

# Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее востребованный инструмент борьбы с болью. К сожалению, НПВП могут вызывать различные нежелательные реакции, среди которых одной из самых частых является развитие или дестабилизация артериальной гипертензии (АГ). По данным контролируемых и наблюдательных исследований, прием НПВП сопровождается повышением уровня артериального давления (АД) в среднем на 2–3 мм рт. ст., а стойкая АГ отмечается у 2–25% больных. Кроме того, НПВП способны снижать эффективность практически всех классов антигипертензивных средств, за исключением блокаторов кальциевых каналов. Клиническое значение АГ, возникшей на фоне приема НПВП, определяется существенным повышением риска развития сердечно-сосудистых катастроф — инфаркта, ишемического инсульта и внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин. Все НПВП (и неселективные «традиционные» препараты, и коксибы) способны оказывать негативное влияние на АД. Поэтому при назначении любых НПВП следует учитывать наличие исходной АГ, проводить регулярный контроль АД и корректировать по необходимости антигипертензивную терапию.

В настоящем обзоре рассмотрены ключевые аспекты проблемы НПВП-ассоциированной АГ.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; осложнения; артериальная гипертензия; сердечно-сосудистые осложнения; антигипертензивная терапия.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная ревматология. 2018;12(2):64–72.

## *Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem* Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most popular tool to combat pain. Unfortunately, NSAIDs can cause various adverse reactions, among these one of the most common ones is the development or destabilization of hypertension. Controlled and observational studies have shown that the use of NSAIDs is accompanied by an average 2–3 mm Hg increase in blood pressure (BP) and persistent hypertension is noted in 2–25% of patients. In addition, NSAIDs are able to reduce the efficacy of almost all classes of antihypertensive agents with the exception of calcium channel blockers. The clinical significance of NSAID-induced hypertension is determined by a considerable increase in the risk of cardiovascular accidents, such as infarction, ischemic stroke and sudden cardiovascular death. All NSAIDs (and nonselective traditional drugs and coxibs) can negatively affect BP. Therefore, when prescribing any NSAIDs, it is necessary to take into account the presence of baseline hypertension, to monitor BP regularly, and to correct antihypertensive therapy as needed.

This review deals with the key aspects of the problem with NSAID-related hypertension.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; complications; hypertension; cardiovascular events; antihypertensive therapy.

**Contact:** Andrey Evgenyevich Karateev; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**For reference:** Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):64–72.

**DOI:** 10/14412/1996-7012-2018-2-64-72

Сотни миллионов людей на Земле ежедневно страдают от боли, вызванной самыми разными причинами, начиная от небольших бытовых травм и заканчивая неоперабельными онкологическими заболеваниями. Каждый из них нуждается в адекватной медицинской помощи, первым направлением которой следует считать быстрое и максимально полное обезболивание. Ведь боль —

самое мучительное проявление любой патологии, существенно (а порой катастрофически) ухудшающее качество жизни и приводящее к инвалидизации пациентов, а также серьезный фактор прогрессирования коморбидной патологии. Именно поэтому эффективный контроль боли является самостоятельной и очень важной клинической задачей.

Для борьбы с болью в арсенале современного врача имеется много различных фармакологических средств, однако центральное место среди них занимают, без сомнения, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Это проверенный временем, действенный и удобный в использовании инструмент аналгетической терапии, который представляет особую ценность при лечении наиболее распространенных заболеваний суставов и позвоночника — остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС). «Взросление» популяции развитых стран и постоянное увеличение числа пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата определяют неуклонный рост потребления НПВП [2, 3]. Так, в 2010 г. американские авторы представили оценку использования НПВП населением США, основанную на результатах исследования системы общественного здравоохранения этой страны (National Health Interview Survey). Регулярный прием НПВП был зафиксирован у 29 млн (12,1%) жителей. При этом с 2005 г. отмечается явный рост использования этих лекарств примерно на 40–50% [4].

Близкие показатели были получены учеными из Германии G. Sarganas и соавт. [5]. Сравнив данные двух эпидемиологических работ: GNHIES98, проводившегося с 1997 по 1999 г., и DEGS1, выполненного в 2008–2011 гг., авторы продемонстрировали рост популяционного потребления аналгетиков с 19 до 21%.

В Великобритании ежегодно выписывается более 17 млн рецептов на различные аналгетики, прежде всего НПВП, при этом 44% жителей страны принимают безрецептурные НПВП [2]. О числе потребителей НПВП в России можно судить по объему продаж этих препаратов, который в 2013 г. составил 103 777 084 упаковки [1].

К сожалению, НПВП могут вызывать широкий спектр нежелательных реакций (НР), среди которых наиболее значимым является развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Причем именно кардиоваскулярные осложнения НПВП в последнее десятилетие находятся в центре внимания исследователей и организаторов здравоохранения как задача, не имеющая до настоящего времени однозначного и приемлемого для реальной практики решения [1–3]. Сложность проблемы заключается в высокой частоте коморбидных заболеваний ССС у основных потребителей НПВП — пациентов с хронической патологией суставов и позвоночника. Ведь исходное поражение кардиоваскулярной системы, без сомнения, основной фактор риска класс-специфических НР, вызванных НПВП [1–3]. В этом плане весьма показательна работа P. Wang и соавт. [6], которые оценили частоту коморбидных заболеваний у 15 000 жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих ОА. Более 80% обследованных имели артериальную гипертензию (АГ), 31,3% — сахарный диабет (СД) 2-го типа, 38% — признаки сердечной недостаточности, 16,9% — ишемическую болезнь сердца (ИБС), а 17,3% — цереброваскулярные нарушения.

Еще одной иллюстрацией частого сочетания состояний, при которых необходим прием НПВП, и патологии ССС, стало исследование КОРОНА-2. В ходе этой работы в России и восьми странах СНГ были опрошены 21 185 лиц, нуждающихся в активной аналгетической терапии. В основном это были пациенты с НБС и ОА; 37,7% из них страдали АГ, 17,8% — ИБС, 8,1% — СД 2-го

типа, а 7,8% имели в анамнезе инфаркт миокарда или ишемический инсульт [7].

Очевидно, что наиболее частой патологией ССС, которая становится «коморбидным фоном» при назначении НПВП, является АГ. Стойкое повышение артериального давления (АД) очень распространено в современной популяции, при этом частота АГ линейно увеличивается в зависимости от возраста пациентов. Это показывает российское популяционное исследование ЭССЕ-РФ, в котором изучалась распространенность заболеваний ССС у жителей 10 городов нашей страны (n=15 571). Общая частота АГ составила 43,5%: у лиц до 35 лет — 16,4%, 35–44 лет — 31,8%, 45–54 лет — 55,8%, 55–64 лет — 74,1% [8]. По данным статистического сборника «Здравоохранение в России», подготовленного Федеральной службой государственной статистики (Росстат), в 2016 г. в России зафиксировано 14,5 млн пациентов с «болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением» (определение Росстата) [9].

АГ — самостоятельная медицинская проблема. В настоящее время не вызывает сомнений тесная связь между стойким повышением АД и риском развития угрожающих жизни кардиоваскулярных катастроф. Именно поэтому эффективное лечение АГ (поддержание давления на целевом уровне  $\leq 130/90$  мм рт. ст.) рассматривается как важнейший элемент предупреждения инфаркта миокарда, ишемического инсульта и развития сердечной недостаточности [10].

Применение НПВП у пациентов с АГ может приводить к серьезным последствиям, поскольку эти препараты способны оказывать прогипертензивное действие и существенно снижать эффективность антигипертензивной терапии. Следует учесть, что негативное влияние НПВП на АД может проявиться очень быстро и привести к дестабилизации АД уже в первые дни приема этих препаратов. Это представляет серьезную угрозу, поскольку так называемые безрецептурные НПВП, такие как ибупрофен, повсеместно используются для кратковременного лечения боли, причем зачастую совершенно бесконтрольно [11–13].

### Влияние НПВП на АД

Негативное влияние НПВП на АД связано с основным фармакологическим эффектом этих препаратов: блокадой индуцируемой формы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и снижением синтеза *эйкозаноидов* — простагландина  $E_2$  (ПГЕ<sub>2</sub>) и простаглицлина (ПЦ). Эти субстанции играют важную роль в центральных процессах регуляции системного АД — поддержании активного кровотока в почках, стимуляции диуреза и контроле тонуса артериальных сосудов. В частности, ПЦ оказывает прямое вазодилатирующее действие, а ПГЕ<sub>2</sub> влияет на активность ренин-ангиотензиновой системы, снижая вазоконстрикцию и реабсорбцию ионов натрия, вызванную ангиотензином II [3, 11, 14].

Экспрессия ЦОГ2 и локальное усиление синтеза *эйкозаноидов* относятся к приспособительным механизмам, позволяющим макроорганизму адаптироваться к экстремальной ситуации, возникающей вследствие повреждения или стресса. В нормальных условиях ЦОГ2 практически не образуется, и необходимый для естественного гомеостаза уровень ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ поддерживается благодаря ЦОГ1 — конститутивной форме этого фермента, постоянно присутствующей в органах и тканях. Но в условиях патологии, в частности при развитии воспаления (которое при остром повреж-

О Б З О Р Ы

дении играет важную защитную роль), возникает потребность в быстром усилении синтеза ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ. Тогда проявляется действие ЦОГ2: ее экспрессия, запускаемая провоспалительными цитокинами (интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухоли α), становится центральным звеном формирования воспалительной реакции. В ткани почек экспрессия ЦОГ2 происходит в ответ на повышение системного АД. Соответственно, синтез ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ в этой ситуации является элементом естественного контроля, препятствующего развитию стойкой АГ. НПВП, блокируя этот защитный механизм, оказывают прогипертензивное действие, которое реализуется лишь в том случае, когда уже имеется тенденция к повышению АД [3, 11, 14].

Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП: снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов за счет подавления сосудорасширяющего эффекта ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ; усиление высвобождения норадреналина из нервных окончаний, а также увеличение чувствительности сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации и увеличение секреции эндотелина 1.

Прогипертензивное действие НПВП может быть также связано с токсическим влиянием на ткань почек и развиваться в рамках так называемой НПВП-нефропатии [14–16].

Принципиально важно отметить, что негативное действие НПВП на АД в наибольшей степени связано именно с влиянием на индуцируемую форму ЦОГ – ЦОГ2, а не на ее конститутивную форму ЦОГ1. Поэтому дестабилизация АГ является класс-специфической НР для всех типов НПВП – как селективных (коксибов), так и неселективных ингибиторов ЦОГ2 (н-НПВП) [3, 11, 14].

Определить реальную частоту развития АГ на фоне приема НПВП сложно. Как отмечено выше, основная причина назначения НПВП – хронические заболевания суставов и позвоночника – и АГ нередко сочетаются, особенно у пожилых пациентов. К примеру, по данным популяционных исследований, в США около 20 млн человек принимают одновременно и НПВП, и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больных, страдающих АГ [17, 18].

До настоящего времени остается спорным вопрос о возможности развития АГ на фоне приема НПВП у больных с исходно нормальным уровнем АД. Ряд исследований и когортных наблюдений показывают негативное влияние дли-

*Частота развития или дестабилизации АГ на фоне приема коксибов и н-НПВП (данные серии исследований)*

Исследование	Исследуемая группа и длительность наблюдения	Объект анализа	Результат
D. Solomon и соавт. [21]	17 844 лица старше 65 лет без АГ, наблюдение более 2 лет	Развитие АГ в зависимости от приема НПВП	н-НПВП – 23,0%, целекоксиб – 21,0%, рофекоксиб – 27,0%, не принимавшие любые НПВП – 22,0%. Риск повышен только для рофекоксиба
F. Silverstein и соавт. [23], CLASS	8000 больных ОА и РА, прием целекоксиба 800 мг против диклофенака 150 мг или ибупрофена 2400 мг в течение 6 мес	Развитие или дестабилизация АГ	1,7% против 2,3% (p<0,05)
G. Singh и соавт. [24], SUCCESS-1	13 247 больных ОА, прием целекоксиба 400 мг против диклофенака 100 мг или напроксена 1000 мг в течение 3 мес (исходно АГ отмечалась примерно у 38% пациентов)	Развитие или дестабилизация АГ	6,1% против 5,2% (различия не достоверны)
C. Cannon и соавт. [25], MEDAL	34 701 больной ОА и РА (исходно АГ отмечалась у 46,6 и 47,6% пациентов), прием эторикоксиба 90 и 60 мг против диклофенака 150 мг в течение 18 мес	Отмена терапии из-за развития или дестабилизации АГ	2,4% против 1,5% (p<0,05)
J. Sowers и соавт. [26], CRESCENT	411 пациентов с ОА, СД 2-го типа и контролируемой АГ; группа 1 – прием целекоксиба 200 мг, группа 2 – прием рофекоксиба 25 мг, группа 3 – прием напроксена 1000 мг в течение 6 нед	Дестабилизация АГ (повышение систолического АД >135 мм рт. ст.)	16% против 19% и против 30% (p<0,05 для рофекоксиба)
S.E. Nissen и соавт. [27], PRECISION	24 081 больной ОА и РА с высоким риском сердечнососудистых осложнений; целекоксиб 200–400 мг против напроксена 750–1000 мг и против ибупрофена 1800–2400 мг, 18 мес	Госпитализация из-за повышения АД	0,3% против 0,4% и против 0,5% (p<0,05 для ибупрофена)
F. Ruschitzka и соавт. [28], PRECISION-ABPM	444 больных ОА и РА с высоким риском сердечнососудистых осложнений; целекоксиб 200–400 мг против напроксена 750–1000 мг и против ибупрофена 1800–2400 мг, 4 мес	Развитие АГ (≥130 и 80 мм рт. ст., по данным 24-часового контроля) у лиц, ранее не имевших повышения АД	10,3% против 19,0% и против 23,2% (p<0,05 для ибупрофена)

тельного приема НПВП на АД у пациентов без ССС. Такое влияние подтверждают, в частности, два популяционных исследования здоровья женщин NHS (Nurses' Health Study I и II), проведенных в США и охвативших более 70 тыс. жительниц этой страны. Длительное проспективное наблюдение двух когорт ( $n=1903$  и  $n=3220$ ) показало отчетливое повышение риска развития АГ у женщин, регулярно принимающих НПВП (в основном ибупрофен): отношение шансов (ОШ) — 1,78 (95% доверительный интервал, ДИ 1,21–2,61) и 1,60 (95% ДИ 1,10–2,32) для пожилых и молодых женщин. Любопытно, что регулярное использование парацетамола >500 мг/сут также ассоциировалось с повышением риска развития АГ, причем более чем на 90% [19, 20].

Иные данные были получены в масштабном исследовании D. Solomon и соавт. [21], которые в течение 2 лет наблюдали 17 844 лица 65 лет и старше, исходно не имевших диагностированной АГ. Через 2 года наблюдения примерно у четверти пациентов имелось стойкое повышение АД. Многие из них получали НПВП, однако связь между использованием этих препаратов и развитием АГ была неоднозначной. Так, у принимавших н-НПВП частота АГ составила 23,0%, у получавших коксибы (целекоксиб и рофекоксиб) — 21,0 и 27,0%. При этом частота АГ у лиц, вообще не получавших НПВП, составила 22,0%. Таким образом, риск развития АГ был повышен (немного, но статистически достоверно) только для рофекоксиба — препарата, который впоследствии был признан наиболее «кардиотоксичным» и изъят из клинического использования в начале 2000-х гг. Однако длительное использование других НПВП (как селективных, так и неселективных) не ассоциировалось с увеличением частоты развития АГ.

Интересные данные получены при прямом сопоставлении влияния НПВП и плацебо на уровень АД в исследованиях APC и PreSAP. В этих работах изучалась способность целекоксиба снижать риск развития аденомы толстой кишки. Этот препарат назначали в дозе 400 и 800 мг/сут на 3 года и сравнивали с плацебо. В итоге в исследовании APC было отмечено четкое негативное влияние целекоксиба на АД: через 1 и 3 года у больных, получавших 400 мг препарата ( $n=685$ ), его уровень в среднем вырос на 2,0 и 2,6 мм рт. ст., а у больных, принимавших 800 мг, — на 2,9 и 5,2 мм рт. ст. в сравнении с группой плацебо ( $n=679$ ). Число больных со стойким повышением АД >10 мм рт. ст. через 3 года составило 31, 32 и 26% соответственно ( $p<0,05$ ). Однако в аналогичном по дизайну исследовании PreSAP, в котором 933 больным назначали целекоксиб 400 мг/сут и 628 — плацебо, получен иной результат: через 3 года различий в среднем уровне АД практически не было (0,6 мм рт. ст.), а частота эпизодов развития стойкой АГ >10 мм рт. ст. была одинаковой: 14 и 15% [22].

Оценка частоты развития или дестабилизации АГ при использовании различных НПВП, по данным серии наблюдательных исследований и рандомизированных клинических исследований (РКИ), представлена в таблице. [21, 23–28]. Как видно, данные достаточно противоречивы: частота АГ составляет от 1,7% на фоне приема целекоксиба 800 мг/сут в течение 6 мес в исследовании CLASS [23] до 30% на фоне приема рофекоксиба 25 мг/сут в течение 6 нед в исследовании CRESCENT [26]. Очевидно, что развитие данной патологии существенно зависит от конкретного препарата (наибольшим прогипертензивным

потенциалом обладал, несомненно, рофекоксиб), наличия факторов риска, исходного уровня АД и проводимой антигипертензивной терапии.

Любопытно, что даже у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а именно такой контингент был представлен в масштабном исследовании PRECISION ( $n=24\ 081$ ), длительный прием различных НПВП ассоциировался с относительно низкой частотой развития тяжелой АГ, требующей специального наблюдения и интенсивного лечения: от 0,3 до 0,5% [27].

#### Клиническое значение

Как было отмечено выше, неконтролируемая АГ является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых катастроф, поэтому значительное повышение среднего АД может ассоциироваться с серьезной опасностью развития угрожающих жизни тромботических осложнений [8, 10].

Клиническое значение АГ показано в метаанализе W.B. White и соавт. [29], в котором оценивался риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании целекоксиба и н-НПВП. У больных без АГ частота этих осложнений составляла 0,75 и 0,84, при наличии АГ — 1,56 и 1,78 на 100 пациентов/лет, т. е. вдвое чаще. При отсутствии каких-либо сердечно-сосудистых факторов риска частота сердечно-сосудистых катастроф находилась на уровне 0,53 и 0,7, при наличии хотя бы одного фактора риска — 1,27 и 3,1,  $\geq 2$  факторов риска — 2,54 и 2,9 на 100 пациентов-лет соответственно.

В цитированных выше исследованиях APC и PreSAP сердечно-сосудистые катастрофы — гибель от патологии ССС, нефатальный инфаркт миокарда или ишемический инсульт, а также серьезная сердечная недостаточность — были зафиксированы у 83 пациентов. Четкая ассоциация между этими тяжелыми осложнениями и развитием/дестабилизацией АГ определялась, но лишь в течение первого года наблюдения [30].

Весьма поучительны данные знаменитого исследования MEDAL, в котором проводилось сравнение сердечно-сосудистой безопасности наиболее селективного ЦОГ2-ингибитора эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг/сут и типичного представителя н-НПВП диклофенака в дозе 150 мг/сут. Исследование MEDAL моделировало условия реальной клинической практики и включало 34 701 больного ОА и ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, которому необходим продолжительный прием НПВП. Срок применения НПВП составлял не менее 1,5 года. При этом 47,1% участников исследования исходно имели АГ, более 50% принимали антигипертензивные препараты. Согласно полученным данным, прием эторикоксиба ассоциировался с большим риском развития АГ, чем использование диклофенака. Но при этом в группе эторикоксиба максимальное увеличение АД в среднем составило не более 4,5 мм рт. ст. Факторами риска повышения АД при приеме эторикоксиба и диклофенака были: АГ в анамнезе, возраст 65 лет и старше и увеличенная масса тела. Общее число сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения эторикоксибом и диклофенаком не различалось: их частота составляла 1,24 и 1,30 на 100 пациенто-лет соответственно. Как свидетельствуют данные этого масштабного РКИ, развитие АГ на фоне приема коксибов далеко не всегда ассоциируется с серьезными негативными последствиями [25, 31].

### Сравнение частоты развития АГ при использовании коксибов и н-НПВП

Еще недавно (со времени так называемого кризиса коксибов) кардиоваскулярные осложнения преимущественно связывали с селективными ЦОГ2-ингибиторами. Это относилось в первую очередь к возникновению тромбоэмболических осложнений, но также в определенной степени проецировалось и на возможность развития/дестабилизации АГ.

Однако клинические и наблюдательные исследования не подтверждают данное положение. По данным Т. Аw и соавт. [32], которые провели метаанализ 19 РКИ эффективности и безопасности НПВП (n=45 451), коксибы могут вызывать увеличение систолического (в среднем на 3,85 мм рт. ст.) и диастолического (в среднем на 1,06 мм рт. ст.) АД, но н-НПВП оказывают приблизительно такой же эффект: увеличение АД на 2,83 и 1,34 мм рт. ст. соответственно. При этом значимое увеличение АД отмечалось лишь у тех больных, которые исходно страдали АГ.

Большой интерес вызвала работа С. Chan и соавт. [33], которые провели метаанализ 51 РКИ (n=130 541), в которых оценивалась частота кардиоваскулярных осложнений при использовании различных НПВП. Согласно полученным данным, прием коксибов ассоциировался с достоверным увеличением риска развития АГ в сравнении с плацебо (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,18–1,88; p=0,04). Существенной разницы между коксибами и н-НПВП по влиянию на развитие АГ не выявлено (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,93–1,35; p=0,23). При этом наиболее серьезное прогипертензивное действие демонстрировал рофекоксиб (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,63–2,14), хотя отличие от плацебо не достигло статистической значимости (p=0,08).

Весьма яркий пример сравнения влияния коксибов и н-НПВП на развитие/дестабилизацию АГ – работа S.P. Curtis и соавт. [34]. Авторы провели метаанализ данных восьми РКИ (n=4770), в которых сравнивалась безопасность эторикоксиба, н-НПВП и плацебо у больных РА, ОА и хронической НБС. Согласно полученным данным, АГ при использовании эторикоксиба определялась не чаще, чем при назначении napроксена и ибупрофена (рис. 1.)

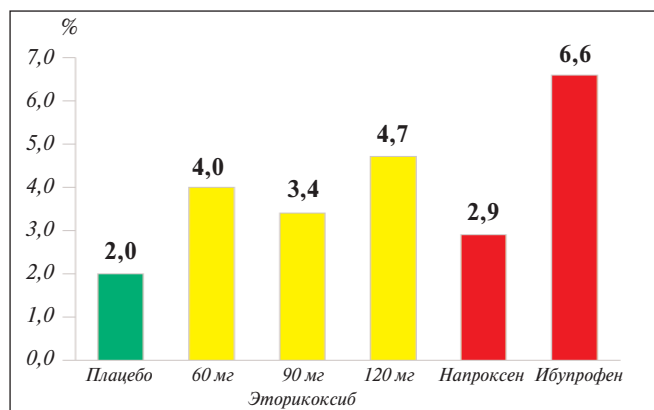


Рис. 1. Частота развития/дестабилизации АГ на фоне приема эторикоксиба, н-НПВП и плацебо (метаанализ 8 РКИ, n=4770) [34]

Имеется достаточно обширная литература, посвященная сравнению частоты АГ при использовании эторикокси-

ба и других НПВП. Так, в двух идентичных по дизайну 12-недельных РКИ, проведенных С.О. Bingham и соавт. [35], сравнивалась эффективность и безопасность эторикоксиба 30 мг/сут, целекоксиба 200 мг/сут и плацебо у 1207 больных ОА. Оба НПВП достоверно не различались по анальгетическому действию и превосходили плацебо; при этом частота повышения систолического АД у принимавших эторикоксиб составила 0,4%, целекоксиб – 0,8% и плацебо – 0,8%.

А.Т. Leung и соавт. [36] наблюдали 301 больного ОА, которые в течение 12 нед получали эторикоксиб 60 мг, napроксен 1000 мг и плацебо. Частота повышения АД в группе эторикоксиба составила 7,6%, что было ниже, чем в группе плацебо, – 8,9%, хотя выше, чем в группе napроксена, – 3,2%.

А.К. Matsumoto и соавт. [37] изучали действие эторикоксиба 90 мг/сут, napроксена 1000 мг/сут и плацебо у 816 больных РА. За 12 нед терапии частота осложнений, связанных с АГ, составила 0,9; 0,9 и 0,2 на 100 пациенто-месяцев.

Большой интерес представляет исследование В.Р. Rubin и соавт. [38], в котором сравнивали эффективность эторикоксиба 120 мг/сут и индометацина 150 мг/сут у 186 больных с острым приступом подагры. Как известно, больные подагрой имеют серьезный коморбидный фон и высокий риск кардиоваскулярных осложнений. Согласно полученным данным, эторикоксиб несколько не уступал индометацину по частоте купирования подагрического артрита. При этом частота развития АГ была ниже в группе эторикоксиба, чем в группе индометацина: 4,9 и 9,3% соответственно (p<0,05).

Как видно, частота возникновения АГ определялась дозой эторикоксиба и при использовании 30 и 60 мг/сут не отличалась от таковой плацебо. Следует также отметить, что во всех РКИ, в которых эторикоксиб сравнивали с н-НПВП, первый демонстрировал достоверно более низкую частоту НР со стороны ЖКТ<sup>1</sup>.

Недавно опубликованы результаты исследования Y.H. Dong и соавт. [39], которые сравнили влияние коксибов и н-НПВП на развитие кардиоваскулярных катастроф у пациентов с АГ. Исследователи использовали национальную медицинскую базу данных Тайваня, в которой содержалась информация о 55 629 потребителях НПВП, имевших зафиксированное повышение АД. Согласно полученным данным, различия между коксибами и н-НПВП не было. Так, ОШ кардиоваскулярных осложнений составило для коксибов в сравнении с диклофенаком 1,17 (95% ДИ 0,61–2,25), с ибупрофеном 1,36 (95% ДИ 0,58–3,18), с napроксеном 0,75 (95% ДИ 0,23–2,44).

В последние годы представление о преимущественной кардиотоксичности коксибов уходит в прошлое. Результаты масштабных РКИ MEDAL и PRECISION однозначно показывают, что коксибы вызывают угрожающие жизни тромбоэмболические осложнения не чаще, чем н-НПВП. Веским подтверждением этого является работа N. Bhala и соавт. [40], которые провели метаанализ серии РКИ, оценивающих риск осложнений со стороны ССС и ЖКТ при использовании коксибов, диклофенака, ибупрофена и napроксена. В работе были использованы данные 280 РКИ, в которых НПВП сравнивали с плацебо (n=124 513), и 474 РКИ, в которых НПВП сопоставляли между собой (n=229 296). Коксибы в этой работе оценивались в целом, при этом в срав-

<sup>1</sup>Все представленные выше исследования проводились с оригинальным эторикоксибом (MSD, Аркоксиа).

нении с плацебо риск кардиоваскулярных осложнений, включавших инфаркт миокарда, инсульт и смерть вследствие сосудистых катастроф, составил для этих препаратов (ОШ) 1,37 (95% ДИ 1,14–1,66). Как оказалось, среди н-НПВП низкую частоту кардиоваскулярных осложнений имел лишь напроксен (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,69–1,27), в то время как диклофенак и ибупрофен не отличались по этому показателю от коксибов (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,12–1,78 и ОШ 1,44; 95% ДИ 0,89–2,33) соответственно.

Однозначные выводы по данному вопросу были сделаны В. R. Guntter и соавт. [41] на основании метаанализа 26 исследований, в которых сравнивался риск развития кардиоваскулярных катастроф при использовании коксибов, н-НПВП и плацебо. Общую картину «портит» лишь рофекоксиб, и после удаления из расчетов данных по этому препарату частота развития опасных осложнений со стороны ССС на фоне приема коксибов оказалась не выше (а для отдельных препаратов даже ниже), чем при использовании н-НПВП.

Недавно М. Vally и соавт. [42], используя канадскую и ряд европейских медицинских баз данных (всего 446 763 пациента, 61 460 случаев инфаркта миокарда), проанализировали связь между приемом НПВП и развитием инфаркта миокарда. Согласно проведенным расчетам, прием всех НПВП (включая «кардиобезопасный» напроксен) повышал риск развития этого тяжелого осложнения. Так, ОШ для целекоксиба составило 1,24 (95% ДИ 0,91–1,82), для ибупрофена – 1,48 (95% ДИ 1,00–2,26), для диклофенака – 1,50 (95% ДИ 1,06–2,04), для напроксена – 1,53 (95% ДИ 1,07–2,33), для рофекоксиба – 1,58 (95% ДИ 1,07–2,17).

### НПВП и эффективность антигипертензивной терапии

Данные клинических и наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что н-НПВП, такие как индометацин, пироксикам, напроксен и ибупрофен (последний при использовании в высоких дозах), могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков, но в существенно меньшей степени влияют на эффект блокаторов кальциевых каналов (БКК) [43–55]. Коксибы, особенно рофекоксиб, также способны уменьшать эффективность антигипертензивных препаратов [56–59].

Так, А. G. Johnson и соавт. [60] провели метаанализ 50 РКИ, в которых сравнивалась безопасность различных НПВП и плацебо, и подтвердили антагонизм этих препаратов и БАБ. Так, среднее повышение АД на фоне совместного приема НПВП и БАБ составило 6,2 мм рт. ст.

В небольшом 3-месячном проспективном исследовании (n=88) было показано, что напроксен и ибупрофен на 7,7–9,9% повышают уровень АД у пациентов с АГ, получавших комбинацию ИАПФ и мочегонного средства (лизиноприл + гидроксидлортиазид),  $p < 0,001$ . В то же время на фоне приема БКК амлодипина НПВП не демонстрировали значимого прогипертензивного действия: АД изменилось лишь на 1,1–1,6% ( $p > 0,290$ ) [61].

Несколько иные данные были представлены в недавнем исследовании Н. Aljadhey и соавт. [62], которые оценили влияние НПВП и парацетамола на АД в двух группах пациентов с АГ (каждая по 1340 человек). В сравнении с парацетамолом НПВП несколько повышали АД (суммарно на 2 мм рт. ст.). Наименьшее влияние на АД оказывал напрок-

сен; в сравнении с ним ибупрофен повышал систолическое АД на 3 мм рт. ст., а целекоксиб – на 5 мм рт. ст. Прием НПВП отчетливо ухудшал эффект ИАПФ и БАБ (повышение АД на 3 и 6 мм рт. ст.), но оказывал столь же негативное действие и на БКК (повышение АД на 3 мм рт. ст.). Интересно, что в данном исследовании не отмечено негативной динамики АД при совместном применении НПВП и мочегонных препаратов, а также на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

J. Villa и соавт. [63] выполнили метаанализ серии исследований, в которых изучалось влияние НПВП на эффективность различных антигипертензивных препаратов. В анализ включили работы, выполненные с 1987 по 2010 г., в восьми из которых изучалось взаимодействие НПВП и ИАПФ, в четырех – НПВП и БАБ, в пяти – НПВП и диуретиков, в семи – НПВП и БКК, а в двух – НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II (сартаны). Негативная динамика АД при использовании этих комбинаций представлена на рис. 2. Как видно, использование НПВП снижает действие практически всех антигипертензивных средств, за исключением БКК.

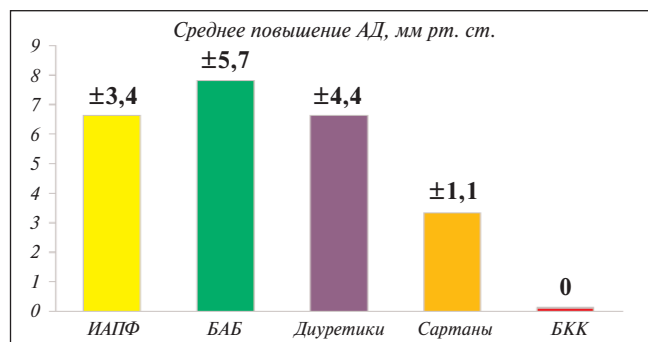


Рис. 2. Влияние приема НПВП на эффективность антигипертензивных препаратов (данные метаанализа серии клинических исследований) [63]

Сохранение эффективности БКК на фоне приема НПВП, причем как неселективных (диклофенак), так и коксибов (эторикоксиб), было подтверждено данными РКИ MEDAL: суммарная динамика АД у участников этого исследования, получавших БКК, составила всего лишь  $-0,60$  мм рт. ст. [31].

### Факторы риска

До настоящего времени нет однозначного представления о факторах риска развития и дестабилизации АГ на фоне приема НПВП. Однако, опираясь на данные популяционных РКИ, следует считать риск наибольшим для пациентов, уже имеющих АГ (особенно при недостаточно эффективном контроле АД), для пожилых людей, а также для страдающих СД 2-го типа и хроническими заболеваниями почек [3, 11, 14]. Так, роль исходной АГ как фактора риска была четко показана результатами РКИ MEDAL: у лиц, имевших эту патологию, среднее повышение АД составило 3,04 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ) [31].

Хотя, как отмечено выше, дестабилизация АГ может произойти уже в первые дни приема НПВП, стойкое повышение АД чаще развивается на фоне длительного приема их высоких доз. Дополнительными факторами риска могут счи-

таться курение и прием препаратов, обладающих прогипертензивным действием, например глюкокортикоидов [1, 3].

### Профилактика

Наблюдение и эффективный контроль способны устранить негативное влияние НПВП на АГ. В качестве примера можно привести опубликованную в прошлом году работу шведских ученых С. Ljungman и соавт. [64], которые исследовали 5463 больных АГ. Прием таких НПВП, как диклофенак и ибупрофен, в течение 6 мес до момента оценки АД не ассоциировался с риском дестабилизации АГ. Правда, использование напроксена в среднем повышало АД на 7 мм рт. ст.

Для предупреждения развития осложнений, связанных с АГ, при необходимости длительного применения НПВП целесообразно проводить исследование биомаркеров, отражающих напряжение миокарда левого желудочка и развитие сердечной недостаточности. Таким биомаркером является мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). Так, в исследовании MEDAL повышение уровня NT-proBNP четко коррелировало с риском развития сердечно-сосудистых катастроф [65].

Основной метод профилактики дестабилизации АГ – адекватный контроль АД у больных, принимающих НПВП, и своевременное назначение или коррекция антигипертензивной терапии. Препаратами выбора для лечения АГ у больных, нуждающихся в длительной терапии НПВП, следует считать БКК (амлодипин) [1]. Важно, чтобы пациенты

знали о возможном негативном влиянии НПВП, регулярно самостоятельно контролировали уровень АД на фоне приема этих лекарств и своевременно сообщали врачу об изменении своего состояния.

### Заключение

Все НПВП – и «традиционные» представители этого класса, и коксибы – способны вызывать дестабилизацию АГ. Это класс-специфическое осложнение, и возможность его развития всегда следует учитывать при планировании анальгетической терапии у лиц, страдающих АГ. Влияние НПВП на ССС неоднозначно. С одной стороны, они способны вызывать различные НР, а с другой – снижать риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, подавляя системное воспаление и устраняя такой негативный фактор, как хроническая боль. Поэтому при назначении НПВП врач всегда должен взвешивать предполагаемую пользу и возможный вред. Минимизировать риск опасных сердечно-сосудистых осложнений при использовании НПВП можно, даже если пациент страдает АГ. Быстрое подавление сильной боли с помощью адекватной дозы эффективного и достаточно безопасного препарата, с последующим ступенчатым переходом на его поддерживающую дозу, на фоне регулярного контроля АД и коррекции антигипертензивной терапии позволит избежать серьезных осложнений, связанных с АГ, в том числе существенно снизить опасность развития угрожающих сердечно-сосудистых нарушений.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Каратеев АЕ. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов по результатам совещания группы экспертов, Москва, 01.04.2017. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):452-6. [Karateev AE. Draft national clinical guidelines (general provisions). Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. According to the results of the expert group meeting, Moscow, 01.04.2017. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):452-6. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2017-452-456
2. Scarpignato C, Lanan A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
3. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5):821-47.
4. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463. Epub 2013 May 30.
5. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015 Oct 1;16:28. doi: 10.1186/s40360-015-0028-7.
6. Wang P, Avorn J, Brookhart M, et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005 Aug;46(2):273-9. Epub 2005 Jun 27.
7. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600–6. [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the cis population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-600-606
8. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Ощепкова ЕВ и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014;(10):4-12. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;(10): 4-12. (In Russ.)].
9. Здравоохранение в России. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2017. 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii. *Statisticheskii sbornik* [Healthcare in Russia. Statistical compendium]. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p.]
10. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17) 41517-8. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.004. [Epub ahead of print]
11. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*. 2017 May; 19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z.
12. Salort-Llorca C, Minguez-Serra MP, Silvestre-Donat FJ. Interactions between ibuprofen and antihypertensive drugs: incidence and clinical relevance in dental practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Nov 1;13(11):E717-21.

## ОБЗОРЫ

13. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993 Feb 22;153(4):477-84.
14. Mitchell JA, Kirkby NS. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2018 Feb 21. doi: 10.1111/bph.14167. [Epub ahead of print]
15. Harris C, Breyer M. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Mar;1(2):236-45. Epub 2006 Feb 1.
16. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension.* 2004 Mar;43(3):525-30. Epub 2004 Jan 19.
17. Singh G, Miller JD, Lee FH, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am J Manag Care.* 2002 Oct;8(15 Suppl):S383-91.
18. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs; data from managed care. *Clin Ther.* 2003 Jan;25(1):139-49.
19. Curhan G, Willet W, Rosner B, Stampfer M. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger woman. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 28;162(19):2204-8.
20. Forman J, Stampfer M, Curhan G. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension.* 2005 Sep;46(3):500-7. Epub 2005 Aug 15.
21. Solomon D, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension.* 2004 Aug;44(2):140-5. Epub 2004 Jun 28.
22. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation.* 2006 Sep 5;114(10):1028-35.
23. Silverstein F, Faich G, Goldstein J, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA.* 2000 Sep 13;284(10):1247-55.
24. Singh G, Fort J, Goldstein J, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3):255-66.
25. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006 Nov 18;368(9549):1771-81.
26. Sowers J, White W, Pitt B, et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005 Jan 24;165(2):161-8.
27. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
28. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J.* 2017 Nov 21;38(44):3282-3292. doi:10.1093/eurheartj/ehx508.
29. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2007 Jan 1;99(1):91-8. Epub 2006 Nov 10.
30. Elliott WJ. Do the blood pressure effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs influence cardiovascular morbidity and mortality? *Curr Hypertens Rep.* 2010 Aug;12(4):258-66. doi: 10.1007/s11906-010-0120-8.
31. Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens.* 2009 Apr;27(4):886-93. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
32. Aw T, Haas S, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005 Mar 14;165(5):490-6. Epub 2005 Feb 14.
33. Chan C, Reid C, Aw T, et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens.* 2009 Dec;27(12):2332-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
34. Curtis SP, Ng J, Yu Q, et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2004 Jan;26(1):70-83.
35. Bingham CO, Sebba AI, Rubin BR, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Mar;46(3):496-507. Epub 2006 Aug 27.
36. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(2):49-58.
37. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Aug;29(8):1623-30.
38. Rubin BR, Burton R, Navarra S, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):598-606.
39. Dong YH, Chang CH, Wu LC, et al. Comparative cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with hypertension: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Feb 22. doi: 10.1111/bcp.13537. [Epub ahead of print]
40. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
41. Gunter BR, Butler KA, Wallace R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2017 Feb;42(1):27-38. doi: 10.1111/jcpt.12484. Epub 2016 Dec 26.
42. Bally M, Dendukuri, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2017 May 9;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909.
43. Brown J, Dollery C, Valdes G. Interaction of nonsteroidal antiinflammatory drugs with antihypertensive and diuretic agents. *Am J Med.* 1986 Aug 25;81(2B):43-57.
44. Durao V, Martins Prata M, Pires-Goncalves LM. Modification of antihypertensive effect of beta-adrenoreceptor-blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. *Lancet* 1977;12:1005-1007.
45. Oates JA. Antagonism of antihypertensive drug therapy by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Hypertension.* 1988 Mar;11(3 Pt 2):II4-6.
46. Quilley J, Duchin K, Hudes E, McGiff J. The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension. Relationship to prostaglandins and kallikrein-kinin system. *J Hypertens.* 1987 Feb;5(1):121-8.
47. Salvetti A, Pedrinalli R, Magagna A, Ugenti P. Differential effects of selective and non-selective prostaglandin-synthesis inhibition on pharmacological response to captopril in patients with essential hypertension. *Clin. Sci.* 1982;63:261-3.
48. Watkins J, Abbott E, Hensby C, et al. Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiazide diuretics by indomethacin. *Br Med J.* 1980 Sep 13;281(6242):702-5.
49. Polonia J, Boaventure J, Gama G, et al. Influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function and 24-hour blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995 Aug;13(8):925-31.
50. Wong D, Spence J, Lamki L, et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on



## О Б З О Р Ы

- control of hypertension of beta-blockers and diuretics. *Lancet*. 1986 May 3;1(8488):997-1001.
51. Baez M, Alvarez C, Weilder D. Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, piroxicam or sulindac, on the antihypertensive action of propranolol and verapamil. *J Hypertens Suppl*. 1987 Dec;5(5):S563-6.
52. Cinquegrani M, Liang C. Antihypertensive effects of pinacidil in patients with and without indomethacin pretreatment. *Clin Exp Hypertens A*. 1988;10(3):411-31.
53. Hardy B, Bartle W, Myers M, et al. Effects of indomethacin on the pharmacokinetics of felodipine. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Nov;26(5):557-62.
54. Houston M, Weir M, Gray J, et al. The effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med*. 1995 May 22;155(10):1049-54.
55. Klassen D, Goadfriend T, Schuma A, et al. Assessment of Blood pressure during treatment with naproxen of ibuprofen in hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol*. 1993 Oct;33(10):971-8.
56. Johnson D, Hisel T, Phillips B. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on blood pressure. *Ann Pharmacother*. 2003 Mar;37(3):442-6.
57. Whelton A, Fort J, Puma J, et al. SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther*. 2001 Mar-Apr;8(2):85-95.
58. Whelton A, White W, Bello A, et al. SUCCESS VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients  $\geq$  65 years of age with systolic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 1;90(9):959-63.
59. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, et al. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;42(9):985-94.
60. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15;121(4):289-300.
61. Pavlicevic I, Kuzmanic M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2008 Fall;15(3):e372-82. Epub 2008 Oct 24.
62. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, Blalock SJ, et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Oct 24;12:93. doi: 10.1186/1471-2261-12-93.
63. Villa J, Cano A, Franco D3, et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. [Article in Spanish]. *Aten Primaria*. 2014 Nov;46(9):464-74. doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.010. Epub 2014 Mar 22.
64. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure control in patients treated for hypertension: results from the Swedish primary care cardiovascular database. *Blood Press*. 2017 Aug;26(4):220-228. doi: 10.1080/08037051.2017.1290503. Epub 2017 Feb 13.
65. Ruff CT, Morrow DA, Jarolim P, et al. Evaluation of NT-proBNP and high sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular risk in patients with arthritis taking longterm nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1071-8. doi: 10.3899/jrheum.100880. Epub 2011 Apr 1.

Поступила 15.04.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.