

9. Кобалава ЖД, Склишкова ЛА, Котовская ЮВ и др. Кардиология. 2001; 11.
10. Veterans Affairs Cooperative Study Group. JAMA 1967; 202: 1028–34.
11. Veterans Affairs Cooperative Study Group. JAMA 1970; 213: 1143–52.
12. Hansson L, Dahlöf B, Ekblom T et al. Circulation 1984; 69: 668–76.
13. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DC et al. JAMA 1997; 277: 739–45.
14. Fletcher A, Amery A, Birkenbager W et al. J Hypertens 1991; 9: 225–230.
15. Savage PH, Pressel SL, Curb D et al. Arch Intern Med 1998; 158: 741–51.
16. Hansson L, Dahlöf B, Ekblom T et al. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 4 (Suppl. 6): 1253–5.
17. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. JAMA 2003; 289: 2534–44.
18. Medical research council working party. Medical research council trial to treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405–12.
19. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. JAMA 1993; 270: 713–24.
20. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Lancet 1999; 353: 611–6.
21. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Ibid 1999; 354: 1751–6.
22. Hansson L, Hedner T, Jund-Johansen P et al. Ibid 2000; 356: 359–65.
23. Mancia G, Broun M, Castaigne A et al. Hypertension 2003; 41: 431–36.
24. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Lancet 2002; 359: 995–1003.
25. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981–97.
26. Lewington S et al. Lancet 2002; 360: 1903–13.
27. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. N Engl J Med 2003; 348: 583–92.
28. Sever PS, Dahlöf B. American College of Cardiology. 2005 Scientific Sessions; March 6–9, 2005; Orlando: FL. 2005.
29. Gress TW, Nieto FJ, Shabar E et al. N Engl J Med 2000; 342: 905–12.
30. Wilhelmsen L, Berghlund G, Elmfeldt D et al. J Hypertens 1987; 5: 560–72.
31. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Ibid 2003; 21: 1563–74.
32. Padwal R, Laupacis A. Diabetes Care 2004; 27: 247–55.
33. Kostis JB, Wilson AC, Fredenberger RS et al. Am J Cardiol 2005; 95: 29–35.
34. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Arch Intern Med 2005; 165: 1410–9.
35. Moser M. J Clin Hypertens 2005; 7: 111–6.
36. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Am J Cardiol 1985; 55: 1–15.
37. Papademetriou V, Burris JF, Notargiacomo A et al. Arch Intern Med 1988; 148: 1272–6.
38. Franse LV, Pabor M, Di Bari M et al. Hypertension 2000; 35: 1025–30.
39. Sica DA. J Clin Hypertens 2005; 7: 117–20.
40. Wasnich RD, Davis JW, He YF et al. Osteoporos Int 1995; 5: 247–51.
41. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ et al. Am J Med 2000; 109: 362–70.
42. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa I et al. Ann Intern Med 2000; 133: 516–26.
43. Schoofs M, Klift M, Hofman A et al. Ann Intern Med 2003; 139: 476–82.
44. Hansson L. Clin Pharm 1999; 37: 1–38.
45. PATS Collaborating Group. Med J (Engl) 1995; 108 (9): 710–7.
46. Gosse P, Sheridan P, Zammad F et al. J Hypertens 2000; 18: 1465–75.
47. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE et al. Arch Intern Med 2000; 160: 1093–100.
48. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. J Hypertens 2004; 22: 1613–22.
49. London G, Schmiede R, Calvo C. Ibid 2004; 22 (suppl. 2): S384–S113.
50. London G, Schmiede R, Calvo C. Ibid 2004; 22 (suppl. 2): S384–S113.
51. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Верецагина ГН и др. Кардиология. 2002; 7.

Взаимодействие антигипертензивных и нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущества амлодипина

М.В.Ежов

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ "РКНПК Росздрави", Москва

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС). Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность увеличиваются с повышением как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) артериального давления (АД), однако у лиц старше 50 лет САД и пульсовое давление являются лучшими предикторами осложнений, чем ДАД. В большинстве исследований доказано, что адекватное медикаментозное лечение АГ приводит к существенному снижению риска инсульта и коронарных осложнений. В крупном исследовании TOMHS показано, что пять основных групп антигипертензивных препаратов обладают сопоставимым гипотензивным эффектом и не имеют преимуществ между собой в отношении регрессии гипертрофии левого желудочка, изменения уровня липидов в крови, риска клинических осложнений [1]. Результаты исследования ALLHAT продемонстрировали, что тиазидный диуретик и антагонист кальция амлодипин предпочтительнее ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприла для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [2]. В другом крупнейшем исследовании ASCOT риск общей смертности снизился на 11%, развитие коронарных осложнений – на 13% и инсульта – на 23% при лечении больных АГ с помощью схемы, основанной на амлодипине, с возможным присоединением периндоприла (по сравнению с применением ателолола с тиазидным диуретиком) [3]. Ранее в исследовании PREVENT показано антиатеросклеротическое действие амлодипина: в сравнении с плацебо его прием приводил не только к замедлению роста бляшек в сонных артериях, но и к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 31% в течение 1,5 года наблюдения [4].

С возрастом неуклонно увеличивается процент поражений опорно-двигательного аппарата. Так, примерно половина лиц старше 65 лет страдают артритом. Большинство из них вынуждены прибегать как к эпизодическому, так и регулярному приему препаратов для снятия болевого синдрома. Поскольку АГ также приобретает широкое распространение с возрастом, возникает сложная задача взаимодействия антигипертензивных средств и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и выбора оптимальной и безопасной схемы лечения при сочетании кардиальной и мышечно-скелетной патологии. При этом возникает три важных вопроса. Во-первых, все ли НПВП имеют одинаковое влияние на АД? Во-вторых, одинакова ли степень изменения АД при приеме НПВП у больных, принимающих различные антигипертензивные препараты? В-третьих, отличается ли реакция у пациентов на прием НПВП; если да, то что определяет повышение АД?

Данные сравнительных клинических исследований

В рандомизированных исследованиях установлено, что повышение ДАД на 5–6 мм рт. ст. в течение нескольких лет сопровождается увеличением частоты инсульта на 67% и ИБС на 15% [5]. Это утверждение действительно как для нормотоников, так и гипертоников, но не известно, правомочно ли оно для лиц, принимающих НПВП, так как эти исследования не включали таких пациентов. В двух исследованиях, выполненных в Австралии среди пожилых больных АГ, было показано, что индометацин приводил к повышению АД, успешно до этого контролируемому с помощью эналаприла, и не оказывал влияния на АД у больных, принимавших амлодипин или фелодипин [6]. Длительность антигипертензивной терапии не имеет значения, принимая во внимание

мание тот факт, что влияние НПВП на АД сопоставимо в группах гипертоников, получающих терапию недели-месяцы, и добровольцев-нормотоников, принимающих препараты менее 1 дня [7].

Влияние различных НПВП на АД варьирует. В метаанализе исследований по краткосрочному применению НПВП было показано, что индометацин и напроксен приводят к максимальному повышению АД, тогда как воздействие на АД пироксикама, ибупрофена, сулиндака и аспирина, по-видимому, меньше и клинически незначимо [8]. Различие эффектов НПВП позволяет полагать наличие механизма, отличного от подавления простагландина. НПВП не влияют на массу тела, выведение натрия с мочой, клиренс креатинина, активность ренина плазмы, суточное выделение ПГЕ₂ с мочой [7].

В исследовании, в котором индометацин коротким курсом назначали здоровым мужчинам, отмечено достоверное повышение уровня АД и периферического сопротивления и снижение сердечного выброса [9].

В метаанализе, опубликованном в 1994 г., показано, что НПВП повышают АД на 5 мм рт. ст. по крайней мере в течение нескольких недель и этот эффект больше выражен при приеме β -блокаторов, чем диуретиков или вазодилаторов [7]. Гипертензивный эффект назначения НПВП максимально выражен у больных АГ на фоне терапии и минимален – у здоровых добровольцев, принимающих антигипертензивные препараты. Этот эффект имеет клиническую значимость, особенно у пожилых, когда имеется большое количество хронических заболеваний, включая мышечно-скелетную патологию и гипертонию.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы – ЦОГ-2 – рофекоксиб и целекоксиб были синтезированы и начали широко применяться в клинике для предупреждения таких побочных эффектов неселективных НПВП, как гастропатия и нефротоксичность.

В крупном исследовании SUCCESS-VII 1092 больных остеоартритом и контролируемой АГ были рандомизированы на прием целекоксиба 200 мг/сут или рофекоксиба 25 мг/сут [10]. Рофекоксиб вызвал наибольшее повышение уровня АД у больных, получавших ИАПФ или β -блокаторы, тогда как на фоне монотерапии антагонистами кальция или диуретиками АД не менялось ни в одной из групп. Кроме того, на фоне рофекоксиба чаще развивались отеки и острые тромботические сердечно-сосудистые осложнения в сравнении с приемом напроксена у лиц с ревматоидным артритом (VIGOR Study) [11], что впоследствии привело к отзыву этого препарата с рынка. В исследовании CLASS сравнивали целекоксиб с диклофенаком или ибупрофеном у почти 4000 больных остеоартритом [12]. Частота сердечно-сосудистых осложнений, отеков была ниже при приеме ингибитора ЦОГ-2, а риск сердечно-сосудистых осложнений был сопоставим в обеих группах.

В российском исследовании ДОЦЕНТ 78 больных АГ и с показаниями для назначения НПВП были рандомизированы на прием амлодипина или квинаприла [13]. После нормализации АД перекрестным методом в течение 1 нед назначали целекоксиб в дозе 400 мг или диклофенак в дозе 150 мг. Было показано, что прием диклофенака снижает гипотензивное действие квинаприла на 2,6 мм рт. ст., но не ослабляет действие амлодипина. Целекоксиб не влиял на профиль АД при применении ИАПФ и несколько усиливал действие амлодипина (дополнительное снижение АД на 2,4 мм рт. ст.). Вероятно, это связано с описанной ранее способностью целекоксиба улучшать функцию эндотелия.

В недавно опубликованном метаанализе Taw и соавт. сравнивали блокаторы ЦОГ-2, неселективные НПВП и плацебо по влиянию на АД и гипертонию [14]. В анализ включили 19 рандомизированных контролируемых

исследований с применением коксибов и участием 45 451 человека. Коксибы приводили к повышению САД и ДАД в сравнении с плацебо (3,85/1,06 мм рт. ст.) и неселективными НПВП (2,83/1,34 мм рт. ст.), а также недостоверно частому риску гипертензии (относительный риск – ОР = 1,61; 95% доверительный интервал – ДИ = 0,91–2,84; $p=0,10$) по сравнению с плацебо и НПВП (ОР 1,25; 95% ДИ 0,87–1,78; $p=0,23$). На фоне приема рофекоксиба САД повышалось на 2,83 мм рт. ст., в 1,5 раза чаще развивалось клинически значимое повышение САД, чем при применении целекоксиба. Такие изменения могут иметь значимость в отношении увеличения сердечно-сосудистого риска.

Реализация неблагоприятных эффектов НПВП

Выработку простагландинов, медиаторов сосудистого тонуса, водно-солевого баланса, высвобождение ренина контролирует фермент ЦОГ. Считается, что ЦОГ-1 контролирует уровень простациклина и простагландинов, связанных с вазодилатацией и диурезом, тогда как ЦОГ-2 играет центральную роль в процессах воспаления и развитии болевого синдрома.

НПВП оказывают влияние на функцию почек, замедляя почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, приводя к задержке калия и натрия [15]. Связанная с этим задержка жидкости может вызвать повышение АД и гиперкалиемию [16]. У большинства людей эти эффекты не вызывают клинических проблем, но некоторые пациенты с измененной функцией почек могут столкнуться с осложнениями. Механизм повышения АД на фоне приема НПВП обусловлен, по-видимому, подавлением ЦОГ-2. По мнению ряда авторов, это связано с задержкой натрия на фоне изменений почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Однако не у всех людей АД повышается вследствие задержки натрия или высокого потребления соли [17]. Существуют лица с различной чувствительностью к приему соли. У людей, не чувствительных к соли, АД может не меняться в ответ на прием НПВП.

Снижение АД большинством антигипертензивных средств обычно сопровождается задержкой натрия, что несколько ограничивает их гипотензивный эффект. Поэтому выведение натрия или прием диуретиков усиливает действие β -блокаторов, ИАПФ, вазодилаторов. Напротив, у лиц, принимающих антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, назначение диуретиков имеет мало дополнительных преимуществ [18]. Для большинства гипертоников монотерапия недостаточна для адекватного контроля АД. Если считать, что причина повышения АД при приеме НПВП в задержке натрия, то антагонисты кальция и/или диуретики должны быть в схеме лечения всех больных. С другой стороны, достаточно данных крупных клинических исследований (ALLHAT, ASCOT и др.), свидетельствующих в пользу применения этих групп препаратов с целью улучшения прогноза больных.

Повышение концентрации простагландина E₂ отмечается у больных эссенциальной гипертонией. По данным метаанализа, подавление простагландинов НПВП может приводить к большему повышению АД у нелеченных гипертоников, чем у нормотоников [7]. Следующие категории больных относятся к риску повышения АД на фоне лечения НПВП: пожилые, с нарушением функции почек, страдающие сахарным диабетом. Если пациент принимает лекарства, эффективность которых повышается приемом диуретиков или натрийурезом, то риск также повышен. К таким препаратам относятся: ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, α - и β -адреноблокаторы, вазодилаторы и диуретики (зависит от потребления натрия). Если необходимо длительное обеспечение анальгезии с помощью НПВП, при ле-

чения АГ целесообразно рассмотреть назначение антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Среди препаратов этой группы наиболее изученным является амлодипин. В многочисленных исследованиях у больных АГ применение амлодипина приводило к плавному снижению АД без изменения частоты сердечных сокращений. Важно отметить, что абсолютных противопоказаний для назначения амлодипина не существует и применение этого препарата не сопровождается неблагоприятными метаболическими эффектами. В настоящее время в России проводится исследование ЭТНА, целью которого является оптимизация лечения больных АГ с применением современных антигипертензивных препаратов длительного действия, включая амлодипин (тенокс, "KRKA") [19].

Таким образом, в настоящее время существует проблема повышения уровня АД при сочетании назначения НПВП и большинства классов антигипертензивных препаратов. Этот эффект может сопровождаться увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Задачей врача становится выбор наиболее оптимальной схемы лечения пациентов с АГ и мышечно-скелетной патологией. Для данной категории больных препаратом выбора может служить амлодипин.

Литература

1. Lelsson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
3. Dabbob F, Sever P, Poulter NR, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
4. Pitt B, Byington RP, Frierberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
6. Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 53–7.
7. Johnson AC, Nguyen TV, Day RO. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
8. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477–84.
9. Norwak J, Wemmlahn A. Influence of indomethacin and of prostaglandin E1 on total and regional blood flow in man. *Acta Physiol Scand* 1978; 102: 484–91.
10. Whelton A, White WB, Bello AE et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959–63.
11. Bombardier C, Laine J, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
12. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JJ et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
13. Мареев ВЮ, Азеев ФТ, Арутюнов ГЛ и др. Применение диклофенака и целкобрекса у пациентов с артериальной гипертензией, остеопорозом и болями в нижней части спины на фоне симптоматической терапии аккурно или норваком (исследование ДОИ (ЕП)). Серд, недостаточность. 2005; 204–8.
14. Wu TJ, Haas SJ, Liaw D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.
15. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 165–72.
16. Blackshear JL, Davidman M, Stillman MT. Identification of risk for renal insufficiency from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1130–4.
17. Aranzini F, Palumbo G, Ali C et al. Effects of low dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *Ann J Hypertens* 2000; 13: 611–6.
18. Morgan T, Anderson A, Wilson D et al. Paradoxical effect of sodium restriction on blood pressure in people on slow channel calcium blocking drugs. *Lancet* 1988; 1: 793.
19. Чазова НЕ, Ратова ЛЛ. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии (исследование ЭПТА). *Consilium medicum*, 2005; 7(9): 25–7.

амлодипин

таблетки по 5 мг и 10 мг

ТЕНОКС –

КОГДА

ВРАЧА**ТОЛЬКО**

БЛАГОДАРЯТ



для высококвалифицированных специалистов

Показания: Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами). Стабильная и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

Способ применения и дозы: Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. Доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

Противопоказания: повышенная чувствительность к амлодипину.

Упаковка: 30 таблеток по 5 и 10 мг.

