

Особенности антигипертензивной терапии у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

О.М. Драпкина, Д.С. Гацולהва

Клиника пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова

Antihypertensive therapy in patients, receiving non-steroid antiinflammatory medications

O.M. Drapkina, D.S. Gatsolajeva

Достижение оптимальных цифр артериального давления - цель, которая позволяет сохранить жизнь и уберечь от инвалидизирующих последствий инсульта миллионы людей. Этот постулат подтверждается результатами многочисленных крупных рандомизированных исследований (TOMHS, MRC, EWPB, ALLHAT, ASCOT, HOT, SHEP, STOPHypertension, STONE и др.) и мета-анализов. Снижение артериального давления на 5-10 мм. рт.ст. приводит к уменьшению риска инсульта на 38 %, ИБС на 16 % [1]. И наоборот, риск развития сердечно-сосудистых осложнений статистически достоверно возрастает как у мужчин, так и у женщин с артериальным давлением 129/84 мм рт. ст. по сравнению с лицами с оптимальным уровнем артериального давления (менее 120/80 мм рт. ст.), еще более он возрастает у лиц с высоким нормальным артериальным давлением (130-139/85-89 мм рт. ст.) [2], не говоря уже о гипертониках, которые в шкале SCORE чаще всего окрашены в опасные оттенки оранжевого и красного цвета.

Учитывая распространенность АГ до 30 % во взрослой популяции [4], сопряженный с ней риск сердечно-сосудистых осложнений, жесткий контроль АД и стремление к удержанию его на оптимальной уровне становятся первоочередной задачей. Выбор препарата для монотерапии не представляет больших трудностей у пациентов с изолированной АГ, тем более, что в проводившемся в Европе исследовании TOMHS не было выявлено существенных преимуществ какой-либо группы из пяти основных групп антигипертензивных препаратов, как по гипотензивному эффекту, так и по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [3].

К сожалению, интернисту нередко приходится иметь дело с сочетанной патологией, что вносит свои коррективы в тактику ведения пациентов.

Так, согласно литературным данным, распространенность АГ среди лиц старше 65 лет составляет не менее 50 % [1], в этой же возрастной группе у 60-70 % встречается остеоартроз [5]. В институте ревматологии РАМН был проведен анализ частоты АГ у пациентов с заболеваниями суставов в различных возрастных группах, который показал, что среди больных ревматоидным артритом (РА) распространенность АГ составляет 86 %, а среди больных остеоартрозом такого же возраста - 79 %

[1], что на 30-35 % превышает распространенность АГ в популяции в этой же возрастной группе. В какой-то мере большая распространенность АГ среди пациентов с заболеваниями суставов обусловлена частым, а порой постоянным приемом пациентами с суставной болью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), прогипертензивное действие которых известно давно.

Еще в 1994 году в мета-анализе, посвященном кратковременному приему НПВП, указывалось на клинически значимое повышение АД при приеме индометацина и напроксена, и менее значимое повышение АД при приеме пироксикама, сулиндака, ибупрофена [6]. В другом мета-анализе в 1994 году показано, что прием НПВП повышает АД на 5 мм рт. ст. по крайней мере в течение нескольких недель [7], что, как указывалось выше, может быть вполне достаточно для развития сердечно-сосудистых осложнений. Прием НПВП способствует некоторому приросту АД и у нормотензивных пациентов, но менее выраженному, чем у гипертоников.

В основе прогипертензивного действия НПВП лежит целый ряд простагландинзависимых механизмов, снижающих эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков, бета-блокаторов, и уводящих АГ из-под контроля этих препаратов.

Прошло более 100 лет после синтеза первого НПВП, но лишь в 1971 году группа исследователей из лондонского королевского хирургического колледжа под руководством Джона Вэйна открыла основной механизм действия НПВП - обратимое ингибирование активности циклооксигеназы (ЦОГ) - ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов (ПГ) [8]. Это открытие было по праву удостоено Нобелевской премии в 1982 году. Еще спустя 20 лет было установлено наличие двух изоформ ЦОГ - ЦОГ-1 и ЦОГ-2, различающихся по молекулярной структуре и по функциональной активности. Джон Вэйн в 1994 г. предположил, что противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, а развитие наиболее часто встречающихся побочных эффектов (развитие НПВП-гастропатии, геморрагических осложнений и почечных осложнений) обусловлено подавлением ЦОГ-1 [10].

Конституциональная или физиологическая ЦОГ (ЦОГ-1) контролирует образование гомеостатических ПГ (ПГЕ2 и ПГІ2), обладающих целым рядом положительных эффектов: 1) снижение желудочной секреции соляной кислоты и увеличение синтеза цитопротективных веществ [13]; 2) увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации; 3) увеличение синтеза натрий-уретического пептида и уменьшение образования ангиуретического гормона; 4) уменьшение влияния ренин-ангиотензиновой системы; 5) уменьшение влияния симпатно-адреналовой системы; 6) уменьшение синтеза эндотелина-1; 7) увеличение образования тромбоксана, влияющего на агрегацию тромбоцитов [9].

Индукцированная или патологическая ЦОГ (ЦОГ-2) определяет синтез провоспалительных ПГ в очагах воспаления.

Выделение двух изоформ ЦОГ стало теоретической основой для разработки НПВП с избирательной активностью в отношении ЦОГ-2, которые должны были стать более безопасными при сходном противовоспалительном и анальгезирующем эффекте. Следует отметить, что первые селективные ингибиторы ЦОГ-2 мелоксикам (препарат группы оксикамов) и нимесулид (препарат группы сульфанилидов) были разработаны еще в середине 80-х годов, до открытия изоформ ЦОГ. В последние годы зарегистрирован ряд препаратов группы коксибов - целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб и др. - специфичных в отношении ЦОГ-2. От традиционных НПВП они отличаются наличием ригидной боковой цепи, способной проникнуть внутрь гидрофильной боковой полости молекулы ЦОГ-2 и неконкурентно блокировать активный центр этого изофермента, что определяет высокую избирательность коксибов в отношении ЦОГ-2, мало зависящую от концентрации препаратов [9].

Применение ЦОГ-2 селективных и специфичных НПВП должно было значительно снизить развитие гастроэнтерологических осложнений, в том числе жизнеугрожающих кровотечений за счет отсутствия влияния на физиологические эффекты простагландинов (пункты 1) и 6)). И действительно, частота развития эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта при использовании коксибов не превышает частоту их возникновения при приеме плацебо, и намного ниже, чем при приеме неселективных НПВП [9]. Это подтвердилось результатами многоцентрового исследования CLASS (the Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study), согласно которым применение целекоксиба у больных ревматоидным артритом и остеоартритом в течение 6 мес. по 400 мг 2 раза в сутки (что превышает максимальные дозы, одобренные для лечения данных заболеваний), тем не менее гораздо реже сопровождалось развитием язв верхних отделов ЖКТ и их осложнений (перфорация, кровотечение), чем применение ибупрофена или диклофенака в терапевтических дозах [14]. Коксибы стали препаратами выбора у пациентов с повышенным риском гастроинтестинальных осложнений. Даже у пациентов с «отягощенным язвенным анамнезом», в случае невозможности полного отказа от применения НПВП, возможно применение селективных НПВП под прикрытием ингибиторов протонной помпы.

Ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, пероксикам и коксибы) являются препаратами выбора у пациентов с «аспирининдуцированным респираторным заболеванием» (aspirin exacerbated respiratory disease), так как не обладают перекрестной реактивностью с ацетилсалициловой

кислотой и «старыми» НПВП в отношении индукции обострения астмы [11, 12]. Отсутствие индуцирующего влияния ингибиторов ЦОГ-2 в отношении аспириновой астмы возможно связано с тем, что они не направляют метаболизм арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, не приводят к гиперпродукции лейкотриенов, либо процессы эти не достигают «критической точки».

Обращаясь к физиологическим эффектам ЦОГ-1 (пункты 2) и 3)) мы видим механизмы возможного негативного влияния НПВП на функцию почек и водно-солевого обмена, которые клинически проявляются при предсуществующей патологии почек в виде прогрессирования имевшейся почечной недостаточности или манифестации ранее скрытой почечной недостаточности, задержке жидкости, нарастании отеков. Следует отметить, что негативное влияние на функцию почек характерно как для «стандартных» НПВП, так и для селективных, поэтому применение любых НПВП у пациентов с сопутствующей патологией почек должно проводиться с особой осторожностью.

НПВП свойственно негативное влияние на систему кровообращения, которое проявляется в дестабилизации артериального давления, прогрессировании сердечной недостаточности, развитии кардиоваскулярных осложнений. Эффекты эти развиваются у 15 % принимающих НПВП.

В основе прогипертензивного действия НПВП лежит усиление отрицательного влияния ренин-ангиотензиновой системы, физиологических эффектов ЦОГ-1, симпатно-адреналовой системы, усиление вазоконстрикторных влияний, а так же, как указывалось выше, задержка натрия и воды в организме. В результате прием НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) снижает эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков, бета-блокаторов, приводит к дестабилизации АД, ранее успешно контролировавшегося этими препаратами.

Есть несколько путей решения проблемы: тщательный мониторинг АД на фоне приема НПВП с повышением дозы антигипертензивных препаратов при необходимости; выбор в качестве антигипертензивного препарата антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, в гипотензивном действии которых не участвуют прямые эффекты простагландинов, и, при необходимости, комбинация антагониста кальция с мочегонными препаратами для предотвращения задержки натрия и воды у «сольчувствительных» гипертоников.

Наиболее изученным препаратом из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция является амлодипин, который приводит к плавному снижению АД без изменения частоты сердечных сокращений [15], который к тому же является метаболически нейтральным, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, обладая сбалансированным нормализующим влиянием на NO-систему [16], что дополнительно снижает риск кардиоваскулярных осложнений. В крупном исследовании SUCCESS-VII 1092 больных остеоартритом и контролируемой АГ были рандомизированы на прием целекоксиба 200 мг/сут или рофекоксиба 25 мг/сут, в котором на фоне монотерапии антагонистами кальция или диуретиками АД не менялось ни в одной из групп, а на фоне терапии ингибиторами АПФ и бета-блокаторами АД повышалось, причем больше в группе рофекоксиба [15].

Таким образом, эффективность антигипертензивной терапии и соответственно профилактика тяжелых ос-

ложений напрямую зависят от выбора гипотензивного препарата. Амлодипин – единственный антигипертензивный препарат, доказавший отсутствие ускользания гипотензивного эффекта при одновременном применении с НПВС. Однако добиться устойчивого клинического эффекта, избежать полипрагмазии и сохранить высокую приверженность пациентов к длительному лечению возможно только при сочетании высокой клинической эффективности с минимальной экономической нагрузкой. Для решения этой задачи необходимо применять качественные Европейские генерики. Тенокс (амлодипин компании КРКА) имеет оптимальное соотношение цены и качества и является одним из немногих непатентованных Европейских амлодипинов, доказавших клиническую эквивалентность эталонному амлодипину в прямом “head to head” сравнительном исследовании (Makowiecka-Ciesla M, Januszewicz A et al. *Kardiol Pol* 2002; 57: II-124.). Это позволяет широко применять данный препарат в клинической практике.

И, наконец, в преодолении прогипертензивного влияния НПВП может помочь назначение ЦОГ-2 селективных НПВП (целекоксиба). По данным анализа 50 клинических исследований, включавших 13000 пациентов, который провели Whelton и соавт. В 2000 году, частота повышения АД на фоне приема целекоксиба не отличалась от таковой при приеме плацебо, и была ниже, чем при приеме неселективных НПВП [17].

Способность НПВП отрицательно влиять на течение СН известна давно, но механизмы этих эффектов расшифрованы относительно недавно. В настоящее время не вызывает сомнений прямая связь между основными провоспалительными цитокинами, в частности фактором некроза опухоли – ФНО α , и синдромом сердечной недостаточности. Уровень ФНО α при тяжелой сердечной недостаточности был на порядок выше, чем у здоровых лиц. В эксперименте показано, что количество образующегося цитокина находится в прямой зависимости от степени напряжения стенки миокарда и тем больше, чем выше уровень конечно-диастолического давления в ЛЖ. НПВП вызывают диастолическую дисфункцию ЛЖ за счет повышения АД, задержки жидкости, что может способствовать продуцированию ФНО α кардиомиоцитами, а в конечном итоге – развитию ХСН [1]. В недавно опубликованных Европейским обществом кардиологов рекомендациях по диагностике и лечению СН, НПВП вместе с глюкокортикостероидами, антиаритмическими препаратами I класса, недигидропиридиновыми антагонистами кальция, трициклическими антидепрессантами принадлежат к лекарственным средствам, которые нужно избегать или с осторожностью применять у больных с СН [4].

И, наконец, на фоне приема НПВП повышается риск кардиоваскулярных осложнений, что было доказано результатами исследования VIGOR (Viox Gastrointestinal Outcomes Research). В основе протромбогенных влияний НПВП лежит ингибирование синтеза простагландинов при сохраненном или увеличенном синтезе тромбоксана-A $_2$.

Однако трезвый анализ большого числа исследований позволил установить, что риск тромбозов на фоне приема ингибиторов ЦОГ2 (мелоксикам и др.) такой же, как при приеме плацебо или большинства «стандартных» НПВП, за исключением напроксена (именно этот препарат и применялся в исследовании VIGOR). Предполагается, что на

самом деле речь идет не об увеличении риска тромбозов на фоне приема ингибиторов ЦОГ2, а об «аспириноподобном» действии напроксена, который в большей степени и более длительно подавляет синтез тромбоксана и агрегацию тромбоцитов по сравнению с другими НПВП. Тем не менее, пациентам, имеющим кардиоваскулярные факторы риска, при приеме НПВП необходимо назначать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Заключение

Тщательный сбор анамнеза заболевания пациента, детализация списка принимаемых препаратов служит неопценимым подспорьем в рациональном выборе антигипертензивной терапии. В каждой конкретной клинической ситуации оценивается уровень артериального давления, поражение органов – мишеней, сопутствующая патология, наличие признаков сердечной недостаточности.

В случае необходимости нормализации артериального давления тучному гипертонику, длительно принимающему НПВП, наиболее предпочтительны блокаторы кальциевых каналов в качестве антигипертензивных базисных препаратов.

Литература

- Муравьев Ю.В. Заболевания сердечно-сосудистой системы и нестероидные противовоспалительные препараты. Болезни сердца и сосудов. Том 02/ N 2/2006
- Долженко М.Н. Принципы доказательной медицины в лечении артериальной гипертензии: анализ результатов исследований ASCOT-BPLA и ALLHAT. Практическая ангиология. / N4/2006
- Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
- Ягеньский А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты у больных с сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы. /Лики Украины/2005 г, вересень 87-89.
- Марусенко И.М., Везикова Н.Н., Игнатьев В.К. РМЖ, 2004 Том 12 № 6.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477–84.
- Johnson AC, Nguyen TV, Day RO. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
- Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* (New Biol.) 1971; 231: 232–5
- Трофимов М. Коксибы - революция или эволюция? // Провизор.- 2004.- № 10.
- Vane J. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215–216
- Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы – 2 в начале XXI века. // РМЖ, 2003, 11(7), 375–378.
- Crofford L.J. Specific cyclooxygenase 2 inhibitors and aspirin=exacerbated respiratory disease. // *Arthritis Res.* 2003; 5: 25–27.
- Насонов У.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. // РМЖ. /Т 7./ N 8 1999.
- Silverstein F. E. et al., 2000. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA*, 284: 1247–1255
- Ежов М.В. Взаимодействие антигипертензивных и нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущество амлодипина. // Артериальная гипертензия/ Том 11/ N4/2005
- Е.И. Митченко, Н.М. Гулая, А.П. Викторов и др. Применение антагонистов кальция и изменение состояния NO-системы у больных с артериальной гипертензией // Украинская боннерная сеть
- Whelton A. et al. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am.J.Ther.* 2000; 7:159–175