

Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с заболеваниями органов пищеварения

Л.Б. Лазебник, О.М. Михеева, В.Н. Дроздов, И.А. Комиссаренко

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва, Россия

Лазебник Л.Б. — директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии; Михеева О.М. — заведующая отделением апитерапии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии; Дроздов В.Н. — заведующий отделом научных лабораторных и клинко-диагностических исследований Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии; Комиссаренко И.А. — ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.

Контактная информация: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, ш. Энтузиастов, д. 68, Москва, Россия, 111123. Тел.: 8 (495) 304–30–58. Факс: 8 (495) 304–19–42 (Михеева О.М.).

Резюме

Цель исследования — основываясь на фармакокинетических и фармакодинамических особенностях ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β -адреноблокаторов, оптимизировать лечение больных артериальной гипертензией (АГ), протекающей на фоне хронических заболеваний органов пищеварения. **Материалы и методы.** В исследование включены больные АГ 2-й степени в сочетании с патологией органов пищеварения. **Заключение.** Эналаприл, являясь пролекарством, метаболизируется в печени для приобретения активности, а лизиноприл сам обладает биологической активностью. Поэтому гипотензивный эффект лизиноприла у больных АГ с циррозом печени (ЦП) был более выражен по сравнению с таковым при лечении эналаприлом. На фоне терапии β -адреноблокаторами у больных АГ независимо от назначенного препарата (липофильный метопролол или гидрофильный атенолол) отмечено снижение артериального давления. Эпизоды брадикардии при лечении атенололом встречались у 14,4 % больных, а при терапии метопрололом — у 22,2 %, так как у больных АГ с патологией печени выявлены выраженные нарушения фармакокинетических параметров метопролола, которые характеризовались повышением C_{max} (максимальная концентрация) в группе больных АГ с ЦП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, патология органов пищеварения.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antihypertensive drugs in hypertensive patients with gastrointestinal disorders

L.B. Lazebnik, O.M. Mikheeva, V.N. Drozdov, I.A. Komissarenko

Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow, Russia

Corresponding author: Central Research Institute of Gastroenterology, 68 Enthusiast highway, Moscow, Russia, 111123. Phone: 8 (495) 304–30–58. Fax: 8 (495) 304–19–42 (O.M. Mikheeva).

Abstract

Objective. To optimize treatment of hypertensive patients with chronic digestive diseases based on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and β -blockers. **Design and methods.** The study included patients with hypertension grade 2, and pathology of the digestive system. **Conclusion.** Enalapril, as a prodrug, is metabolized in the liver and becomes active, and lisinopril itself has biological activity. Lisinopril has more marked antihypertensive effect compared to Enalapril in hypertensive patients with liver cirrhosis. β -blockers regardless its characteristic (lipophilic metoprolol or hydrophilic atenolol) decreased blood pressure. Episodes of bradycardia in the atenolol treatment were detected in 14,4 % of patients, while in metoprolol group — in 22,2 %, as hypertensive patients with liver pathology have marked disturbances of metoprolol pharmacokinetics.

Key words: arterial hypertension, digestive system pathology.

Статья поступила в редакцию: 17.01.11. и принята к печати: 02.02.11.

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России достигает 40 % у мужчин и 50 % у женщин [1–5]. У 83,3 % больных АГ сочетается с заболеваниями органов пищеварения, в том числе с патологией печени 30 % [6–8]. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и β-адреноблокаторы остаются наиболее часто назначаемыми препаратами в повседневной практике [9–11]. Однако рекомендуемые стандарты лечения АГ далеко не всегда учитывают состояние печени, хотя метаболизм многих препаратов осуществляется именно там. Поэтому больным с заболеваниями печени необходимо дифференцированно назначать данные препараты [12–15]. Известно, что ингибиторы АПФ подразделяют на подгруппы — на активные лекарства (лизиноприл) и метаболизирующиеся в печени пролекарства (эналаприл). β-адреноблокаторы также разделяются на подвергающиеся метаболизму жирорастворимые (метопролол) и не подвергающиеся метаболизму водорастворимые (атенолол) препараты. Соответственно, у больных с заболеваниями печени жирорастворимые β-адреноблокаторы могут кумулироваться, вызывая нежелательные эффекты, тогда как концентрация водорастворимых препаратов у больных

без гепаторенального синдрома остается близка к стандартной.

Цель исследования

Цель исследования — основываясь на фармакокинетических и фармакодинамических особенностях ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов, оптимизировать лечение больных АГ, протекающей на фоне заболеваний органов пищеварения.

Материалы и методы

В исследование включено 360 больных АГ 2-й степени в сочетании со стеатозом (n = 120) и циррозом печени (ЦП) (n = 120) алкогольной этиологии класса А по Чайлд-Пью [16]. В контрольную группу включены больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ) в стадии ремиссии с нормальной функцией печени (n = 120). С целью диагностики АГ и оценки эффективности гипотензивных препаратов при подборе терапии больным проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) прибором АВРМ-02 фирмы Meditech (Венгрия). По данным СМАД определяли усредненные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД (в норме в дневные часы

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Количество больных АГ с различной сопутствующей патологией ЖКТ	Возраст (лет)	Масса тела (кг)
больные, принимающие эналаприл		
1 группа (n = 30)	50,3 ± 10,7	71,53 ± 6,29
2 группа (n = 30)	52,1 ± 10,1	69,77 ± 8,27
3 группа (n = 30)	50,0 ± 9,6	71,93 ± 6,51
больные, принимающие лизиноприл		
1 группа (n = 30)	51,5 ± 9,6	70,93 ± 7,72
2 группа (n = 30)	50,3 ± 10,3	73,33 ± 7,58
3 группа (n = 30)	51,8 ± 10,3	69,03 ± 9,00

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ БЕТА-БЛОКАТОРЫ, ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Количество больных АГ с различной сопутствующей патологией ЖКТ	Возраст (лет)	Масса тела (кг)
больные, принимающие атенолол		
1 группа (n = 30)	51,6 ± 4,6	68,83 ± 7,92
2 группа (n = 30)	50,3 ± 5,1	67,73 ± 5,85
3 группа (n = 30)	51,3 ± 4,3	66,73 ± 6,12
больные, принимающие метопролол		
1 группа (n = 30)	50,3 ± 4,9	67,17 ± 9,73
2 группа (n = 30)	50,7 ± 4,5	63,13 ± 7,11
3 группа (n = 30)	49,0 ± 4,5	64,33 ± 8,11

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

АД не должно превышать 140 и 90 мм рт. ст., в ночные часы — 120 и 80 мм рт. ст.), индекс времени (ВИ) АД (процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень). В соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества ВИ более 30 % свидетельствует о наличии повышенного АД [17]. Обработка данных проводилась с помощью программы АВРМBase 1,42. Эффективность терапии оценивалась через 1, 2 и 3 недели по уровню ВИ АД: хорошая — менее 30 %, неудовлетворительная — более 30 %. Для оценки фармакокинетических параметров препаратов проводилось определение концентраций эналаприлата (активного метаболита эналаприла), лизиноприла, атенолола и метопролола после их однократного приема в сыворотке крови больных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа «Стайер» фирмы Аквилон.

В первом фрагменте работы изучены особенности эффективности ингибиторов АПФ (эналаприл и лизиноприл) у 180 больных АГ (табл. 1).

Во втором фрагменте работы изучены особенности эффективности β -адреноблокаторов (атенолол и метопролол) у 180 больных АГ (табл. 2).

Для статистической обработки данных использовалась программа «Statistica». Для каждого показателя вычисляли среднее значение и стандартное отклонение от среднего значения по выборке. Вероятность соответствует t-тесту Стьюдента. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении фармакокинетики выявлено снижение метаболической активности печени у больных при стеатозе и ЦП, что важно учитывать при терапии данной категории больных эналаприлом (табл. 3).

Уровень C_{max} активного метаболита эналаприла (эналаприлата) снижается в зависимости от выражен-

ности нарушений функционального состояния печени больных. Так, у больных АГ с ЦП (2-я группа) выявлено более выраженное статистически значимое снижение уровня C_{max} эналаприлата, чем у больных 3-й группы ($38,8 \pm 9,3$ против $58,1 \pm 1,41$ нг/мл, $p < 0,001$). При этом T_{max} (время достижения максимальной концентрации) эналаприлата увеличивалось с $3,25 \pm 0,29$ ч у больных 3-й группы до $5,5 \pm 0,38$ ч ($p < 0,001$) у лиц с АГ и ЦП (2-я группа).

С помощью СМАД проведена сравнительная оценка эффективности эналаприла у больных АГ с различной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (табл. 4).

По данным СМАД (табл. 4) у 46,7 % больных 3-й группы эналаприл в дозе 10 мг приводил к стабильному гипотензивному эффекту. У больных АГ с ЦП (2-я группа) АД нормализовалось в 23,3 и 20 % случаев при применении 10 и 20 мг эналаприла в сутки соответственно. Дополнительное назначение гидрохлортиазида 25 мг потребовалось 17 больным АГ с ЦП, что позволило достичь целевого снижения АД еще в 10 % случаев. Таким образом, монотерапия эналаприлом оказалась эффективной почти у половины больных 3-й группы в сравнении с 23,3 % больных АГ с ЦП.

В отличие от эналаприла, водорастворимый лизиноприл, представляя изначально активную форму, не подвергается метаболизму в организме больного. Различия каждого отдельного фармакокинетического параметра (C_{max} , T_{max} , MRT — среднее время удержания препарата в крови, AUC — площадь под кривой «концентрация — время») по группам больных АГ с патологией ЖКТ статистически незначимы (табл. 3).

По данным СМАД при лечении лизиноприлом в дозе 10 мг хороший гипотензивный эффект был получен у 53,3 % больных АГ с ЦП (2-я группа), а при увеличении дозы препарата вдвое лучшей эффективности удалось достичь еще у 33,3 % пациентов. У 53,3 % больных 3-й группы хороший гипотензивный эффект был достигнут

Таблица 3

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭНАЛАПРИЛА И ЛИЗИНОПРИЛА В ДОЗЕ 10 мг У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Группы больных	Фармакокинетические параметры эналаприла			
больные АГ с различной патологией ЖКТ	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	MRT (ч)	AUC (нг × ч/мл)
1 группа (n = 7)	$54,7 \pm 4,19$ $p1-2 < 0,001$	$4,17 \pm 0,26$ $p1-2 < 0,001$	$5,98 \pm 0,12$ $p1-2 < 0,001$	$269,8 \pm 29,9$ $p1-2 < 0,05$
2 группа (n = 6)	$38,8 \pm 9,3$ $p2-3 < 0,001$	$5,5 \pm 0,38$ $p2-3 < 0,001$	$7,95 \pm 1,18$ $p2-3 < 0,001$	$222,5 \pm 23,2$ $p2-3 < 0,05$
3 группа (n = 5)	$58,1 \pm 1,41$ $p1-3 < 0,05$	$3,25 \pm 0,29$ $p1-3 < 0,001$	$4,51 \pm 0,74$ $p1-3 < 0,001$	$249,8 \pm 14,9$
Группы больных	Фармакокинетические параметры лизиноприла			
1 группа (n = 7)	$47,7 \pm 12,1$	$6,5 \pm 2,0$	$11,4 \pm 1,8$	$560,2 \pm 132,6$
2 группа (n = 8)	$51,4 \pm 11,5$	$6,8 \pm 2,0$	$11,7 \pm 2,5$	$586,4 \pm 233,1$
3 группа (n = 8)	$46,6 \pm 10,2$	$6,5 \pm 1,5$	$11,3 \pm 1,9$	$541,4 \pm 182,5$

Примечание: AUC — площадь под кривой «концентрация — время»; C_{max} — максимальная концентрация; MRT — среднее время удержания препарата в крови; T_{max} — время достижения максимальной концентрации; АГ — артериальная гипертензия; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; p — достоверность между различными группами на фоне лечения.

Таблица 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ (И ЛИЗИНОПРИЛОМ)
ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Показатели СМАД для оценки эффективности терапии	Эналаприл 10 мг	Эналаприл 20 мг	Эналаприл 20 мг и гидрохлортиа- зид 25 мг	Лизино- прил 10 мг	Лизино- прил 20 мг	Лизиноприл 20 мг и гидрохлортиа- зид 25 мг
1-я группа (количество больных)						
	30	22	13	30	15	4
ВИ САД > 30 %	22	13	6	15	4	2
ВИ САД < 30 %	8	9	7	15	11	2
Эффективность, %	26,7 %	30 %	23,3 %	50 %	36,7 %	6,7 %
2-я группа (количество больных)						
	30	23	17	30	14	4
ВИ САД > 30 %	23	17	14	14	4	1
ВИ САД < 30 %	7	6	3	16	10	3
Эффективность, %	23,3 %	20 %	10 %	53,3 %	33,3 %	10 %
3-я группа (количество больных)						
	30	16	3	30	14	5
ВИ САД > 30 %	16	3	2	14	5	3
ВИ САД < 30 %	14	13	1	16	9	2
Эффективность, %	46,7 %	43,3 %	3,33 %	53,3 %	30 %	6,7 %

Примечание: СМАД — суточное мониторирование артериального давления; ВИ САД — временной индекс систолического артериального давления.

Таблица 5

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АТЕНОЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА В ДОЗЕ 50 мг
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Группы больных	C max, нг/мл	T max, ч	MRT, ч	AUC, нг × ч/мл
Атенолол				
1 группа (n = 9)	591 ± 115	2,5 ± 0,5	7,4 ± 0,7	4381 ± 112
2 группа (n = 10)	554 ± 103	2,6 ± 0,8	7,9 ± 0,6	4539 ± 161
3 группа (n = 8)	614 ± 112	2,3 ± 0,4	7,5 ± 0,6	4371 ± 122
Метопролол				
1-я группа (n = 7)	13,32 ± 1,35 p1-2 < 0,05	5,75 ± 0,27	15,5 ± 1,1 p1-2 < 0,001	239,53 ± 27,53 p1-2 < 0,05
2-я группа (n = 6)	18,98 ± 4,94 p2-3 < 0,001	5,42 ± 0,74 p2-3 < 0,001	18,07 ± 1,08 p2-3 < 0,001	440,58 ± 197,68 p2-3 < 0,05
3-я группа (n = 5)	10,22 ± 1,79 p1-3 < 0,05	4,57 ± 0,82 p1-3 < 0,001	14,07 ± 0,26 p1-3 < 0,05	151,55 ± 18,6 p1-3 < 0,05

Примечание: AUC — площадь под кривой «концентрация — время»; Cmax — максимальная концентрация; MRT — среднее время удержания препарата в крови; Tmax — время достижения максимальной концентрации; p — достоверность между различными группами на фоне лечения.

при приеме 10 мг, у 30 % пациентов — 20 мг лизиноприла в сутки (табл. 4). Комбинированную терапию получали 4 больных АГ с ЦП (2-я группа) и 5 больных 3-й группы, у которых гипотензивный эффект монотерапии лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки был недостаточным.

Во второй части работы проведен анализ результатов лечения атенололом и метопрололом больных АГ с патологией ЖКТ.

Различия каждого фармакокинетического параметра атенолола в группах больных АГ с патологией ЖКТ оказались статистически незначимы (табл. 5).

При этом отмечается незначительная тенденция к снижению концентрации атенолола у больных АГ с ЦП

(554 ± 103 и 614 ± 112 нг/мл у больных 2-й и 3-й групп соответственно). У больных АГ с ЦП величина AUC (4539 ± 161 и 4371 ± 122 нг × ч/мл у больных 2-й и 3-й групп соответственно), а также значения MRT (7,9 ± 0,6 и 7,5 ± 0,6 ч у больных 2-й и 3-й групп соответственно) имеют обратную тенденцию.

Достоверных различий по основным исходным показателям — САД, ДАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) — между группами больных не выявлено (табл. 6).

На фоне терапии атенололом в дозе 50 мг отмечено снижение АД и ЧСС у всех больных. Достоверной разницы снижения АД и ЧСС между группами больных АГ

Таблица 6

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АТЕНОЛОЛОМ И МЕТОПРОЛОЛОМ В ДОЗЕ 50 МГ

Показатели	До лечения	На фоне лечения атенололом	Δ (%)	p	До лечения	На фоне лечения метопрололом	Δ (%)	p
1-я группа (n = 30)								
среднее САД (мм рт. ст.)	130,33 ± 2,90	120,73 ± 6,19	7,37	0,001	129,47 ± 1,20	120,03 ± 4,08**	7,29	
среднее ДАД (мм рт. ст.)	77,37 ± 7,07	71,17 ± 5,37	8,01	0,001	76,13 ± 3,03	68,23 ± 5,06**	10,38	
средняя ЧСС (уд. в мин.)	76,17 ± 4,14	66,93 ± 5,73	12,13	0,001	75,43 ± 3,23	65,73 ± 5,09**	12,86	
минимальная ЧСС (уд. в мин.)	62,33 ± 5,89	55,87 ± 5,58	10,36	0,001	60,57 ± 4,54	52,87 ± 3,85**	12,71	p1-2 = 0,03
2-я группа (n = 30)								
среднее САД (мм рт. ст.)	128,37 ± 3,26	121,07 ± 4,20	5,69	0,001	129,57 ± 1,63	119,93 ± 4,23**	7,44	p2-3 = 0,03
среднее ДАД (мм рт. ст.)	78,27 ± 8,20	71,07 ± 4,86	9,20	0,001	76,87 ± 3,18	68,27 ± 3,97**	11,19	p2-3 = 0,05
средняя ЧСС (уд. в мин.)	75,53 ± 4,17	66,33 ± 5,02	12,18	0,001	75,57 ± 2,69	63,83 ± 4,66**	15,54	p2-3 = 0,01
минимальная ЧСС (уд. в мин.)	59,53 ± 4,44	54,43 ± 4,81	8,57	0,001	61,07 ± 5,27	49,93 ± 5,15**	18,24	p2-3 = 0,001
3-я группа (n = 30)								
среднее САД (мм рт. ст.)	129,43 ± 2,46	122,23 ± 3,86	5,56	0,001	128,97 ± 1,38	122,43 ± 3,74**	5,07	p1-3 = 0,03
среднее ДАД (мм рт. ст.)	76,87 ± 8,09	69,37 ± 5,06	9,76	0,001	75,87 ± 3,59	70,93 ± 5,43**	6,51	p1-3 = 0,05
средняя ЧСС (уд. в мин.)	75,13 ± 4,40	65,37 ± 4,94	12,99	0,001	74,83 ± 3,84	67,37 ± 5,11**	9,97	
минимальная ЧСС (уд. в мин.)	60,97 ± 5,12	55,03 ± 4,84	9,74	0,001	61,87 ± 5,07	55,47 ± 4,75**	10,34	p1-3 = 0,05

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ** — $p < 0,001$ между показателями до и на фоне лечения; p — достоверность между различными группами на фоне лечения.

с патологией ЖКТ на фоне лечения атенололом не было.

Эпизоды брадикардии выявлены у 13 больных: у 4 больных АГ с ЦП и контрольной группы (13,3 %), у 5 пациентов АГ со стеатозом печени (16,7 %). По нашим данным эффективность атенолола не зависела от выраженности функциональных изменений печени у больных АГ.

В отличие от атенолола фармакокинетическая активность липофильного метопролола зависит от метаболизирующей способности печени больных из-за изменения его концентрации в крови (табл. 5).

Уровень Смах метопролола изменяется в зависимости от нарушений функции печени, демонстрируя повышение Смах в группе больных АГ с ЦП (2-я группа) по сравнению с показателями у больных 3-й группы ($18,98 \pm 4,94$ и $10,22 \pm 1,79$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Время достижения Смах увеличивается у больных ЦП (2-я группа) по сравнению с показателями 3-й группы ($5,42 \pm 0,74$ и $4,57 \pm 0,82$ ч соответственно, $p < 0,001$).

Достоверное снижение АД отмечено на фоне лечения метопрололом в дозе 50 мг у всех больных АГ с различной патологией ЖКТ (табл. 6).

При анализе результатов лечения метопрололом в дозе 50 мг отмечено достоверное урежение минимальной ЧСС у больных АГ с ЦП (2-я группа) до $49,9 \pm 5,2$ уд/мин (на 18,2 %, $p = 0,001$) в сравнении с 3-й группой (до $55,5 \pm 4,8$ уд/мин, на 10,34 %). Наибольшее количество эпизодов брадикардии отмечено у больных АГ с ЦП, принимающих метопролол (30 %), по сравнению с больными контрольной группы (13,3 %).

Обсуждение

Результаты фармакокинетического исследования свидетельствуют о том, что важным критерием при выборе ингибитора АПФ у больных с патологией печени является биологическая активность препарата. Эналаприл, являясь фармакологически неактивным пролекарством, метаболизируется в печени, после чего приобретает активность, а лизиноприл сам по себе обладает биологической активностью. Поэтому гипотензивный эффект лизиноприла у больных АГ с ЦП более выражен по сравнению с таковым при лечении эналаприлом. По данным СМАД применение эналаприла и лизиноприла в дозе 10 мг привело к эффективному снижению АД у 23,3 и 53,3 % из обследованных больных АГ без хронических заболеваний печени и с ЦП соответственно.

Важным критерием при выборе β -адреноблокатора у больных АГ с патологией печени является его способность эффективно контролировать АД и ЧСС, не вызывая брадикардии. На фоне терапии β -адреноблокаторами у всех больных АГ независимо от назначенного препарата (липофильный метопролол или гидрофильный атенолол) отмечена нормализация АД. Эпизоды брадикардии при лечении атенололом выявлены у 14,4 % больных, а при терапии метопрололом — у 22,2 %. У больных АГ с патологией печени выявлены выраженные нарушения фармакокинетических параметров метопролола, подвещающегося печеночному метаболизму.

Выводы

1. У больных АГ, как с нормальной, так и с нарушенной функцией печени, после приема лизиноприла в разовой дозе 10 мг не отмечено различий в фармакокинетических параметрах, что выражается в достижении целевого уровня АД у 53,3 % больных в обеих группах.

2. Нарушенная функция печени у больных АГ на фоне ЦП приводит к изменению фармакокинетических параметров эналаприла в разовой дозе 10 мг (снижение C_{max} до $38,8 \pm 9,3$ нг/мл, увеличение T_{max} до $5,5 \pm 0,38$ ч), что выражается в достижении целевого уровня АД только у 23,3 % больных против 46,7 % в контрольной группе.

3. У больных АГ, как при нормальной, так и при нарушенной функции печени, фармакокинетические и фармакодинамические параметры гидрофильного атенолола в разовой дозе 50 мг эквивалентны.

4. Нарушенная функция печени у больных АГ на фоне ЦП является причиной изменений фармакокинетических параметров липофильного метопролола в разовой дозе 50 мг (увеличение C_{max} до $18,98 \pm 4,94$ нг/мл и T_{max} до $5,42 \pm 0,74$ ч), что клинически проявляется развитием брадикардии у 30 % больных против 13,3 % в контрольной группе.

Литература

- Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА 2): два года наблюдения. Что в итоге? // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4, № 6, ч. 1. — С. 4–14.
- Гогин Е.Е. Учение о гипертонии в трудах отечественных клиницистов // Врач. — 2005. — № 8. — С. 3–9.
- Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия и здоровье населения России // Артериальная гипертензия и мозговой инсульт. — 2002. — С. 2.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения // Рос. кардиол. журн. — 2000. — № 4. — С. 7–11.
- Сторожаков Г.И. Ингибиторы АПФ: место в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium medicum. Экстра-выпуск. — 2002. — № 3. — С. 4.
- Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Генез полиморбидности // Клинич. геронтология. — 2001. — Т. 7, № 1–2. — С. 3–5.
- Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. — М.: Анахарсис, 2003. — 206 с.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. — М.: Анахарсис, 2003. — 63 с.
- Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милукова О.М. Артериальная гипертония у пожилых. — М.: Издательство МАИ, 2002. — 260 с.

10. Комиссаренко И.А. Особенности лечения кардиоваскулярной патологии у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Эксперимент. клинич. гастроэнтерология / Тезисы статей, поданных к 4-му съезду НОГР. — 2004. — № 1. — С. 123.

11. Комиссаренко И.А. Применение Бета-адреноблокаторов у пожилых больных с артериальной гипертонией на фоне желудочно-кишечных расстройств // Эксперимент. клинич. гастроэнтерология. — 2002. — № 4. — С. 18–20.

12. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Введение в клиническую фармакологию. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — С. 95.

13. Белоусов Ю.Б., Ханина Н.Ю. Подходы к выбору дозы лекарственных препаратов у пациентов с циррозом печени // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 76–84.

14. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А. Особенности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных с клинически значимым поражением печени // Сердце. — 2002. — Т. 4, № 6. — С. 300–303.

15. Чазова И.И. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // Consilium medicum. Прил. Артериальная гипертензия. Вып. № 2. — 2001. — Т. 3, № 13. — С. 22–26.

16. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 88–98.

17. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Гипотензивная эффективность и переносимость лизиноприла у больных метаболическим синдромом // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 11. — С. 503–505.