Артериальная гипертония и нестероидные противовоспалительные препараты: тактика ведения пациентов с учетом взаимодействия лекарственных средств

К.М. Муратов, ORCID: 0000-0002-4195-8907, kirillmuratov.official@gmail.com

Е.В. Ших, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

Н.И. Липидус✉, ORCID: 0000-0002-2222-836X, nat_lap@mail.ru

Ж.М. Сизова, ORCID: 0000-0002-1242-7074, sizova-klinfarma@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее распространенными в клинической практике лекарственными средствами и составляют 5–10% от всех назначаемых лекарств каждый год. При этом прием данной группы препаратов связан с риском возникновения многих побочных действий, большинство из которых – сердечно-сосудистые осложнения. Помимо этого, НПВП взаимодействуют с другими лекарственными препаратами, в частности их влияние на гипотензивную терапию признается в последнее время особенно значимым. Также важным принципом рациональной фармакотерапии является повышение не только эффективности, но и безопасности. Генетические особенности очень часто являются причиной нежелательных лекарственных реакций (НЛР) организма человека. В связи с этим очень важен персонализированный подход, который предполагает назначение лекарственных препаратов в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов. В таких случаях фармакогенетическое тестирование является наиболее перспективным методом, выявляющим генетические особенности пациента и позволяющим прогнозировать ответ на лекарственное средство (ЛС). Особенно это касается большого числа препаратов, метаболизирующихся в печени через систему цитохрома P450. По данным многочисленных исследований, влияние полиморфизма генов семейства P450 определяет индивидуальную чувствительность к антигипертензивным препаратам, так как именно эти изоферменты участвуют в метаболизме препаратов, применяющихся для лечения артериальной гипертонии (АГ). В частности, изофермент цитохрома P450 CYP2C9 – один из главных ферментов биотрансформации антагониста рецепторов ангиотензина – лозартана. Поэтому генетический полиморфизм гена CYP2C9 во многом определяет фармакологический ответ на НПВП и отражается на эффективности антигипертензивной терапии за счет изменения метаболизма препаратов, а также структуры и функции рецепторов, на которые они воздействуют.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, артериальная гипертония, гипотензивная терапия, цитохром P450, ген CYP2C9, фармакогенетика

Для цитирования: Муратов К.М., Ших Е.В., Липидус Н.И., Сизова Ж.М. Артериальная гипертония и нестероидные противовоспалительные препараты: тактика ведения пациентов с учетом взаимодействия лекарственных средств. *Медицинский совет*. 2021;(4):258–264. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-258-264.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and arterial hypertension: drug interaction-adjusted management of patients

Kirill M. Muratov, ORCID: 0000-0002-4195-8907, kirillmuratov.official@gmail.com

Evgenia V. Shikh, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

Natalya I. Lipidus✉, ORCID: 0000-0002-2222-836X, nat_lap@mail.ru

Zhanna I. Sizova, ORCID: 0000-0002-1242-7074, sizova-klinfarma@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most common drugs in clinical practice and account for 5–10% of all drugs prescribed each year. However, the use of this group of drugs is associated with the risk of a wide range of side effects, most of which are cardiovascular complications. In addition, NSAIDs interact with other drugs, for example, their effect on anti-

hypertensive therapy has recently been recognized as particularly important. Improvement of not only efficacy, but also safety is another important principle of rational pharmacotherapy. Adverse drug reactions (ADR) can very often result from underlying genetic factors of the human body. In this regard, a personalized approach suggesting the prescription of drugs according to the individual characteristics of patients is especially important. In such cases, pharmacogenetic testing is the most promising method that identifies the genetic factors of patients and allows to predict patients' responses to specific drugs. This applies especially to a large range of drugs metabolised via the cytochrome P450 system in the liver. Results from numerous studies show that the effect of P450 family gene polymorphism determines the individual sensitivity to antihypertensive drugs, as it is these isozymes that are involved in the metabolism of drugs used to treat arterial hypertension (AH). In particular, the cytochrome (CYP) 450 isoenzyme is one of the basic enzymes involved in the biotransformation of losartan, an angiotensin receptor antagonist. Therefore, the CYP2C9 gene polymorphism largely determines the pharmacological response to NSAIDs and affects the effectiveness of antihypertensive therapy due to the change in the drug metabolism, as well as the structure and function of the receptors, on which they have an effect.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, arterial hypertension, antihypertensive therapy, P 450 cytochrome, CYP2C9 gene, pharmacogenetics

For citation: Muratov K.M., Shikh E.V., Lapidus N.I., Sizova Zh.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and arterial hypertension: drug interaction-adjusted management of patients. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):258–264. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-258-264.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются достаточно широко применяемой группой лекарственных средств, используемой в реальной клинической практике для купирования острой и лечения хронической боли, обусловленной различными причинами, в первую очередь тканевым повреждением и воспалением [1]. Проблемной стороной обезболивающего и противовоспалительного эффектов НПВП является повышение риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР) – гастроэнтерологических и сердечно-сосудистых. Проблема безопасного применения НПВП особенно актуальна для пациентов старшего возраста, которые часто имеют коморбидную патологию, в т. ч. сердечно-сосудистые заболевания – артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и т. д.

ВЛИЯНИЕ НПВП НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Многочисленные рандомизированные исследования показали, что прием НПВП не только снижает эффективность гипотензивных препаратов, но может приводить к развитию АГ [2, 3]. Особенно это актуально с учетом того, что большинство НПВП являются безрецептурными и часто используются бесконтрольно [3, 4].

Механизм действия всех НПВП основан на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), за счет чего происходит нарушение синтеза простагландинов (ПГ) и простациклина (ПЦ) [5]. Эти биологически активные вещества составляют группу эйкозаноидов и участвуют в регуляции артериального давления (АД) вследствие влияния на тонус артериальных сосудов, диурез, а также кровотока в почках. Выявлено существование двух изо-

форм фермента ЦОГ у человека: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 образуется во всех тканях в физиологических условиях, а ЦОГ-2 не обнаруживается в обычных условиях, а ее синтез индуцируется различными медиаторами воспаления, такими как интерлейкин-1 и 6, фактор некроза опухоли α и др. [4–6]. Соответственно все НПВП делятся на неселективные (н-НПВП) и селективные (с-НПВП) ингибиторы ЦОГ-2. С ингибированием ЦОГ-1 и ослаблением физиологической роли простагландинов в основном связаны побочные эффекты НПВП, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Они обусловлены устранением гастропротективной функции простагландина Е, снижением пролиферативной способности клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта и ухудшением в ней микроциркуляции. Что касается ЦОГ-2, то именно эта изоформа играет ключевую роль в образовании т. н. провоспалительных простагландинов, поэтому с ее торможением в основном связано терапевтическое действие НПВП. Но влияние НПВП на сосудорасширяющие эффекты ПГ и ПЦ будет приводить к вазоконстрикции с последующей реализацией прогипертензивного эффекта. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антинатрийуретический эффект ангиотензина II. Существует несколько взаимосвязанных механизмов, которые определяют прогипертензивный эффект НПВП: снижение натрийуреза за счет подавления фильтрации и усиления проксимальной канальцевой реабсорбции натрия; увеличение внепочечной и внутрипочечной сосудистой резистентности за счет ингибции синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ2 и ПГI2) и/или за счет усиления высвобождения норадреналина из нервных окончаний и увеличения чувствительности сосудистой стенки к действию циркулирующих вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока

и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Принципиально важно, что негативное воздействие на АД связано с влиянием на ЦОГ-2, а значит, прогипертензивное действие будут оказывать и с-НПВП, и н-НПВП [2, 7–10].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о возможности негативного влияния НПВП на АД у лиц с его исходно нормальным уровнем [11]. Существует ряд популяционных исследований, данные которых противоречивы. Так, в двух популяционных исследованиях здоровья женщин в США NHS (Nurses' Health Study I и II), в которых принимало участие более 70 тыс. человек, отмечено повышение риска развития АГ у женщин, принимавших НПВП [12]. Напротив, в исследовании D. Solomon et al. связь между приемом НПВП и развитием АГ была неоднозначной. В этом исследовании более 17 тыс. пациентов старше 65 лет получали как н-НПВП, так и с-НПВП (коксибы). Наибольшая частота развития АГ была у пациентов, получавших коксибы, особенно в группе рофекоксиба (27%), который впоследствии был признан наиболее кардиотоксичным и выведен из продажи осенью 2004 г. При этом в группе принимавших н-НПВП АГ развилась у 23%, а у пациентов, не принимавших НПВП, составила 22% [13].

В исследовании Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS) была проведена оценка безопасности терапии целекоксибом и другими н-НПВП. Риск развития АГ в этом исследовании был практически одинаковым для целекоксиба (2,7%) и диклофенака (2,6%), но был выше в группе пациентов, получавших ибупрофен (4,2%) [14].

Важные результаты дало исследование Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT), в котором оценивали влияние целекоксиба на АД у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В исследование были включены пациенты с остеоартрозом и сахарным диабетом 2-го типа, страдающие АГ. В течение 6 нед. пациенты принимали целекоксиб в дозе 200 мг/сут, рофекоксиб 25 мг/сут или напроксен 1 000 мг/сут. Дестабилизация АГ (среднее повышение систолического АД выше 135 мм рт. ст.) была отмечена у всех пациентов, принимавших НПВП, однако ее частота оказалась меньше на фоне приема целекоксиба (16%), в то время как на фоне приема напроксена она составила 19% и была почти в 2 раза меньше, чем на фоне применения рофекоксиба (30%). Таким образом, целекоксиб влиял на АД даже в меньшей степени, чем общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности – напроксен [15].

В исследованиях APC и PreSAP сравнивалось влияние НПВП и плацебо на уровень АД. 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 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 пла-

цебо (n = 679). Число больных со стойким повышением АД > 10 мм рт. ст. через 3 года составило 31, 32 и 26% соответственно [16]. В крупном исследовании PRECISION, включавшем более 24 тыс. пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, длительный прием различных НПВП ассоциировался с относительно низкой частотой развития тяжелой АГ – от 0,3 до 0,5% [17].

ВЛИЯНИЕ НПВП НА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ

Результаты клинических исследований также показывают, что н-НПВП (индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах и ибупрофен в высокой дозе) снижают эффективность некоторых антигипертензивных препаратов, эффективность которых связана с влиянием на функцию почек (диуретики), сердечный выброс (бета-адреноблокаторы (БАБ)) и особенно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Так, в сравнительном исследовании J.E. Pore et al. было показано, прием индометацина снижал эффективность эналаприла в среднем на 45%. При этом нифедипин с замедленным высвобождением продолжал контролировать АГ с хорошим эффектом [18]. Аналогичные данные были получены A.G. Johnston et al., которые сравнивали эффективность контроля АД на фоне приема эналаприла и амлодипина у больных с АГ, получавших индометацин по 100 мг/сут. Если эффект амлодипина оставался фактически неизменным, то лечебное действие представителя иАПФ достоверно снижалось: подъем систолического АД составил в среднем 10,1 мм рт. ст., а диастолического – 4,9 мм рт. ст. [19].

В еще одном проспективном исследовании 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 + гидрохлортиазид). В то же время на фоне приема амлодипина НПВП не демонстрировали значимого прогипертензивного действия: АД изменилось лишь на 1,1–1,6% [20].

Однако существуют данные, подтверждающие негативное влияние НПВП на действие гипотензивных препаратов. Так, в исследовании H. Aljadhey et al. оценивали влияние НПВП и парацетамола на АД у двух групп пациентов с АГ. В сравнении с парацетамолом НПВП несколько повышали АД (суммарно на 2 мм рт. ст.). Наименьшее влияние на АД оказывал напроксен; в сравнении с ним ибупрофен повышал систолическое АД на 3 мм рт. ст., а целекоксиб – на 5 мм рт. ст. Было показано, что прием НПВП отчетливо ухудшал эффект иАПФ и БАБ (повышение АД на 3 и 6 мм рт. ст.), но при этом оказывал и негативное действие и на блокаторы кальциевых каналов (БКК) (повышение АД на 3 мм рт. ст.). Однако в данном исследовании не отмечено негативной динамики АД при совместном применении НПВП и мочегонных препаратов, а также на фоне комбинированной антигипертензивной терапии [21].

J. Villa et al. [22] провели 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. Результаты этого анализа показали, что использование НПВП снижает действие практически всех антигипертензивных средств за исключением БКК. Сохранение эффективности БКК на фоне приема НПВП, причем как неселективных (диклофенака), так и коксибов (эторикоксиба), было также подтверждено данными РКИ MEDAL: суммарная динамика АД у участников этого исследования, получавших БКК, составила всего лишь 0,60 мм рт. ст. [23].

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ НПВП НА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что генетические особенности пациентов могут определять половину всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность лекарственного средства или нежелательные лекарственные реакции [24, 25].

Эти генетические особенности представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств, называемые полиморфными маркерами или аллельными вариантами. Для НПВС таким геном-кандидатом является CYP2C9, кодирующий основной фермент биотрансформации НПВС в печени [26]. Имеет значение также полиморфизм гена CYP2C9. Так, у пациентов с аллельными вариантами CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечаются более высокие значения максимальной концентрации НПВП в крови и увеличение периода полувыведения по сравнению с носителями CYP2C9*1/1 и, как следствие, выше риск развития НЛР [27]. Анализ полиморфизма гена CYP2C9 стал первым генетическим тестом, официально одобренным в августе 2007 г. Комитетом FDA. Особенно важным для клинической фармакогенетики является тестирование полиморфизма гена CYP2C9, локализованного в локусе 10q24. В отечественной популяции, по данным Д.А. Сычева и др., количество индивидов со сниженной активностью данного фермента составляет 20% [24].

В настоящее время также актуальным представляется изучение фармакогенетических аспектов взаимодействия антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) и НПВП у коморбидных пациентов. АРА II выводятся не только почками, но и печенью в основном без участия цитохрома P450, большинство НПВП метаболизируются в печени путем окисления и конъюгации с неактивными метаболитами, после чего выделяются из организма почками и частично с желчью [28]. Главным метаболитом АРА II – лозартана и ирбесартана – является цитохром P450 2C9 (CYP2C9) – один из ферментов системы детоксикации организма от ксенобиотиков [29].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 1953 г.р., находился на стационарном лечении с диагнозом: ишемический инсульт в бассейне

правой СМА от 11.03.2020. Левосторонний гемипарез. Дизартрия. Гипертоническая болезнь 3 степень, 3 стадия. Риск 4. ДОО правого тазобедренного сустава.

Из анамнеза известно, что в течение длительного времени пациент страдает деформирующим остеоартрозом правого тазобедренного сустава. В связи с выраженным болевым синдромом на протяжении нескольких лет принимал НПВП разных групп (как н-НПВП, так и с-НПВП). С 2017 г. стал отмечать эпизоды повышенного АД, максимально до 200/100 мм рт. ст., получал регулярную антигипертензивную терапию. С 2018 г. принимал лозартан в дозе 50 мг в сутки с положительным эффектом. Однако с начала 2019 г. цифры АД контролировались плохо. Плохой контроль АД сопровождался сильной головной болью, по поводу чего пациент дополнительно использовал ибупрофен в дозе 200 мг.

В марте 2019 г. состояние пациента ухудшилось, головные боли носили нестерпимый характер, он практически ежедневно принимал ибупрофен в дозе 200–600 мг/сут. 11 марта 2020 г. на фоне повышения АД до 280/120 появились слабость, онемение в левой руке, нарушение речи, шаткость походки, сильная головная боль, по поводу которой принял 400 мг ибупрофена без эффекта. Пациент был госпитализирован в отделение реанимации Мытищинской городской клинической больницы.

При осмотре на момент поступления состояние средней тяжести. Сознание ясное. Ориентирован в месте и времени и собственной личности правильно. На вопросы отвечает, инструкции выполняет. ШКГ = 15 баллов. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. ИМТ – 29,3. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание спонтанное, свободное, ритмичное. ЧДД – 18–20 в минуту. Форма грудной клетки правильная, нормостеническая. При перкуссии звук легочный над всеми отделами легких. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. SpO₂ = 95%. Границы сердца перкуторно не изменены. Тоны сердца ритмичные. ЧСС – 74 удара в мин. Патологические шумы не выслушиваются. АД – 210/110 мм рт. ст. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Глотание не нарушено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом раздражения брюшины и напряжения передней брюшной стенки нет. Перистальтика выслушивается. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез достаточный.

Неврологический статус: сознание ясное. К контакту доступен, ориентирован, но возбужден. Снижена критика к тяжести своего состояния. Менингеальных симптомов нет. Гемипареза нет. Зрачки OD = OS, фотореакции сохранены. Установки или пареза зрения нет. Разностояния глазных яблок по вертикали или горизонтали нет. Сглажена левая носогубная складка. Нистагма нет, слух сохранен. Глоточные, небные рефлексы сохранены. Язык девирует влево, легкая дизартрия. Левосторонний гемипарез. Сухожильные и периостальные рефлексы S < D.

Рефлекс Бабинского слева. Глубокая чувствительность сохранена, но при этом отмечается нарушение схемы тела. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Афазии нет.

Шкала NIHSS – 5 баллов. Шкала Рэнкина – 3 балла. Индекс Ривермид – 7 баллов.

Общий анализ крови: Hb – 181 г/л, эр – $5,99 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $263 \times 10^9/л$, лейкоциты – $10,1 \times 10^9/л$, лимфоциты – 28%, моноциты – 6,4%, СОЭ – 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 21 мкмоль/л, АСТ – 37 Ед/л, АЛТ – 30,6 Ед/л, общий белок – 75 г/л, альбумин – 47,2 г/л, креатинин – 84 мкмоль/л, глюкоза – 5,37 ммоль/л, КФК – 44 Ед/л, КФК-МВ – 15,3 Ед/л, СРБ < 0,05 мг/дл.

Газы крови: pH – 7,485, pCO_2 – 37,9, pO_2 – 43,1.

Общий анализ мочи: реакция – 5,0, удельный вес – 1011, белок – 0,7.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. ЧСС – 77 ударов в мин. Нарушение процессов реполяризации в миокарде левого желудочка (ЛЖ) в переднебоковой области, инверсия зубца Т.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: диафрагма подвижна. Синусы свободны. В легких очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Сердце не расширено.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастированием: КТ-картина очага ишемии в области базальных ганглиев. Вариант развития Виллизиева круга.

Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ): аорта уплотнена. Расширение левого предсердия (4,0 см). Значительная концентрическая гипертрофия левого желудочка. Нарушений локальной сократимости не выявлено. ФВ – 57%. Недостаточность МК I ст.

Суточное мониторирование АД (СМАД): зарегистрирована систоло-диастолическая АГ в течение суток.

Дуплексное сканирование с цветовым картированием брахиоцефальных артерий (БЦА) и сосудов основания мозга: признаки стенозирующего атеросклероза БЦА без нарушения гемодинамики. Умеренно выраженные изменения БЦА по типу гипертонической макроангиопатии, больше в бассейне правой внутренней сонной артерии (ВСА).

МСКТ БЦА: начальные атеросклеротические изменения. S-образная извитость обеих ВСА (kinking).

В стационаре проводилась сосудистая, нейропротективная и гипотензивная терапия.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика. Наблюдались нормализация гемодинамических показателей, улучшение речи, памяти и концентрации внимания. Шкала NIHSS – 1 балл. Шкала Рэнкина – 1 балл. Индекс Ривермид – 10 баллов.

В дальнейшем пациенту было проведено оперативное вмешательство: резекция патологической извитости ВСА справа.

Таким образом, длительный прием НПВП привел к неконтролируемому течению АГ, что является известным фактором риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф, в т. ч. инсультов. Следует также учитывать, что многолетний бесконтрольный прием НПВП происходил на фоне уже имеющейся АГ у пациента, входящего в группу риска по возрасту и избыточной массе тела. К сожалению, у данного пациента не было возможности провести фармакогенетический анализ на полиморфизм гена CYP2C9. Это позволило бы персонализировано подойти к подбору противовоспалительной терапии и скорректировать дозу гипотензивных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические особенности пациентов имеют важное значение в первую очередь при назначении лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов цитохрома P450, различными аллельными вариантами которых и объясняется разнообразие фармакологических ответов у разных пациентов. Знание генетических особенностей позволит практикующему врачу персонализировать фармакотерапию и выбрать лекарственный препарат и режим дозирования для каждого конкретного пациента, обеспечив максимально эффективное и безопасное лечение. Такой подход позволит снизить частоту развития НЛР на лекарства, что напрямую связано с показателями приверженности пациентов к лечению.

Поступила / Received: 24.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised: 11.03.2021

Принята в печать / Accepted: 12.03.2021

Список литературы

1. Szeto C.-C., Sugano K., Wang J.-G., Fujimoto K., Whittle S., Modi G.K. et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Therapy in Patients with Hypertension, Cardiovascular, Renal or Gastrointestinal Comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA Recommendations. *Gut*. 2020;69(4):617–629. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300.
2. Каратеев А. Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология*. 2018;12(2):64–72. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72.
3. Salort-Llorca C., Minguéz-Serra M.P., Silvestre-Donat F.J. Interactions between Ibuprofen and Antihypertensive Drugs: Incidence and Clinical Relevance in Dental Practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(11):E717–721. Available at: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv13_i11_pE717.pdf.
4. Каратеев А.Е. 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):452–456. doi: 10.14412/1995-4484-2017-452-456.
5. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L.T., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a Cyclooxygenase-1 Variant Inhibited by Acetaminophen and Other Analgesic/Antipyretic Drugs: Cloning, Structure, and Expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(21):13926–13931. doi: 10.1073/pnas.162468699.
6. Simmons D.L. Variants of Cyclooxygenase-1 and Their Roles in Medicine. *Thromb Res*. 2003;110(5–6):265–268. doi: 10.1016/s0049-3848(03)00380-3.
7. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986–1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
8. Rouzer C.A., Marnett L.J. Cyclooxygenases: Structural and Functional Insights. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl(Suppl):S29–34. doi: 10.1194/jlr.R800042-JLR200.
9. Mitchell J.A., Kirby N.S. Eicosanoids, Prostacyclin and Cyclooxygenase in the Cardiovascular System. *Br J Pharmacol*. 2019;176(8):1038–1050. doi: 10.1111/bph.14167.

10. Lovell A.R., Ernst M.E. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z.
11. Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. *Лечащий врач.* 2013;2:25. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435619>.
12. Forman J.P., Stampfer M.J., Curhan G.C. Non-Narcotic Analgesic Dose and Risk of Incident Hypertension in US Women. *Hypertension.* 2005;46(3):500–507. doi: 10.1161/01.HYP.0000177437.07240.70.
13. Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J. Relationship between COX-2 Specific Inhibitors and Hypertension. *Hypertension.* 2004;44(2): 140–145. doi: 10.1161/01.HYP.0000136134.31846.83.
14. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A. 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(10):1247–1255. doi: 10.1001/jama.284.10.1247.
15. Sowers J.R., White W.B., Pitt B., Whelton A., Simon L.S., Winer N. 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;165(2):161–168. doi: 10.1001/archinte.165.2.161.
16. Solomon S.D., Pfeffer M.A., McMurray J.J., Fowler R., Finn P., Levin B. et al. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation.* 2006;114(10):1028–1035. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.636746.
17. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H., Lüscher T.F., Libby P., Husni M.E. et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519–2529. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.
18. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A Meta-Analysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153(4):477–484. doi: 10.1001/archinte.1993.00410040045007.
19. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121(4):289–300. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011.
20. 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):e372–782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18953082/>.
21. Aljadhey H., Tu W., Hansen R.A., Blalock S.J., Brater D.C., Murray M.D. Comparative Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Blood Pressure in Patients with Hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:93. doi: 10.1186/1471-2261-12-93.
22. Villa J., Cano A., Franco D., Monsalve M., Jancipié J., Amariles P. Relevancia clínica de las Interacciones Medicamentosas Entre Antiinflamatorios no Esteroides y Antihipertensivos = Clinical Relevance of Drug Interactions between Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria.* 2014;46(9):464–474. doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.010.
23. Krum H., Swergold G., Curtis S.P., Kaur A., Wang H., Smugar S.S. et al. Factors Associated with Blood Pressure Changes in Patients Receiving Diclofenac or Etoricoxib: Results from the MEDAL Study. *J Hypertens.* 2009;27(4):886–893. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
24. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Кукуев В.Г. *Клиническая фармакогенетика.* М.: ГЭОТАР-МЕД; 2007. 248 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970404584.html>.
25. Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В., Косовская А.В., Кукуев В.Г. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra Medica.* 2011;(1):4–9. Режим доступа: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/1-64-2011-f46.pdf>.
26. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Посненкова О.М., Довгалецкий П.Я., Богословская С.И., Свистунов А.А. Значение фармакогенетических исследований для оптимизации антигипертензивной терапии. *Вестник РУДН. Медицина.* 2012;(3):95–100. Режим доступа: http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3622/ru_RU.
27. Морозова Т.Е., Шмарова Д.Г., Рыкова С.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лечащий врач.* 2016;(7):39–46. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/07/15436515>.
28. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H., Day R.O., Pinheiro M.B., Ferreira M.L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Spinal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1269–1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597.
29. Морозова Т.Е., Сычев Д.А., Ших Н.В. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии. *Лечащий врач.* 2016;(3):77. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436425>.

References

1. Szeto C.-C., Sugano K., Wang J.-G., Fujimoto K., Whittle S., Modi G.K. et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Therapy in Patients with Hypertension, Cardiovascular, Renal or Gastrointestinal Comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA Recommendations. *Gut.* 2020;69(4):617–629. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300.
2. Karateev A. E. 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 (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72.
3. Salort-Llorca C., Minguéz-Serra M.P., Silvestre-Donat F.J. Interactions between Ibuprofen and Antihypertensive Drugs: Incidence and Clinical Relevance in Dental Practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(11):E717–721. Available at: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv13_i11_pE717.pdf.
4. Karateev A.E. 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):452–456. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-452-456.
5. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L.T., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a Cyclooxygenase-1 Variant Inhibited by Acetaminophen and Other Analgesic/Antipyretic Drugs: Cloning, Structure, and Expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(21):13926–13931. doi: 10.1073/pnas.162468699.
6. Simmons D.L. Variants of Cyclooxygenase-1 and Their Roles in Medicine. *Thromb Res.* 2003;110(5–6):265–268. doi: 10.1016/s0049-3848(03)00380-3.
7. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):986–1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
8. Rouzer C.A., Marnett L.J. Cyclooxygenases: Structural and Functional Insights. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S29–S34. doi: 10.1194/jlr.R800042-JLR200.
9. Mitchell J.A., Kirby N.S. Eicosanoids, Prostacyclin and Cyclooxygenase in the Cardiovascular System. *Br J Pharmacol.* 2019;176(8):1038–1050. doi: 10.1111/bph.14167.
10. Lovell A.R., Ernst M.E. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z.
11. Rodionov A.V. Non-Steroid Antipyretic Preparations and Arterial Hypertension: Actual Character of the Problem and the Strategy of Conducting Patients. *Lechaschiy Vrach.* 2013;2:25. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435619>.
12. Forman J.P., Stampfer M.J., Curhan G.C. Non-Narcotic Analgesic Dose and Risk of Incident Hypertension in US Women. *Hypertension.* 2005;46(3):500–507. doi: 10.1161/01.HYP.0000177437.07240.70.
13. Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J. Relationship between COX-2 Specific Inhibitors and Hypertension. *Hypertension.* 2004;44(2): 140–145. doi: 10.1161/01.HYP.0000136134.31846.83.
14. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A. 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(10):1247–1255. doi: 10.1001/jama.284.10.1247.
15. Sowers J.R., White W.B., Pitt B., Whelton A., Simon L.S., Winer N. 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;165(2):161–168. doi: 10.1001/archinte.165.2.161.
16. Solomon S.D., Pfeffer M.A., McMurray J.J., Fowler R., Finn P., Levin B. et al. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation.* 2006;114(10):1028–1035. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.636746.
17. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H., Lüscher T.F., Libby P., Husni M.E. et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519–2529. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.
18. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A Meta-Analysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153(4):477–484. doi: 10.1001/archinte.1993.00410040045007.
19. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121(4):289–300. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011.
20. 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):e372–782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18953082/>.

21. Aljadhey H., Tu W., Hansen R.A., Blalock S.J., Brater D.C., Murray M.D. Comparative Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Blood Pressure in Patients with Hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:93. doi: 10.1186/1471-2261-12-93.
22. Villa J., Cano A., Franco D., Monsalve M., Hincapié J., Amariles P. Relevancia clínica de las Interacciones Medicamentosas Entre Antiinflamatorios no Esteroides y Antihipertensivos = Clinical Relevance of Drug Interactions between Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria.* 2014;46(9):464–474. doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.010.
23. Krum H., Swergold G., Curtis S.P., Kaur A., Wang H., Smugar S.S. et al. Factors Associated with Blood Pressure Changes in Patients Receiving Diclofenac or Etoricoxib: Results from the MEDAL Study. *J Hypertens.* 2009;27(4):886–893. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
24. Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Ramenskaya G.V., Kukes V.G. *Clinical Pharmacogenetics*. Moscow: GEOTAR-MED; 2007. 248 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970404584.html>.
25. Sychev D.A., Muslimova O.V., Gavrisyuk Ye.V., Kosovskaya A.V., Kukes V.G. Pharmacogenetic Technologies of Personalized Medicine: Value for Drug Therapy Optimization. *Terra Medica.* 2011;(1):4–9. (In Russ.) Available at: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/1-64-2011-f46.pdf>.
26. Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Posnenkova O.M., Dovgalevsky P.Ya., Bogoslovskaya S.I., Svistunov A.A. The Importance of Pharmacogenetic Research for Optimization of Antihypertensive Treatment. *Vestnik RUDN. Meditsina = RUDN Journal of Medicine.* 2012;(3):95–100. (In Russ.) Available at: http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3622/ru_RU.
27. Morozova T.E., Shmarova D.G., Rykova S.M. The Choice of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Rheumatologic Profile with Concomitant Cardiovascular Diseases. *Lechaschiy Vrach.* 2016;(7): 39–46. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/07/15436515>.
28. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H., Day R.O., Pinheiro M.B., Ferreira M.L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Spinal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7): 1269–1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597.
29. Morozova T.E., Sychev D.A., Shih N.V. Pharmacogenetic Approach for Forecasting the Efficacy and Safety of Pharmacotherapy of Arterial Hypertension. *Lechaschiy Vrach.* 2016;(3):77. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436425>.

Информация об авторах:

Муратов Кирилл Михайлович, аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kirillmuratov.official@gmail.com

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Лapidус Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nat_lap@mail.ru

Сизова Жанна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; sizova-klinfarma@mail.ru

Information about the authors:

Kirill M. Muratov, Postgraduate Student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kirillmuratov.official@gmail.com

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Director of Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Natalya I. Lapidus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nat_lap@mail.ru

Zhanna I. Sizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; sizova-klinfarma@mail.ru