

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-085: 616.36

Ренально-ассоциированный эффект «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (результаты когортного исследования «ПАНДА»)

И. А. Золотовская¹, И. Л. Давыдкин¹, Н. Ю. Боровкова²

¹ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская медицинская государственная академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

Контактная информация:

Золотовская Ирина Александровна,
ФГБОУ ВО Самарский
ГМУ Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара,
Россия, 443099.
E-mail: zolotovskay@list.ru

Статья поступила в редакцию
04.01.17 и принята к печати 18.02.17.

Резюме

Цель исследования — субанализ исследования «ПАНДА» (изучение показателей функции почек у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)) — изучение ренально-ассоциированного эффекта «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на фоне приема НПВП. **Материалы и методы.** Включено 407 больных, получавших один из четырех НПВП: мелоксикам (в дозе 15 мг/сут), эторикоксиб (60 мг/сут), нимесулид (200 мг/сут) или целекоксиб (200 мг/сут) в течение 14 дней. На пяти визитах проводился контроль уровня артериального давления (АД), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показателей в крови цистатина С. **Результаты.** Анализ полученных результатов проводили поэтапно. На первом этапе все результаты оценивались во всей группе больных (n = 407). На втором этапе проводили анализ полученных показателей в 4 группах больных в зависимости от принимаемого НПВП. На третьем этапе (субанализ) нами были выделены 3 группы пациентов: 1-я группа (n = 62) — пациенты, в анамнезе у которых имелись АГ и сахарный диабет (СД), 2-я группа (n = 173) — пациенты с АГ и 3-я группа (n = 172) — пациенты без АГ и СД. **Выводы.** У больных с острой неспецифической болью в спине и АГ в анамнезе в период приема НПВП установлены статистически значимые закономерности изменения параметров систолического АД, диастолического АД, СКФ и цистатина С. Во взаимосвязи полученные данные позволяют говорить о ренально-ассоциированном эффекте «ускользания» антигипертензивной терапии, что особенно выражено на 7-й день приема НПВП. Все установленные изменения изучаемых показателей следует рассматривать как класс-эффект побочных реакций при приеме НПВП, без каких-либо преимуществ в отношении конкретного лекарственного средства.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, артериальная гипертензия, артериальное давление, снижение эффективности антигипертензивных препаратов

Для цитирования: 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. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-517-528

Renal-associated escape effect of antihypertensive therapy in hypertensive patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (“PANDA” trial)

I. A. Zolotovskaya¹, I. L. Davydkin¹, N. Yu. Borovkova²

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author:

Irina A. Zolotovskaya,
Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya street, Samara,
443099 Russia.
E-mail: zolotovskay@list.ru

Received 4 January 2017;
accepted 18 February 2017.

Abstract

Objective. The subanalysis of the study “PANDA” (the study of renal function in patients with acute nonspecific pain in lower back during therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)) is the study of renal-associated escape effect of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension (HTN) receiving NSAID. **Design and methods.** We included 407 patients receiving one of the following NSAIDs for 14 days: meloxicam (15 mg/day), etoricoxib (60 mg/day), nimesulide (200 mg/day) or celecoxib (200 mg/day). Five visits were performed. During the visits blood pressure (BP), glomerular filtration rate (GFR), blood levels of cystatin C were assessed. **Results.** At first step, all parameters were evaluated in the whole group (n = 407). As the second step, we analyzed the indicators in 4 groups depending on the NSAID type. At the third stage (subanalysis) we allocated 3 groups of patients: 1 group (n = 62) — patients with a history of HTN and diabetes mellitus, group 2 (n = 173) patients with HTN, and group 3 (n = 172) — patients without HTN and diabetes mellitus. **Conclusions.** In patients with acute nonspecific back pain, with a history of HTN, NSAID intake is associated with the certain changes in BP, GFR and cystatin-C. Therefore, we can discuss a renal-associated escape effect of antihypertensive therapy. It is the most evident on the 7th day of NSAID therapy. All changes of the studied parameters should be considered as a class-effect adverse reactions of NSAIDs, without any benefits in relation to specific medications.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glomerular filtration rate, cystatin C, arterial hypertension, blood pressure, decreased effectiveness of antihypertensive drugs

For citation: Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Borovkova NYu. 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. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-517-528

Введение

В условиях реальной клинической практики для купирования острых и хронических болевых синдромов наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их основной эффект обезболивания связан с блокированием простагландинов (ПГ), что достигается путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [1]. В организме человека ЦОГ представлена двумя основными изоформами: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Реакция блокирования ЦОГ и синтеза арахидоновой кислоты — сложный процесс, так как ЦОГ-1 и ЦОГ-2 являются бифункциональными ферментами, которые влияют на целый каскад пероксидазных реакций с крайне нестабильными промежуточными реакциями, возникающими спонтанно с участием эндопероксидазы и гидропероксидазы [2]. В целом количество ПГ, индуцированных в клетке или ткани, определяется уровнем экспрессии ЦОГ-1, ЦОГ-2. Все НПВП, являясь синтетическими ингибиторами ЦОГ, имеют различия во взаимодействии и связывании с активным пулом арахидоновой кислоты, тем самым предопределяя специфичность фармакологических свойств в отношении побочных эффектов [3]. Известно, что блокирование системы ЦОГ-ПГ через несколько механизмов, в том числе почечных макрофагов и Т-клеточной инфильтрации, связано с развитием артериальной гипертензии (АГ) [4].

Клиническая эффективность НПВП, а также спектр их побочных реакций оцениваются с точки зрения степени приоритетности влияния на изоформы ЦОГ. Однако ЦОГ-специфичность — лишь один из факторов, определяющих профиль безопасности НПВП. Большинство традиционных НПВП ингибируют обе изоформы, несмотря на некоторые различия в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2, их свойства зависят от фармакокинетических параметров при взаимодействии с другими лекарственными средствами (ЛС), от индивидуальных особенностей пациента, его соматического статуса. Побочные эффекты НПВП сегодня в фокусе внимания клиницистов в связи с высокой частотой их развития, особенно среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, в том числе АГ, сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Самые часто встречающиеся нежелательные явления при применении НПВП — это развитие язвенной болезни, острого почечного повреждения, повышение риска развития инсульта, инфаркта [5–9]. Столь широкий спектр возможных нежелательных явлений объясняется целым рядом факторов, включая формирование оксидативного стресса в здоровых органах и тканях [6–11]. Эти класс-эффекты следует

учитывать при назначении НПВП у разных категорий больных в зависимости от их соматического статуса и потенциальных рисков развития нежелательных явлений. Для клинической практики определены основные рекомендации в отношении пациентов с анамнезом инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, АГ и других сердечно-сосудистых событий с указанием необходимости назначения НПВП в наименьшей эффективной дозе в течение максимально кратчайших сроков [12].

На сегодняшний день результаты целого ряда исследований в отношении нежелательных явлений при применении НПВП крайне противоречивы. Тем не менее этот класс ЛС самым активным образом используется в условиях реальной практики для купирования болевого синдрома у различной по своим гендерно-демографическим и клиническим характеристикам больных. Как было показано в исследовании Fosbol E. L. и соавторов (2009), риски развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП высоки и среди потенциально здоровых лиц [13]. В связи с этим сегодня представляется крайне актуальным изучение отдельных вопросов, в том числе влияние НПВП на изменение показателей артериального давления (АД) у пациентов с АГ, что позволит конкретизировать стратегии более безопасного приема различных режимов дозирования ЛС в отдельных группах больных. Особенно актуально рассмотрение вопросов реализации тех или иных побочных эффектов НПВП при взаимодействии с другими ЛС, в частности антигипертензивными препаратами, у пациентов, имеющих в анамнезе АГ с акцентом на возможные предопределяющие моменты таких негативных комбинаций [14].

В рамках когортного исследования «ПАНДА» (изучение показателей функции почек у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами) нами проведен субанализ с целью изучения ренально-ассоциированного эффекта «ускользания» антигипертензивной терапии у пациентов с АГ на фоне приема НПВП.

Материалы и методы

Общая характеристика обследованных больных

Клиническая модель исследования представлена пациентами с острой неспецифической болью в нижней части спины, нуждающихся в назначении НПВП. Включено 407 больных (189 мужчин и 218 женщин — 46,4 и 53,6% соответственно), средний возраст которых составил $56,6 \pm 6,9$ года. Критериями включения в исследование «ПАНДА» являлись: 1) возраст 45–70 лет (включитель-

но) безотносительно к полу больного; 2) первое в данном календарном году обращение пациентов амбулаторно с жалобами на боль в нижней части спины; 3) пациенты, не принимавшие ранее в течение предыдущих 3 месяцев НПВП; 4) отсутствие гипертонических кризов в течение предыдущих 4 недель, объективно подтвержденное данными автоматизированной информационной системы «Поликлиника»; 5) при наличии в анамнезе АГ пациенты, приверженные к антигипертензивной терапии (по данным амбулаторных карт). За критерии исключения были приняты: 1) верифицированная (документально подтвержденная) хроническая болезнь почек в анамнезе; 2) перенесенные ранее инсульт и (или) транзиторная ишемическая атака; 3) эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки; 4) активное желудочно-кишечное кровотечение; 5) цереброваскулярное или иное кровотечение; 6) воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; 7) гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; 8) выраженная сердечная недостаточность: II–IV функциональные классы хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); 9) выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайльда–Пью) или активное заболевание печени; 10) период после аортокоронарного шунтирования; 11) клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; 12) наличие признаков специфического характера повреждения позвоночника, а также наличие корешково-компрессионного синдрома.

Дизайн исследования

Многоцентровое проспективное исследование проводилось на базе восьми городских поликлиник Самары в период с 12.04.2016 по 25.09.2016. Всего были скринированы 1015 человек, из них критериям включения соответствовали 407 больных, которым назначены НПВП. Все пациенты методом конвертов были рандомизированы на 4 группы. Больные 1-й группы ($n = 102$) получали мелоксикам (в дозе 15 мг/сут), 2-й группы ($n = 102$) — эторикоксиб (60 мг/сут), 3-й группы ($n = 103$) — нимесулид (200 мг/сут) и 4-й группы ($n = 100$) — целекоксиб (200 мг/сут). Длительность наблюдения составила 21 день, в этот период были проведены пять визитов (V), из которых V_1 – V_4 — в период активной терапии НПВП, V_5 — в период контроля. В соответствии с протоколом время визитов было определено следующим образом: V_1 — исходно при обращении в лечебное учреждение и старт терапии НПВП, V_2 ,

V_3 , V_4 , V_5 — через 3, 7, 14 и 21 день соответственно. Следует отметить, что пациентам не назначали анальгетики, миорелаксанты, антиконвульсанты. Данный шаг в исследовании был предпринят с целью исключения влияния других ЛС, помимо НПВП, на возникновение побочных эффектов. Во время V_1 до назначения НПВП проводили тщательное, последовательное ознакомление пациентов с дизайном исследования, информирование их обо всех возможных побочных эффектах НПВП, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на использование и обработку персональных данных, а также на участие в исследовании. Все пациенты были предупреждены о том, что в любой момент могут выйти из исследования по любой причине.

На первом (до назначения ЛС) и всех последующих визитах оценивали уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (в см) и показатели «офисного» АД. Измерение АД проводилось аускультативным полуавтоматическим сфигмоманометром, прошедшим техническую проверку двукратно, с интервалом в 1–2 минуты (рассчитывалось среднее значение АД). Оценку биохимических показателей крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе “Sapphire-400” (производитель — Hirose Electronic System, Япония), включая определение следующих параметров: уровня глюкозы, креатинина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРИ [15]. Цистатин С определяли в сыворотке крови по иммунотурбидиметрическому тесту (калибратор стандартизован в соответствии с европейским референсным материалом “ERM-DA471/IFCC”) с помощью диагностического набора “DiaSys” (Германия).

Анализ полученных результатов проводили поэтапно. На первом этапе все результаты оценивались во всей группе больных ($n = 407$). На втором этапе проводили анализ полученных показателей в 4 группах больных в зависимости от принимаемого НПВП. На третьем этапе (субанализ) нами были выделены 3 группы пациентов: 1-я группа ($n = 62$) — пациенты, в анамнезе у которых имелись АГ и СД, 2-я группа ($n = 173$) — пациенты с АГ и 3-я группа ($n = 172$) — пациенты без АГ и СД.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета IBM SPSS Statistics 21 (лицензия № 20130626–3). Для сравнения независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при отклонении от нулевой гипотезы о равенстве средних в группах проводили апостериорные тесты (сравнения групп

попарно) по критерию Тьюки. Для сопоставления показателей в динамике применяли дисперсионный анализ повторных измерений. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия (t-критерия Стьюдента). Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний (25-й) и нижний (75-й) квартили — $Me [Q25; Q75]$. Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Результаты

Обследование всех пациентов было закончено без нарушения протокола. Средняя длительность приема НПВП составила $13,4 \pm 1,02$ дней. Эффект обезболивания был достигнут в целом по группе, и на момент окончания приема НПВП уровень боли по шкале ВАШ составил $2,33 \pm 1,08$ см. Не было отправлено ни одного извещения в Росздравнадзор о развитии побочных нежелательных явлений при приеме НПВП.

На первом этапе исследования оценивали показатели совокупно во всей группе ($n = 407$) больных, общая клиническая характеристика которых на момент включения представлена в таблице 1. Уровень боли, оцененный по ВАШ, составил $6,78 \pm 1,22$ см, что свидетельствовало о выраженности болевого синдрома среди обследуемых пациентов и являлось обоснованным показанием к назначению НПВП. Среди всех больных число лиц, имевших в анамнезе АГ, зарегистрированную в медицинской документации, составило 173 (42,5%) человека, 62 (15,2%) пациента состояли на диспансерном учете с СД 2-го типа, а также имели в анамнезе АГ. Все больные были компенсированы по своему соматическому статусу, привержены к антигипертензивной, гипогликемической терапии. На начало наблюдения средние значения всех лабораторных показателей не превышали нормированные/референсные. В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению АГ (2013) показатель офисного АД был отнесен нами к высокому нормальному [16].

Для всех больных, включенных в исследование, представленные результаты в таблице 2 отражают динамику показателей уровня систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), СКФ и цистатина С в период лечения НПВП, а также в отдаленном периоде (на 21-й день наблюдения). В отношении АД отмечена следующая динамика: статистически значимое повышение САД и ДАД на 3-и и 7-е сутки с последующим снижением и нормализацией показателей на V_4 и V_5 . Статистически значимой разницы по уровням САД и ДАД на начало исследова-

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВО ВСЕХ ГРУППАХ НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ ($n = 407$)

Показатель	Больные ($n = 407$)	
	$M \pm SD$	$Me [Q25; Q75]$
ИМТ, кг/м ²	$27,56 \pm 4,32$	29,00 [26,00; 31,00]
Общий ХС, ммоль/л	$4,5 \pm 1,19$	4,81 [4,32; 5,62]
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,4 \pm 0,89$	2,75 [2,14; 3,05]
ТГ, ммоль/л	$1,17 \pm 0,53$	1,33 [1,11; 2,26]
Глюкоза, ммоль/л	$5,3 \pm 1,3$	5,70 [4,90; 6,50]
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	$89,37 \pm 9,22$	89,00 [82,00; 98,00]
Цистатин С, мг/л	$0,64 \pm 0,11$	0,62 [0,55; 0,69]
САД, мм рт. ст.	$137,26 \pm 9,12$	139,00 [129,00; 140,00]
ДАД, мм рт. ст.	$74,84 \pm 7,13$	75,00 [69,00; 81,00]

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$ или медианы и межквартильного размаха — Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль).

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВО ВСЕХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ (n = 407)

Показатель	Визиты и уровни значимости различий									
	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	P _{ANOVA}	P ₁₋₅	P ₁₋₃	P ₃₋₅	
СКФ по формуле СКД-ЕРГ, мл/мин/1,73 м ²	89,37 ± 9,22	88,66 ± 9,54	84,66 ± 11,90	85,20 ± 11,65	89,21 ± 9,92		0,999			
Уровень цистатина-С в крови, мг/л	0,64 ± 0,11	0,81 ± 0,21	0,83 ± 0,24	0,67 ± 0,15	0,67 ± 0,14	< 0,001	0,678	0,000	0,000	
САД, мм рт. ст.	137,26 ± 9,12	138,88 ± 10,25	140,55 ± 11,17	135,83 ± 8,26	136,05 ± 8,39		0,724			
ДАД, мм рт. ст.	74,84 ± 7,13	77,26 ± 8,45	80,34 ± 10,69	74,39 ± 6,66	74,47 ± 6,71		0,999			

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M ± SD.

ния по сравнению с 14-м и 21-м днями наблюдения не получено. По показателю СКФ получены следующие данные: снижение на V₂ со статистически значимым снижением между V₁-V₃. В дальнейшем отмечено повышение СКФ к V₄ и V₅. Статистически значимых различий по уровню СКФ на момент начала исследования и через 21 день не наблюдалось. Повышение показателя цистатина С отмечено через 3 дня терапии, более выражено — к V₃ с дальнейшим снижением на V₄, по окончании исследования статистически значимых различий между данными на V₁-V₅ не было. При этом следует отметить, что в целом по группе средние показатели СКФ и цистатина С не превышали нормированных значений.

То есть, проведя анализ на первом этапе по всей группе больных, мы установили, что, несмотря на выявленные изменения, не было установлено каких-либо клинически значимых негативных тенденций, отражающих ухудшение ренальной функции при проведении статистической обработки полученных данных во всех группах больных с острой болью в спине, принимавших НПВП. При проведении корреляционного анализа установлено, что повышение САД (r = 0,441, p < 0,001) и ДАД (r = 0,449, p < 0,001) статистически значимо коррелировало с повышением уровня цистатина С, а также со снижением показателя СКФ: САД (r = -0,503, p = 0,018), ДАД (r = -0,499, p = 0,007) на V₃.

Далее, на втором этапе, проведенный анализ парных тестов, представленный в таблице 3, а также на рисунках 1, 2, продемонстрировал, что статистически значимой разницы при сравнении показателей на всех пяти визитах у больных, рандомизированных в группы в зависимости от назначенного НПВП, не получено. Изменения показателей СКФ, цистатина С, САД, ДАД отмечены при приеме пациентами мелоксикама, эторикоксиба, нимесулида и целекоксиба. На рисунках 1, 2 наглядно представлено, что уровень САД и ДАД во всех 4 группах имел тенденцию к повышению, начиная с 3-х суток, достигая максимума к V₃. В дальнейшем отмечено снижение АД до исходных значений к V₄, которые оставались стабильными уже в период без лекарственной терапии НПВП.

Таким образом, на втором этапе мы получили результаты, свидетельствующие в целом о повышении АД в период с V₂ по V₃ с последующей нормализацией до начальных значений. И если рассматривать группу больных только как лиц определенного возраста и пола, принимавших НПВП по поводу болевого синдрома, то в целом изначально можно сделать вывод, что данный класс ЛС повышает АД вне зависимости от селективности ЛС, но это повыше-

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, ЦИСТАТИНА С У БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ НА ВИЗИТАХ V₁-V₅

Визиты	Мелоксикам	Эторикоксиб	Нимесулид	Целекоксиб	P _{ANOVA}
САД, мм рт. ст.					
V ₁	136,91 ± 8,33	136,56 ± 9,46	137,45 ± 9,32	138,14 ± 9,38	0,633
V ₂	139,30 ± 9,73	138,19 ± 10,72	138,81 ± 10,29	139,23 ± 10,35	0,861
V ₃	140,81 ± 10,48	140,13 ± 11,63	140,90 ± 11,85	140,35 ± 10,78	0,954
V ₄	135,58 ± 7,56	135,29 ± 8,58	136,08 ± 8,39	136,39 ± 8,56	0,783
V ₅	136,06 ± 7,93	135,44 ± 8,64	136,22 ± 8,45	136,50 ± 8,62	0,832
ДАД, мм рт. ст.					
V ₁	74,79 ± 7,09	74,60 ± 7,18	75,00 ± 7,43	74,96 ± 6,91	0,978
V ₂	77,53 ± 8,23	77,08 ± 8,91	77,18 ± 8,44	77,23 ± 8,33	0,983
V ₃	80,75 ± 10,57	80,04 ± 10,67	80,48 ± 10,93	80,10 ± 10,74	0,961
V ₄	74,20 ± 6,34	74,09 ± 6,80	74,66 ± 7,12	74,62 ± 6,44	0,901
V ₅	74,19 ± 6,38	74,17 ± 6,77	74,72 ± 7,14	74,82 ± 6,63	0,853
СКФ, мл/мин/1,73 м ²					
V ₁	89,69 ± 9,30	89,17 ± 9,34	89,30 ± 9,28	89,33 ± 9,09	0,981
V ₂	88,84 ± 9,50	88,60 ± 9,60	88,45 ± 9,79	88,73 ± 9,39	0,992
V ₃	84,74 ± 12,01	84,43 ± 12,00	84,61 ± 12,10	84,86 ± 11,65	0,995
V ₄	84,86 ± 11,98	85,50 ± 11,69	85,14 ± 11,66	85,30 ± 11,44	0,983
V ₅	89,26 ± 10,03	88,95 ± 9,89	89,60 ± 9,63	89,01 ± 10,24	0,965
Цистатин С, мг/л					
V ₁	0,64 ± 0,11	0,65 ± 0,11	0,64 ± 0,11	0,64 ± 0,12	0,908
V ₂	0,81 ± 0,22	0,80 ± 0,20	0,81 ± 0,19	0,81 ± 0,21	0,987
V ₃	0,84 ± 0,25	0,84 ± 0,24	0,82 ± 0,24	0,84 ± 0,25	0,977
V ₄	0,68 ± 0,17	0,68 ± 0,16	0,67 ± 0,14	0,66 ± 0,15	0,842
V ₅	0,67 ± 0,14	0,67 ± 0,14	0,67 ± 0,13	0,66 ± 0,14	0,976

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M ± SD.

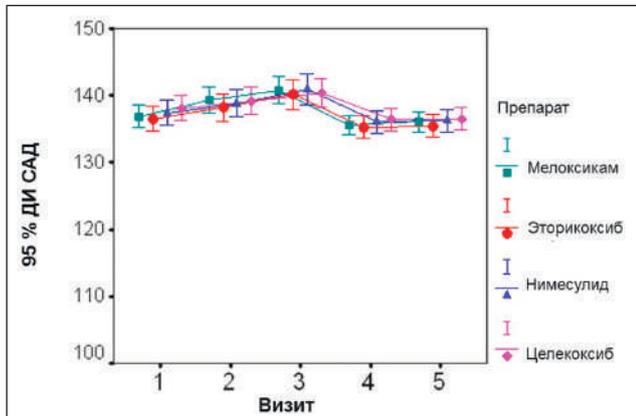
ние можно расценивать как клинически незначимое. При этом имеет место изменение значений показателей СКФ и цистатина С, статистически значимо коррелирующих с повышением САД и ДАД.

Совершенно другим образом выглядит анализ, проведенный на третьем этапе в группе больных, имевших на начало исследования АГ, а также АГ с СД. Наиболее молодыми оказались пациенты 3-й группы, их средний возраст составил 50,4 ± 3,3 года, средний возраст больных 2-й группы — 59,6 ± 4,4 года и 1-й группы — 65,0 ± 5,1 года. Все пациенты с АГ до начала исследования принимали антигипертензивные препараты. В 1-й группе — 39 (62,9%) пациентов принимали комбинированную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), и/или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), и диуретики. В моно-

терапии ИАПФ или БРА в 1-й группе принимали 23 (37,1%) пациента. Среди больных 2-й группы 98 (56%) больных постоянно принимали антигипертензивные препараты в виде монотерапии (или ИАПФ, или БРА, или диуретики) и 75 (43,4%) принимали комбинированные ЛС. Таким образом, в условиях реальной клинической практики нами был проведен анализ показателей у пациентов с АГ в анамнезе, принимавших антигипертензивные препараты, которым по поводу возникшей неспецифической боли в спине назначены НПВП.

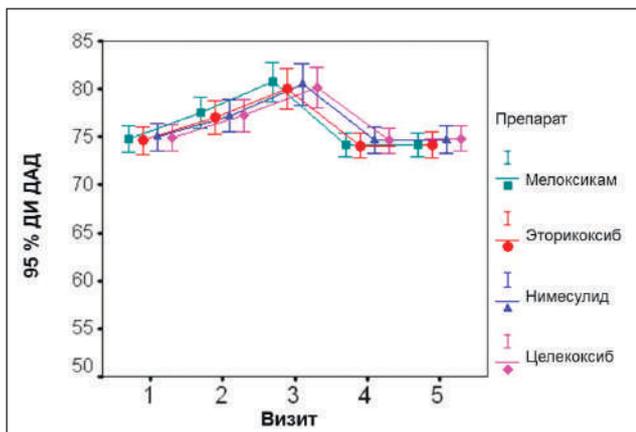
В таблице 4, а также на рисунках 3, 4, 5 и 6 показана динамика показателей САД, ДАД, цистатина С и СКФ в сравнении на всех визитах, а также представлена степень значимости изменений между V₄₋₅ и V₁₋₅. Период V₄₋₅ является важным с точки зрения оценки влияния ЛС на исследуемые параме-

Рисунок 1. Динамика систолического артериального давления у больных в период наблюдения на визитах V_1-V_5



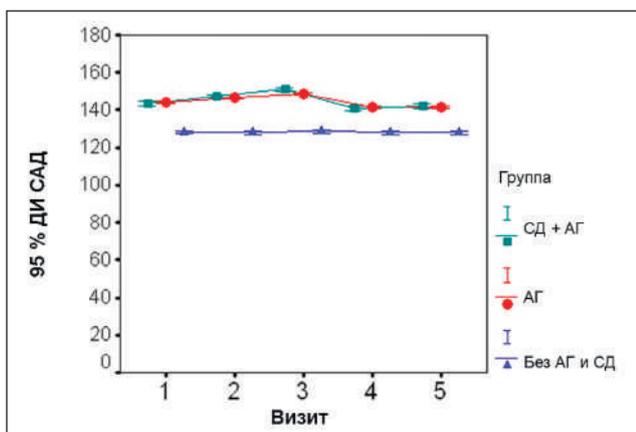
Примечание: ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление.

Рисунок 2. Динамика диастолического артериального давления у больных в период наблюдения на визитах V_1-V_5



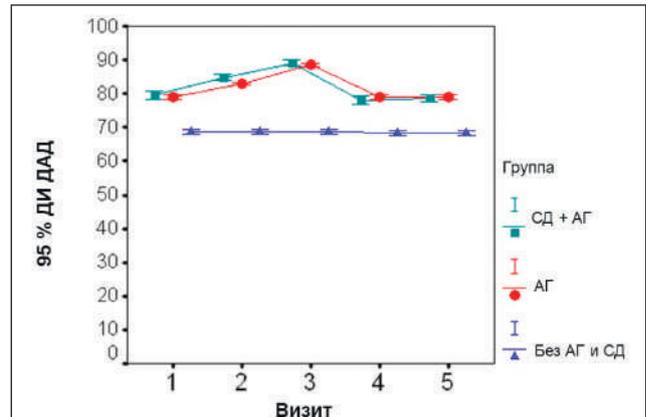
Примечание: ДИ — доверительный интервал; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Динамика систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии на визитах V_1-V_5



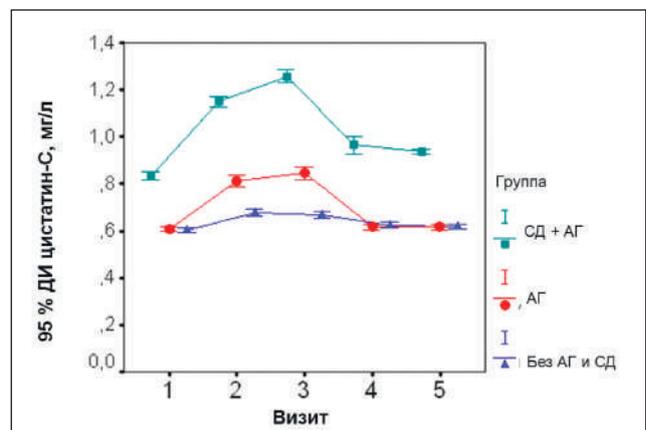
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

Рисунок 4. Динамика диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии на визитах V_1-V_5



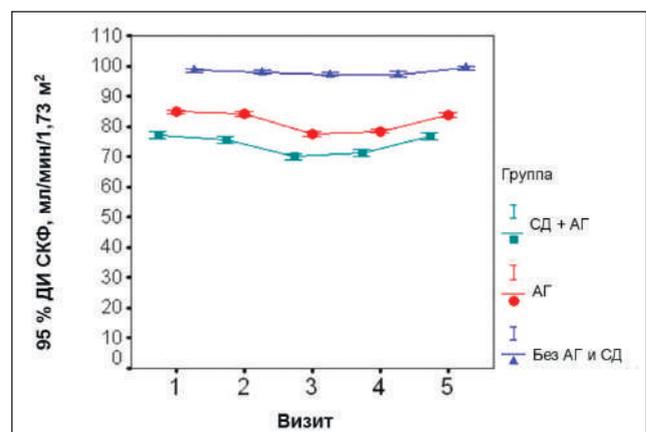
Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

Рисунок 5. Динамика цистатина С у пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии на визитах V_1-V_5



Примечание: СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

Рисунок 6. Динамика скорости клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии на визитах V_1-V_5



Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, ЦИСТАТИНА С В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель	Визиты					P	
	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	P ₄₋₅	P ₁₋₅
Группа 1 (n = 62)							
САД, мм рт. ст.	143,61 ± 4,96	147,31 ± 2,58*	150,87 ± 2,89*	140,95 ± 5,01*	142,39 ± 4,81	0,315	0,480
ДАД, мм рт. ст.	79,60 ± 4,90	84,74 ± 3,46*	89,08 ± 3,88*	78,10 ± 4,33*	78,65 ± 4,38	0,951	0,718
СКФ, по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	77,21 ± 4,77	75,52 ± 4,64*	70,02 ± 3,80*	71,23 ± 4,52	76,58 ± 4,71*	0,001	0,937
Цистатин-С, мг/л	0,83 ± 0,07	1,15 ± 0,09*	1,26 ± 0,11*	0,96 ± 0,14*	0,94 ± 0,04	0,576	0,001
Группа 2 (n = 173)							
САД, мм рт. ст.	143,84 ± 4,31	146,43 ± 3,06*	148,48 ± 3,62*	142,63 ± 4,04*	141,72 ± 4,17	0,089	0,999
ДАД, мм рт. ст.	79,14 ± 4,66	82,89 ± 3,27*	88,49 ± 3,45*	78,12 ± 3,41*	78,93 ± 4,17	1,000	0,986
СКФ, по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	84,84 ± 4,27	84,18 ± 4,44*	77,67 ± 5,43*	78,44 ± 4,91	83,93 ± 5,32*	0,001	0,412
Цистатин-С, мг/л	0,61 ± 0,08	0,81 ± 0,17*	0,85 ± 0,18*	0,62 ± 0,08*	0,62 ± 0,08	1,000	0,975
Группа 3 (n = 172)							
САД, мм рт. ст.	128,16 ± 5,37	128,04 ± 6,08	128,61 ± 5,95	128,03 ± 4,41	127,90 ± 5,30	0,993	1,000
ДАД, мм рт. ст.	68,66 ± 5,04	68,73 ± 5,45	68,71 ± 5,05	68,55 ± 4,02	68,37 ± 4,37	1,000	0,981
СКФ, по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	98,48 ± 4,28	98,06 ± 4,18	97,19 ± 4,18	97,26 ± 5,36	99,24 ± 3,24*	0,001	0,473
Цистатин-С, мг/л	0,60 ± 0,07	0,68 ± 0,09	0,67 ± 0,09	0,62 ± 0,08*	0,62 ± 0,07	0,949	0,373

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$.

тры, так как в соответствии с протоколом с 14-го дня у всех больных были отменены НПВП. Период V₁₋₅ позволяет сравнить исходные значения с данными, полученными на конец исследования.

Показатели САД и ДАД статистически значимо повышались в группе 1 и 2, начиная со второго визита, и возвращались к исходному уровню на V₄. То есть с третьего дня терапии НПВП отмечался эффект «ускользания» антигипертензивных препаратов, ранее обеспечивающих достаточно эффективный уровень контроля АД. У пациентов без АГ уровень АД оставался практически без динамики. В отношении показателя цистатина С также отмечено статистически значимое повышение к V₃ с нормализацией его к концу лечения НПВП. Отмечено снижение СКФ, сохранявшееся дольше, чем изменения АД и цистатина С, а именно у пациентов 1-й и 2-й групп снижение СКФ сохранялось до конца терапии с повышением только к V₅. Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые корреляции между повышением АД и изменением динамики показателей функции почек в большей степени на V₃. Именно к 7-му дню терапии НПВП пациентам при наличии АГ требовалась коррекция доз антигипертензивных препаратов. Так, у пациентов 1-й группы на V₃ нами отмечены следующие корреляции: между повышением САД и повышением уровня цистатина С ($r = 0,68$, $p = 0,0018$), между повышением САД и снижением СКФ ($r = -0,64$, $p = 0,0033$), а также между повышением ДАД и повышением уровня цистатина С ($r = 0,59$, $p = 0,0081$), между повышением ДАД и снижением СКФ ($r = -0,65$, $p = 0,0045$). У пациентов 2-й группы на V₃ нами отмечены следующие корреляции: между повышением САД и повышением уровня цистатина С ($r = 0,54$, $p = 0,0027$), между повышением САД и снижением СКФ ($r = -0,59$, $p = 0,0054$), а также между повышением ДАД и повышением уровня цистатина С ($r = 0,61$,

$p = 0,0072$), между повышением ДАД и снижением СКФ ($r = -0,63$, $p = 0,0088$).

Важным моментом результатов, полученных на третьем этапе, является то, что именно отсутствие динамики АД, СКФ и цистатина С у пациентов без АГ давали эффект «статистического благополучия» в целом по группе, и это создавало определенную иллюзию отсутствия клинически значимого влияния НПВП на всю группу пациентов. Тогда как у пациентов с АГ отмечены статистически значимые изменения АД, с высокой степенью значимости коррелирующие с изменениями ренальных показателей.

Обсуждение

Проведенный нами субанализ исследования «ПАНДА» посвящен оценке возможности возникновения эффекта «ускользания» антигипертензивной терапии на фоне приема НПВП у пациентов с АГ, ассоциированного с ухудшением функции почек. Предпосылкой послужило отсутствие единого мнения о безопасности НПВП в краткосрочном режиме терапии у данной категории больных. Повышение показателя АД характерно для всех НПВП, о чем есть данные в инструкциях к этим ЛС. В ряде фундаментальных исследований, проведенных более 30 лет назад, показана роль опосредованного ингибирования ПГ как фундаментального механизма, приводящего к гиперкалиемии, гипонатриемии, развитию метаболического ацидоза с повышением абсорбции воды в дистальных канальцах и клинически сопровождающегося повышением АД, а также развитием отека [16–19]. ПГ — важнейшие медиаторы, играющие существенную ключевую роль в механизмах регуляции почечной гемодинамики. Через систему тромбоксана А₂ (ТхА₂) и простаглицлина (PGI₂) они поддерживают баланс между гипер- и гипотензивными механизмами в организме [20–22]. В условиях наличия у больного АГ, когда в большинстве случаев превалирует активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При применении НПВП, последние, блокируя ЦОГ, приводят к снижению синтеза ПГ. Как следствие, начинают преобладать вазоконстрикторные реакции с последующим повышением АД [23].

Мы исходили из того, что при наличии АГ пациенты принимают антигипертензивные препараты, достигая целевых значений АД, что имело место как во всей группе пациентов, так и в группе больных АГ на начало исследования. Но факт столь значимого повышения АД в группах больных АГ на фоне приема НПВП заставляет говорить об эффекте «ускользания» антигипертензивной терапии.

Негативные лекарственные взаимодействия являются ключевыми моментами клинической фармакологии. Так, в работе Gavrilescu С. М. и соавторов (2016) представлена оценка побочных эффектов препаратов в отношении сердечно-сосудистых рисков на примере изучения 81 случая лекарственно-индуцированной гипертензии, в том числе у 43 пациентов с гипертензивными кризами. Авторами делается вывод, что некоторые лекарства, в том числе НПВП, могут действовать у одного и того же пациента на несколько патогенетических звеньев, вызывая неблагоприятные реакции, сохраняющиеся длительное время [24]. Проблема лекарственного взаимодействия между НПВП и антигипертензивными препаратами — это вопрос потери контроля АД. Ключевой момент такого негативного эффекта — это, с одной стороны, ингибирование ПГ, а с другой — влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [25, 26].

Известен механизм, при котором ЦОГ-2 ингибирование приводит к развитию или обострению АГ, его связывают в первую очередь с задержкой натрия почками при ингибировании ЦОГ-2 [27, 28]. С селективным ингибированием ЦОГ-2 связывают риски повышения сердечно-сосудистой смертности, включая повышение АД, задержку натрия и воды в дополнение к ускоренному тромбообразованию [29, 30]. Степень влияния на ПГ при ингибировании ЦОГ связана с генетической предрасположенностью к выраженности этого процесса. Эти данные опубликованы по результатам экспериментальных работ, проведенных Facemire С. S. и соавторами (2010), где отмечено воздействие на микросомальную простаглицлин Е-синтазу-1 (mPGES-1), ингибирование которой приводит к АГ у мышей [31].

В нашем исследовании показаны негативные тенденции со статистически значимыми корреляциями между повышением САД, ДАД и изменениями показателей СКФ и цистатина С в группе пациентов с АГ. Именно назначение НПВП в краткосрочном периоде явилось не только значимым фактором самого повышения АД, но и изменениями со стороны показателей почек. Становится очевидным, что в условиях ингибирования ЦОГ проявляется неспособность ПГ регулировать АД и поддерживать его ренальные адаптивные механизмы регуляции.

Выводы

Проведенный субанализ в исследовании «ПАНДА» продемонстрировал следующее. У больных с острой неспецифической болью в спине, имеющих в анамнезе АГ, в период приема НПВП установлены статистически значимые закономерности изменения параметров САД, ДАД, СКФ и цистатина С. Во вза-

имосвязи полученные данные позволяют говорить о ренально-ассоциированном эффекте «ускользания» антигипертензивной терапии, что особенно выражено на 7-й день приема НПВП. Необходимы коррекция антигипертензивной терапии и персонализация лечения АГ при назначении НПВП у пациентов с острой болью в спине, имеющих в схемах терапии ИАПФ, БРА, диуретики. Все установленные изменения изучаемых показателей следует рассматривать как класс-эффект побочных реакций при приеме НПВП, без каких-либо преимуществ в отношении конкретного ЛС.

Настоящее исследование явилось пилотным в изучении проблемы применения НПВП у пациентов с АГ, что диктует необходимость дальнейшего глубокого изучения эффектов НПВП в терапии этих пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Croff L. Prostanoid biology and its therapeutic targeting. In Kelley's Textbook of Rheumatology. Ed. by Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. 9th edition. Philadelphia: Saunders. 2013:871–893.
- Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004;56(3):387. doi:10.1124/pr.56.3.3
- Llorens O, Perez JJ, Palomar A, Mauleon D. Differential binding mode of diverse cyclooxygenase inhibitors. *J Mol Graph Model.* 2002;20(5):359–371.
- Allison SJ. Hypertension: Haematopoietic COX-2 in salt-sensitive hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(1):3. doi:10.1038/nrneph.2015.182
- Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med.* 2008;121(12):1092–1098. doi:10.1016/j.amjmed.2008.06.035
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728–38. doi:10.1038/ajg.2009.115
- Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulant. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):906–912. doi:10.1016/j.cgh.2014.11.007
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *Br Med J.* 2013;346: e8525. doi:10.1136/bmj.e8525
- Taubert KA. Cardiology patient pages: can patients with cardiovascular disease take nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Circulation.* 2008;117(17):322–324. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749135
- Li H, Hortmann M, Daiber A, Oelze M, Ostad MA, Schwarz PM et al. Cyclooxygenase 2-selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce oxidative stress by up-regulating vascular NADPH oxidases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;326(3):745–53. doi:10.1124/jpet.108.139030
- Vázquez-Meza H, de Piña MZ, Pardo JP, Riveros-Rosas H, Villalobos-Molina R, Piña E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs activate NADPH oxidase in adipocytes and raise the H2O2 pool to prevent cAMP-stimulated protein kinase activation and inhibit lipolysis. *BMC Biochem.* 2013;30(14):13. doi:10.1186/1471-2091-14-13
- US Food and Drug Administration. Thrombotic cardiovascular events associated with NSAID use: regulatory history and results of literature search (RCTs), in proceedings of the joint meeting of the arthritis advisory committee and drug safety and risk management advisory committee. 2014. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM383180.pdf>
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(2):190–7. doi:10.1038/clpt.2008.204
- Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljic V, Falamic S, Gojo-Tomic N, Rahelic D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):815–21. doi:10.1007/s11096-010-9442-5
- Andrassy KM. Comments on KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;84(3):622–3. doi:10.1038/ki.2013.243
- Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;1(105):7–94. [The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology.* 2014;1(105):7–94. In Russian].
- Campbell WB, Gomez-Sanchez CE, Adams BV, Schmitz JM, Itskovitz HD. Attenuation of angiotensin II and III-induced aldosterone release by prostaglandin synthesis inhibitors. *J Clin Invest.* 1979;64(6):1552–1557. doi:10.1172/JCI109615
- Kramer HJ, Glänzer K, Düsing R. Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion. *Kidney Int.* 1981;19(6):851–859.
- Walker RM, Brown RS, Stoff JS. Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int.* 1982;21(2):365–370.
- Nasjletti A, Arthur C. Corcoran Memorial Lecture. The role of eicosanoids in angiotensin-dependent hypertension. *Hypertension.* 1998;31(1 Pt 2):194–200.
- Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used nonnarcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens.* 2006;24(8):1457–1469. doi:10.1097/01.hjh.0000239278.82196.a5
- Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 1993;44(3):643–653.
- Zadražil J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Vnitř Lék.* 2006;52(7–8):686–90.
- Gavrilescu CM, Felea MG, Barbu R, Duma O, Bodescu MM, Midilina Bodescu M et al. Assessment of adverse drug reactions as cardiovascular risk factors. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(1):48–54.
- Pavlicević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(3):372–82.
- Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther.* 2007;29(Suppl):2477–97. doi:10.1016/j.clinthera.2007.12.003

27. Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2005;11(14):1795–1804. doi:10.2174/1381612053764922

28. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int.* 2006;70(8):1495–1502. doi:10.1038/sj.ki.5001766

29. Hernanz R, Briones AM, Salices M, Alonso MJ. New roles for old pathways? A circuitous relationship between reactive oxygen species and cyclo-oxygenase in hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(2):111–121. doi:10.1042/CS20120651

30. Yu Y, Ricciotti E, Scalia R, Tang SY, Grant G, Yu Z et al. Vascular COX-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice. *Sci Transl Med.* 2012;4(132):132–54. doi:10.1126/scitranslmed.3003787

31. Facemire CS, Griffiths R, Audoly LP, Koller BH, Coffman TM. The impact of microsomal prostaglandin E synthase 1 on blood pressure is determined by genetic background. *Hypertension.* 2010;55(2):531–538. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145631

Информация об авторах

Золотовская Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Давыдкин Игорь Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, директор научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области;

Боровкова Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России.

Author information

Irina A. Zolotovskaya, MD, PhD, Assistant, Department of Hospital Therapy with the Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University;

Igor L. Davydkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy with the Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University, Director Institute of Hematology, Transfusion and Intensive Therapy, Samara State Medical University;

Natal'ya Yu. Borovkova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy.