗЛЗ, зокрема кардіобезпечності застосування останніх. Це доводить необхідність проведення досліджень з вивчення серцево-судинної безпеки всіх НПЗЛЗ, їх впливу на ефективність серцево-судинних препаратів і навпаки — впливу кардіологічних препаратів на ефективність та безпечність НПЗЛЗ.

Враховуючи наявність чинників ризику кардіокатастроф, що обумовлені самим захворюванням (наприклад, ревматичні хвороби, зокрема РА), необхідна розробка стандартної оцінки ризику виникнення серцево-судинних захворювань при лікуванні НПЗЛЗ. На даному етапі для вирішення цих питань були поставлені задачі щодо визначення впливу НПЗЛЗ (зокрема, ДК та НМ) на стан серцево-судинної системи при ад'ювантному артриті (який вважається експериментальною моделлю РА) [31], при монотерапії та при сумісному застосуванні з антагоністом кальцію дигідропрідинового ряду АМ.

РА у статевозрілих білих щурів обох статей викликали підшкірним уведенням в підшовну ділянку задньої кінцівки (лівої) повного ад'юванта Фрейнда (АФ), який, за даними літератури [31], є одним із найбільш адекватних агентів, здатних відтворювати цей патологічний стан.

Досліджувані лікарські засоби — ДК, таблетки по 50 мг; НМ, таблетки по 100 мг; АМ, таблетки по 10 мг. Зазначені препарати вводили у шлунок в 1 % крохмальному зависі через спеціальний металевий зонд із розрахунку для ДК — 8 мг/кг, для НМ — 15 мг/кг, для АМ — 1,5 мг/кг маси тіла тварини.

НПЗЛЗ при монотерапії вводили через 60 хв після застосування АФ, а далі щоденно 1 раз на добу. АМ щоденно застосовували впродовж 7 днів до введення АФ, а також через 60 хв після його введення (день моделювання РА) і далі щоденно, 1 раз на добу.

При комплексній терапії (АМ з ДК або АМ з НМ) лікарські засоби вводили по черзі з інтервалом у 60 хв. Тривалість спостереження за тваринами становила 60 днів після введення АФ.

Визначали такі показники функціонального стану серцево-судинної системи: ритм і частота серцевих скорочень (ЧСС), АТ, які реєстрували до застосування АФ (вихідні дані), а також через 7, 14, 28, 42 та 60 днів після введення АФ. Саме на 7-14 доби спостерігається максимум розвитку місцевої реакції на введення АФ, 14-а, 35-а і 42-а доби є термінами, коли відбувається генералізація експериментального РА. Період від 42-ї до 60-ї доби характеризується як затухання патологічного процесу, що виник після однократного введення АФ.

У тварин контрольної групи на фоні РА зареєстровано значне підвищення АТ (на 15-19 %) в усі терміни спостереження (табл. 1). Можливо, підвищення АТ на фоні РА відбувається внаслідок зростання загального периферичного опору судин, що обумовлений спазмом периферичних судин.

Таблиця 1

Артеріальний тиск у щурів з експериментальним ревматоїдним артритом (РА) при моно- та комплексному застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів блокаторів ЦОГ-1 (диклофенак — ДК), ЦОГ-2 (німесулід — НМ) та антагоніста кальцію (амлодіпін — АМ), мм рт. ст. ( $M \pm m$ )

Група	Термін спостереження, доба					
	вихідні дані	7	14	28	42	60
Контроль (РА) <i>n</i>	82,4 ± 1,5 54	94,9 ± 1,4* 26	97,0 ± 1,9* 26	94,7 ± 2,3* 26	95,3 ± 2,5* 26	87,8 ± 2,4* 26
ДК <i>n</i>	83,5 ± 1,1 45	94,5 ± 2,3* 25	92,7 ± 1,7* <sup>#</sup> 25	92,2 ± 2,4* 25	96,9 ± 1,8* 25	89,9 ± 2,6* 25
НМ <i>n</i>	84,1 ± 3,4 45	99,0 ± 2,6* 13	97,3 ± 1,6* 13	93,0 ± 2,5* 13	99,3 ± 2,4* <sup>#</sup> 13	96,3 ± 3,0* <sup>#</sup> 13
АМ <i>n</i>	84,2 ± 2,9 45	90,3 ± 2,8 13	89,4 ± 1,5 13	91,5 ± 2,1 13	90,1 ± 3,0 13	85,0 ± 3,7 13
ДК+АМ <i>n</i>	83,1 ± 2,7 45	93,4 ± 2,3* 17	91,5 ± 2,0* <sup>#</sup> 17	85,3 ± 1,9* <sup>αβ</sup> 14	86,5 ± 3,4* <sup>α</sup> 14	85,7 ± 3,1 14
НМ+АМ <i>n</i>	82,4 ± 1,5 45	90,6 ± 2,8* <sup>#</sup> 18	89,4 ± 2,6* <sup>α</sup> 18	90,0 ± 2,5* 18	93,2 ± 1,9* 18	91,7 ± 2,9* 18

Примітки (тут і у табл. 3): \* —  $P < 0,05$  порівняно з вихідними значеннями тварин даної групи, # —  $P < 0,05$  порівняно зі значеннями у тварин контрольної групи, α —  $P < 0,05$  порівняно з тваринами, які отримували, відповідно, ДК або НМ, β —  $P < 0,05$  порівняно з тваринами, які отримували АМ.

За даними попередніх досліджень [17] було встановлено, що при монотерапії ДК не запобігав підвищенню АТ порівняно з вихідними значеннями, однак спостерігалася тенденція (а в деякі терміни спостереження — 14-а доба — вірогідні зміни) до зниження АТ по відношенню до значень цього показника, що відзначалися у тварин контрольної групи. Отже, застосування ДК при РА не приводить до посилення гіпертензивного ефекту АФ.

НМ призводить до підвищення АТ порівняно з вихідними значеннями впродовж усього періоду спостереження, а після 28-ї доби — до більш значного його зростання не лише по відношенню до вихідних величин, а й до рівня, що відзначався у тварин контрольної групи; тобто при РА НМ сприяє розвитку гіпертензивної реакції.

Специфічну фармакологічну активність як антигіпертензивний засіб проявляв АМ на тлі РА: він не лише попереджував підвищення АТ порівняно з вихідними значеннями, а й усував гіпертензивну реакцію, що виникала та розвивалася на фоні патологічного процесу.

Сумісне застосування ДК з АМ не приводило до нормалізації АТ у гострий період патологічного процесу (до 14-ї доби спостереження), а надалі впродовж усього терміну спостереження сприяло стабілізації АТ на рівні вихідних значень, внаслідок чого рівень АТ був нижчим, ніж у тварин контрольної групи. Тобто, і за умов монотерапії, і за умов сумісного застосування з антагоністом кальцію ДК не сприяв підвищенню АТ. У деякі терміни спостереження (28-а доба) відбувалося зниження АТ (на 6,7 %) навіть по відношенню до величин, які зазначалися за умов монотерапії АМ, що може бути свідченням посилення антигіпертензивного ефекту від сумісного застосування ДК з АМ. Ці результати свідчать, що сумісне застосування ДК та АМ попереджує або усуває розвиток гіпертензивної реакції при РА.

Сумісне застосування НМ з АМ призводило до істотного підвищення АТ порівняно з вихідним рівнем. Впродовж усього терміну спостереження реєструвалася гіпертензивна реакція, але в гострий період розвитку патологічного процесу (14 доба) вона була менш значущою, ніж при застосуванні лише НМ ( $P < 0,05$  порівняно з монотерапією). Очевидно, саме АМ сприяє зниженню гіпертензивної реакції, яка відзначалася при лікуванні РА НМ. Це обґрунтовує доцільність сумісного застосування зазначених препаратів (інгібітора ЦОГ-2 та антагоніста кальцію дигідропіридинового ряду), особливо у гострий період захворювання, за необхідності використання в якості нестероїдного протизапального засобу саме НМ (або саме інгібіторів ЦОГ-2), якщо неможливо (ризиковано) викори-

стання інгібіторів ЦОГ-1 (наприклад, через підвищений ризик виникнення НПЗЛЗ-асоційованої гастропатії).

За даними попередніх досліджень [17] було встановлено, що як при введенні АФ, так і при застосування на фоні патологічного процесу НПЗЛЗ не в усіх тварин спостерігається підвищення АТ. Даний етап досліджень дозволив встановити, що сумісне застосування АМ з ДК значно зменшувало кількість тварин, у яких реєструвалося підвищення АТ більше як на 10 % не лише по відношенню до значень, що відзначалися при введенні АФ, а й до величин, що були характерними для групи тварин, яким вводили лише ДК, починаючи з 28-ї доби патологічного процесу (табл. 2). Кількість тварин, в яких знижувався АТ при застосуванні НМ з АМ, зростала порівняно з кількістю тварин, яким застосовували лише НМ на фоні введення АФ; особливо значущою ця позитивна зміна була впродовж перших 28 діб спостереження.

Таблиця 2

**Частка тварин з підвищеним артеріальним тиском у різні терміни перебігу експериментального ревматоїдного артриту (РА) при моно- та комплексному застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів блокаторів ЦОГ-1 (диклофенак — ДК), ЦОГ-2 (німесулід — НМ) та антагоніста кальцію (амлодіпін — АМ), %**

Група	Термін спостереження, доба			
	14	28	42	60
Контроль (РА)	85	81	67	32
ДК	50	63	60	30
НМ	84	69	85	75
АМ	61	53	46	23
ДК + АМ	46	18	50	25
НМ + АМ	42	44	81	65

Отже, впродовж гострого періоду та періоду маніфестації патологічного процесу у значно більшій кількості тварин відбувається підвищення АТ, а у період затухання патологічного процесу кількість тварин з гіпертензивною реакцією зменшується. НМ призводить до збільшення, а ДК та у більшій мірі АМ (що є виправданим та фармакологічно обумовленим) — до зменшення кількості тварин, в яких реєструється гіпертензивна реакція у відповідь на введення АФ. Сумісне застосування ДК з АМ є більш доцільним та безпечним щодо можливості розвитку гіпертензії, ніж НМ з АМ. При застосуванні саме НМ в якості НПЗЛЗ (як інгібітора ЦОГ-2) у поєднанні з антигіпертензивним засобом групи антагоністів кальцію слід пам'ятати, що ризик розвитку гіпертензії за ступенем вираженості та за кількістю тварин, у яких вона виникати-

ме, значно підвищується через 28 діб патологічного процесу.

При розвитку РА у щурів відзначалося підвищення ЧСС (перша половина терміну спостереження) на 3-5 % від вихідного значення, але ці зміни не були статистично значущими та закономірними (табл. 3). Статистично вірогідні зміни (зниження) ЧСС відзначено через 42-60 діб після застосування АФ.

Як було показано попередніми дослідженнями [17], ДК та НМ зменшували ЧСС у період затухання патологічного процесу, тоді як АМ фактично не впливав на цей показник. Досліджувані лікарські засоби не викликали аритмогенного ефекту. Важливо відзначити, що при комплексному застосуванні ДК з АМ на 14 та 28 доби ЧСС істотно зростала порівняно з вихідними значеннями (на 10 % та 21 %, відповідно), а також зі значеннями тварин контрольної групи і груп, що отримували лише ДК або АМ. У подальші терміни спостереження реєструвалося зменшення значень цього показника по відношенню до вихідних величин (42-60 доба) та значень у тварин контрольної групи.

Більш раннє (на 7 добу патологічного процесу) та більш тривале (до 42 доби) істотне зростання ЧСС спостерігалось при сумісному застосуванні НМ з АМ не лише по відношенню до вихідних значень, але й до значень у тварин контрольної групи та тих, які отримували лише НМ або АМ.

Отримані результати свідчать, що АФ призводив до незначного коливання ЧСС, яка зростала впродовж першої половини терміну спостереження, а надалі — істотно знижувалася. Фактично при РА на ЧСС не впливали ні АМ, ні НПЗЛЗ, які застосовувалися за умов монотерапії, впродовж першої половини терміну спостереження, тоді як на-

далі досліджувані лікарські засоби (у найбільшій мірі НМ) достовірно зменшували ЧСС.

Фактично у тварин, яким одночасно застосовувалися лікарські засоби обох фармакотерапевтичних груп, відбувалося підвищення ЧСС у перші 28 діб після введення АФ (а за умов застосування АМ з НМ — упродовж 42 діб) порівняно не лише із вихідними значеннями, а із тваринами, які одержували монотерапію цими препаратами, а далі — зниження ЧСС. Можливо, що як у період наростання і маніфестації (активного розвитку), так і у період затухання патологічного процесу ДК, НМ та АМ потенціюють вплив АФ на ЧСС.

Отже, при монотерапії РА ДК, НМ та АМ не впливали на ЧСС, тоді як сумісне застосування НМ з АМ або ДК з АМ на фоні розвитку ад'ювантної хвороби призводить до посилення впливу АФ на ЧСС. НПЗЛЗ та антагоніст кальцію (АМ) не спричиняють аритмогенного ефекту на фоні РА.

Слід відзначити, що нормалізація АТ при сумісному застосуванні АМ з ДК відбувалася на фоні тахікардії. Тахікардія супроводжувала й зміни АТ під час сумісного застосування НМ з АМ.

Результати проведеного дослідження можуть бути враховані клініцистами при виборі засобів терапії РА, що супроводжується гіпертензивною хворобою, а також за необхідності застосування НПЗЛЗ при патології шлунково-кишкового тракту. Так, очевидно, що пацієнтам з поєднаною патологією (РА з гіпертонічною хворобою) доцільно призначати ДК з АМ, а не НМ з АМ; при цьому слід враховувати, що наявність патології шлунка та дванадцятипалої кишки обмежує можливість застосування ДК. За таких умов для забезпечення пацієнта від гастротоксичного впливу ДК можливе призначення його у парентеральній лікарській

Таблиця 3

Частота серцевих скорочень у щурів з експериментальним ревматоїдним артритом (РА) при моно- та комплексному застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів блокторів ЦОГ-1 (диклофенак — ДК), ЦОГ-2 (німесулід — НМ) та антагоніста кальцію (амлодипін — АМ),  $x\bar{\pm}t$  (M  $\pm$  m)

Група	Термін спостереження, доба					
	вихідні дані	7	14	28	42	56-60
Контроль (РА)	385,2 $\pm$ 9,0	398,9 $\pm$ 8,1	396,8 $\pm$ 8,7	386,7 $\pm$ 11,0	364,1 $\pm$ 6,4*	340,1 $\pm$ 9,8*
<i>n</i>	54	38	38	38	38	38
ДК	386,3 $\pm$ 13,3	382,4 $\pm$ 9,4	373,3 $\pm$ 9,5	394,9 $\pm$ 13,0	360,5 $\pm$ 9,0*	362,2 $\pm$ 10,2*
<i>n</i>	38	15	15	13	13	13
НМ	385,2 $\pm$ 13,4	366,2 $\pm$ 15,1	383,8 $\pm$ 13,9	376,2 $\pm$ 21,8	340,0 $\pm$ 4,5* <sup>#</sup>	355,7 $\pm$ 11,0
<i>n</i>	38	13	13	13	13	13
АМ	391,0 $\pm$ 10,8	414,5 $\pm$ 9,6	389,7 $\pm$ 8,1	356,7 $\pm$ 12,0	384,1 $\pm$ 12,3	352,7 $\pm$ 8,3*
<i>n</i>	38	13	13	13	13	13
ДК+АМ	386,9 $\pm$ 11,6	402,8 $\pm$ 10,7	427,0 $\pm$ 7,0* <sup>#аβ</sup>	470,5 $\pm$ 13,6* <sup>#аβ</sup>	378,1 $\pm$ 9,8	372,7 $\pm$ 11,0 <sup>#</sup>
<i>n</i>	38	17	14	14	14	14
НМ+АМ	374,0 $\pm$ 9,5	423,5 $\pm$ 7,0* <sup>#а</sup>	430,0 $\pm$ 9,3* <sup>#аβ</sup>	430,1 $\pm$ 12,2* <sup>#аβ</sup>	383,7 $\pm$ 13,0 <sup>α</sup>	357,6 $\pm$ 10,2
<i>n</i>	38	18	18	18	18	18

формі, або іншого НПЗЛЗ (можливо, навіть і НМ). Однак при цьому необхідно здійснювати постійний моніторинг за АТ, підбір мінімальних ефективних, але безпечних доз селективного інгібітора ЦОГ-2 та застосовувати його якомога коротший термін. Слід також враховувати, що гострий період РА і період маніфестації патологічного процесу супроводжуються збільшенням ЧСС при комплексному застосуванні НПЗЛЗ та антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду.

Підсумовуючи дані літератури та результати власних досліджень, можна констатувати, що застосування НПЗЛЗ асоціюється зі зростанням ризику розвитку кардіоваскулярних катастроф, який істотно зростає коли ці препарати використовуються досить тривалий час та у високих дозах. Водночас, тривале застосування НПЗЛЗ необхідне у численних випадках, коли власне патологічні процеси (наприклад, остеоартроз, РА) потребують лікування впродовж місяців і навіть років.

Ризик виникнення НПЗЛЗ-асоційованих ускладнень захворювань серцево-судинної системи значно зростає за поєднаної патології, коли запальні процеси супроводжуються, наприклад серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією. Біль та хронічні захворювання можуть підвищувати ризик розвитку кардіологічних ускладнень при застосуванні НПЗЛЗ. Проте при відсутності патології серцево-судинної системи ризик розвитку кардіоваскулярних ката-

строф незначний. У хворих із кардіологічними захворюваннями (інфаркт міокарда, серцева недостатність, РА тощо) та у пацієнтів, в яких ці захворювання є в анамнезі, застосування НПЗЛЗ має супроводжуватися відповідними профілактичними заходами з метою попередження розвитку таких ускладнень.

Вважають [8], що препаратами вибору для антигіпертензивної терапії при застосуванні НПЗЛЗ є антагоністи кальцію. Водночас, питання щодо вибору антагоніста кальцію, який найбільш безпечно та ефективно можна застосовувати разом з НПЗЛЗ, достатньо не вивчене.

При високій вірогідності розвитку кардіоваскулярних порушень у період прийому НПЗЛЗ слід з'ясувати, чи супроводжуються ускладнення серцево-судинної системи порушеннями функціонального стиану шлунково-кишечного тракту.

Проблема сумісного (комплексного) застосування лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп (зокрема, протизапальних та кардіотропних препаратів) є однією з найактуальніших проблем клінічної фармакології, вирішенню якої допоможе проведення експериментальних і клінічних досліджень. Пильної уваги заслуговують питання дослідження особливостей механізму дії різних НПЗЛЗ та кардіотропних (антигіпертензивних, антиаритмічних, спазмолітичних тощо) препаратів, з аналізом їх можливої взаємодії при певних патологічних станах.

### Список використаної літератури

1. Алексеева Л. И. Вопросы использования нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологической практике // *Consilium medicum*. — 2009. — **11**, № 2. — С. 7-9.
2. Галявич А. С. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии: новый представитель — лерканидипин // *Consilium medicum*. — 2007. — **09**, № 5. — С. 17-21.
3. Драженкова И. В. Поражение сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях // *Кардиология*. — 2005. — **45**, № 11. — С. 98-104.
4. Дранкина О. М., Гаццолаева Д. С. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты // *Справочник поликлинического врача*. — 2006. — **4**, № 8. — С. 7-9.
5. Ежов М. В. Артериальная гипертония и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущество амлодипина // *Consilium medicum*. Артериальная гипертония. — 2009. — **11**, № 1. — С. 8-17.
6. Каратеев А. Е. Применение нимесулида в ревматологии // *Трудный пациент*. — 2010. — № 6-7. — С. 24-29.
7. Каратеев А. Е., Алексеева Л. И., Братыгина Е. А., Аширова Т. Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике // *РМЖ*. — 2009. — **17**, № 21. — С. 1466-1471.
8. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. Как избежать кардиоваскулярных осложнений при лечении боли? // *Consilium medicum*. — 2008. — **10**, № 2. — С. 44-50.
9. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. — 167 с.
10. Коваленко В. М. Оптимізація лікування набрякового та запального синдромів у пацієнтів із ревматоїдними хворобами суглобів: дані доказової медицини та досвід застосування в Україні // *Укр. ревматол. журн*. — 2011. — № 2. — С. 43-47.
11. Кукес В. Г., Остроумова О. Д., Стародубцев А. К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии // *Consilium medicum*. — 2006. — **08**, № 11. — С. 9-14.
12. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Коломиец Е. В. Сравнительная эффективность и безопасность применения

- кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом // РМЖ. — 2004. — 12, № 14. — С. 844-847.
13. Малий М. Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту // Здоровье Украины. — 2010. — № 8. — С. 57-66.
  14. Мареев В. Ю. Реальна ли кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов? // Сердце. — 2003. — 2, № 4. — С. 1-6.
  15. Марусенко И. М., Везикова Н. Н., Игнатъев В. К. Разумный выбор НПВП при сочетанной патологии: заболеваниях суставов и гипертонической болезни // Лечащий врач. — 2004. — № 2. — С. 76-77.
  16. Матвеев О. В. Моніторинг безпеки лікарських засобів базисної терапії у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2010. — 20 с.
  17. Мохорт М. А., Серединська Н. М., Омеляненко З. П. та ін. Порівняльна характеристика кардіотропної дії диклофенаку та німесуліду за умов ад'ювантного артриту // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2012. — № 5. — С. 44-49.
  18. Мохорт М. А., Серединська Н. М., Сорокіна І. О. Порівняльна характеристика кардіотропного впливу фенігідину і форидону та доцільність їх клінічного застосування при різних патологічних станах серцево-судинної системи // Клін. фарм. — 2005. — 9, № 1. — С. 24-34.
  19. Муравьев Ю. В. Заболевания сердечно-сосудистой системы и нестероидные противовоспалительные препараты // Consilium medicum. — 2006. — 02, № 2. — С. 15-20.
  20. Мычка В. Б., Блинова Н. В., Чазова И. Е. Эффективная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом // Consilium medicum. — 2010. — 12, № 3. — С. 28-33.
  21. Насонов Е. Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита — блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов // Русский мед. журнал. — 2009. — 17, № 3. — С. 150-155.
  22. Насонов Е. Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления. Интервью // Фарматека. — 2005. — № 7. — С. 10-14.
  23. Небиеридзе Д. В. Антагонисты кальция в клинической практике: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. — 2007. — 09, № 5. — С. 22-26.
  24. Немцов Б. Ф., Шишкина И. А. Влияние нимесулида (Найза) на концентрацию простагландина E2 в сыворотке крови и функцию сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом // Науч.-практич. ревматол. — 2009. — № 5. — С. 18-23.
  25. Полосьянц О. Б., Силина Е. Г. Амлодипин как новый взгляд на антагонисты кальция // Русский мед. журнал. — 2010. — 18, № 9. — С. 570-574.
  26. Сороцкая В. Н., Каратеев А. Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Науч.-практич. ревматол. — 2005. — № 4. — С. 34-37.
  27. Шаров М. Н. Применение и оценка безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов при вертеброгенных и лицевых болевых синдромах у больных с сопутствующей соматической патологией // Лечащий врач. — 2008. — № 8. — С. 2-4
  28. Шишкова К. В. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи хворих на ревматоїдний артрит поєднаний з ішемічною хворобою // Укр. мед. альманах. — 2009. — 12, № 6. — С. 219-221.
  29. Alvarez-Soria M. A., Largo R., Santillana J. et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the celecoxib and aceclofenac // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — 65, № 8. — P. 998-1005.
  30. Aubry M. C., Maradit-Kremens H., Reinalda M. S. et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2007. — 34. — P. 937-942.
  31. Bendele A. M. Animal models of rheumatoid arthritis // J. Musculoskelet Neuronal Interact. — 2001. — 1, № 4. — P. 377-385.
  32. Berkels R., Taubert D., Rosenkranz A., Rösen R. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. Involvement of endothelial nitric oxide // Pharmacology. — 2003. — 69, № 4. — P. 171-176.
  33. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. et al. Increased tumor necrosis factor- $\alpha$  and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: The effects of analgetic drugs // Anesth. Analg. — 2007. — 104. — P. 949-954.
  34. Blain H., Boileau C., Lapicque F. Limitation of the in vitro whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2002. — 53, № 3. — P. 255-265.
  35. Bombardier C., Lain L., Reicin A. et al. For the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 2000. — 343. — P. 1520-1528.
  36. Crofford L. J., Lipsky P. E., Brooks P. et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors // Arthritis Rheum. — 2000. — 43. — P. 4-13.
  37. FitzGerald G. A., Austin S., Egan K. et al. Cyclo-oxygenase products and atherothrombosis // Ann. Med. — 2000. — 32, Suppl. 1. — P. 21-26.
  38. Fogari R., Zoppi A., Carretta R. et al. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study // J. Hypertens. — 2002. — 20, № 5. — P. 1007-1014.
  39. Emery P., Breedveld F. C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — 61, № 4. — P. 290-297.
  40. Harris R. C., Breyer M. D. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2001. — 281, № 1. — P. F1-F11.
  41. Hudson M., Rahme E., Richard H., Pilote L. Risk of congestive heartfailure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? // Arthritis Rheum. — 2007. — 57, № 3. — P. 516-523.
  42. Huerta C., Varas-Lorenzo C., Castellsague J., Garcia Rodriguez L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk offirst hospital admissionfor heart failure in the general population // Heart. — 2006. — 92, № 11. — P. 1610-1615.



43. *Graham D. J., Campen D., 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**. — P. 475-481.
44. *Jun Zou, Yan Li, Hong-Qi Fang, Ji-Guang Wang.* Effects of dihydropyridine calcium channel blockers on oxidized low-density lipoprotein induced proliferation and oxidative stress of vascular smooth muscle cells // *BMC Research Notes*. — 2012. — **5**. — P. 168-176.
45. *Lanas A., Garsia-Rodriguez L., Arroux M. et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations // *Gut*. Published online, 10 May 2006; doi: 10.1136/gut.2005.080754.
46. *Liebson P. R.* Блокаторы кальциевых каналов в спектре антигипертензивных средств // *Медицина світу*. — 2009. — **22**, № 2. — С. 125-133.
47. *Menne J., Joon-Keun Park, Agrawal R. et al.* Cellular and molecular mechanisms of tissue protection by lipophilic calcium channel blockers // *FASEB J*. — 2006. — **20**. — P. 994-996.
48. *Minami J., Kawano Y., Makino Y. et al.* Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2000. — **50**, № 6. — P. 615-620.
49. *Minuz P., Pancera P., Ribul M. et al.* Amlodipine and haemodynamic effects of cyclo-oxygenase inhibition // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — **39**, № 1. — P. 45-50.
50. *Morgan T., Anderson A.* The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2003. — **5**, № 1. — P. 53-57.
51. *Nelson Mk.* Drug treatment of elevated blood pressure // *Australian Prescriber*. — 2010. — **33**. — P. 108-112.
52. *Polonia J.* Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs // *Cardiology*. — 1997. — **88**. — P. 47-51.
53. *Schiffrin E. L., Qian Pu, Jeong Bae Park.* Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — **15**, № 2. — P. 105-110.
54. *Schwartz J. I., Dollob A. L., Larson P. J.* Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects // *J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — **48**, № 6. — P. 745-754.
55. *Seriolo B., Sulli A., Burroni A., Cutolo M.* Rheumatoid arthritis and atherosclerosis // *Reumatismo*. — 2003. — **55**. — P. 140-146.
56. *Solomon D., Glynn R., Levin R., Avorn J.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and acute myocardial infarction // *Arch. Int. Med.* — 2002. — **162**, № 10. — P. 1099-1103.
57. *Solomon D., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J.* Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension // *Hypertension*. — 2004. — **44**. — P. 140-145.
58. *Strand Y., Hochberg M. C.* The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors // *Arthritis Care Res.* — 2002. — **47**. — P. 249-255.
59. *White W. B., Kent J., Taylor A. et al.* Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors // *Hypertension*. — 2002. — **39**. — P. 929-934.

Одержано 2.10.2012

## КАРДИОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-1 И ЦОГ-2 ПРИ ИХ КОМПЛЕКСНОМ ПРИМЕНЕНИИ С АНТАГОНИСТОМ КАЛЬЦИЯ ДИГИДРОПИРИДИНОВОГО РЯДА НА МОДЕЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (обзор литературы и собственных исследований)

Н. Н. Серединская, А. В. Павлюк

Государственное учреждение "Институт фармакологии и токсикологии  
НАМН Украины", 03680 Киев

Проведен анализ литературы по эффективности противовоспалительных лекарственных средств (НПВЛС) и кардиотропных препаратов, применяющихся при ревматоидном артрите (РА), который сопровождается патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы. Определены риски сердечно-сосудистых катастроф при применении различных НПВЛС. Собственными исследованиями установлено, что комплексное применение диклофенака с амлодипином более целесообразно и безопасно в плане устранения гипертензии на фоне РА, чем нимесулида с амлодипином. Нимесулид приводит к увеличению, а Диклофенак и Амлодипин — к уменьшению количества животных, у которых регистрируется гипертензивная реакция в ответ на введение полного адъванта Фрейнда. Однако способность амлодипина устранять гипертензивное действие нимесулида при экспериментальном РА обуславливает возможность совместного использования ингибитора ЦОГ-2 и антагониста кальция дигидропиридинового ряда, (особенно в остром периоде заболевания) при необходимости применения в качестве нестероидного проти-

вовоспалительного средства нимесулида (или ингибитора ЦОГ-2), если невозможно (рискованно) использование ингибиторов ЦОГ-1 (например, из-за повышенного риска возникновения НПВЛС-ассоциированной гастропатии).

**CARDIOTROPIC EFFECT OF COX-1 AND COX-2 INHIBITORS  
AT THEIR COMPLEX USE WITH DIHYDROPYRIDINE Ca ANTAGONIST  
ON RHEUMATOID ARTHRITIS MODEL (review of literature and own data)**

**N. N. Seredinskaia, A. V. Pavliuk**

State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS Ukraine", 03680 Kyiv

Analyzed was the literature on effectiveness of NSAIDs and cardiotropic drugs used for rheumatoid arthritis (RA), accompanied with cardiovascular pathology. Determined were the risks of cardiovascular catastrophes when different NSAIDs are used. The results from own studies have shown the combined use of Diclofenac and Amlodipine vs. Nimesulide and Amlodipine to be more expedient and safe for management of hypertension against the background of RA. Nimesulide leads to an increase, whereas Diclofenac and Amlodipin – to a decrease in the number of animals that had a hypertensive reaction in response to complete Freund's adjuvant administration. However, the ability of Amlodipine to remove hypertensive effects caused by Nimesulide at experimental RA provides a possibility for combined use of COX-2 and dihydropyridine calcium antagonist (especially in the acute period of disease) when there is need to use Nimesulide as a non-steroid anti-inflammatory agent (or COX-2 inhibitor), in case the use of COX-1 inhibitors is impossible (risky) (e.g., because of the increased risk of development of NSAID-associated gastropathy).