

Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике.

Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС?

В.А. Бобров, И.В. Давыдова, О.И. Медведенко

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Резюме. В статье обсуждаются актуальные вопросы терапии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с хроническими заболеваниями суставов, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в частности — механизмы НПВС-индуцированного снижения антигипертензивного эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Представлены результаты сравнительного изучения антигипертензивного эффекта иАПФ лизиноприла (препарата ВИТОПРИЛ) и эналаприла у 60 пациентов с АГ 1–2-й степени и сопутствующими остеоартрозом и остеохондрозом. На основании полученных в настоящем исследовании данных о значительно меньшем влиянии НПВС на антигипертензивный эффект лизиноприла обосновывается рациональность применения ВИТОПРИЛА в качестве антигипертензивного препарата у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеоартроз, остеохондроз, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, эналаприл, лизиноприл, ВИТОПРИЛ.

Введение

Высокое артериальное давление (АД) является фактором риска многих патологических состояний и заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как атеросклероз, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания и почечная недостаточность. Чем выше АД, тем больше риск развития мозгового инсульта и ИБС. У лиц с высоким АД в 3–4 раза выше риск возникновения ИБС и в 7 раз выше — инсульта в сравнении с таковыми с нормальным АД (Бобров В.О. та співавт., 2000; Маколкин В.И., 2002).

Доказано, что своевременная коррекция даже незначительно повышенного АД позволяет снизить заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения. Профилактика и лечение артериальной гипертензии (АГ) снижают смертность от инсульта на 60%, от ИБС — на 50% (Свищенко Е.П., Коваленко В.Н., 2001; Marcia G. et al., 2008).

Прогресс в медицине, старение населения развитых стран привели к лавинообразному возрастанию количества лекарственных препаратов, назначаемых больным. Обратной стороной медали становится увеличение количества случаев нежелательных взаимодействий лекарств. Именно поэтому тема лекарственных взаимодействий в последнее время так активно обсуждается.

Сочетанное применение лекарственных средств нескольких клинико-фармакологических групп выявляют в практике врачей-интернистов ежедневно. Полипрагмазия (назначение более четырех препаратов одновременно) делает не-

предсказуемым результат фармакодинамического и фармакокинетического лекарственного взаимодействия (Белюсов Ю.Б., Леонова М.В., 2002). Полипрагмазию отмечают у 56% пациентов в возрасте моложе 65 лет и у 73% — старше 65. Прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов, применение пяти — повышает их частоту до 50%. При приеме десяти средств риск лекарственных взаимодействий достигает 100%.

По данным международной статистики частота поражений суставов и позвоночника сопоставима по частоте с АГ и ИБС (Alimento M. et al., 1997). Важным фактором является то, что хроническими заболеваниями суставов страдают пациенты старшей возрастной группы, имеющие, как правило, различные сопутствующие заболевания, в частности сердечно-сосудистой системы. Количество пациентов, имеющих такую сочетанную патологию, с каждым годом увеличивается. Так, в России с 1995 по 2005 г. число таких больных возросло более чем на 40% (Хуцишвили М.Ш., Батурин В.А., 2008). Более 30 млн людей в мире ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), причем 40% этих пациентов в возрасте старше 60 лет (Савенков М.П. и соавт., 2002). Крайне важно учитывать также возможность взаимодействия НПВС с такими лекарственными средствами, как диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы β -адренорецепторов и сердечные гликозиды (Метелица В.И., 2002; Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., 2005). Высокий уровень заболеваемости АГ и широкая распространенность применения

у пациентов, наряду с антигипертензивными препаратами, НПВС приводит к возрастанию риска развития НПВС-гипертензии, что снижает эффективность терапии АГ, увеличивает стоимость лечения. Так, при проведении метаанализа действия НПВС выявлено, что в среднем АД повышается на 5 мм рт. ст. (Pope J.E. et al., 1993; Johnson A.G. et al., 1994).

Безрецептурный отпуск НПВС в аптечной сети приводит к самолечению населения, выбору пациентами препаратов не с лучшим профилем безопасности и, как следствие — к повышению риска развития нежелательных лекарственных реакций. Среди населения, приобретающего НПВС в порядке самолечения, риск развития осложнений терапии оказался в 1,3 раза выше, чем при покупке препаратов по назначению врача (21,3 и 16,2% соответственно). Среди опрошенных посетителей аптек 21% отмечали усиление отеков и у 11% — подъемы АД на фоне приема антигипертензивных препаратов (Чернов Ю.Н. и соавт., 1999; Хуцишвили М.Ш., 2006).

В амбулаторной практике основными потребителями НПВС являются женщины в возрасте старше 65 лет; 67% амбулаторных пациентов, получающих НПВС, страдают также АГ и сердечной недостаточностью. Эти больные принимают иАПФ, блокаторы β -адренорецепторов и диуретики, в результате чего у 46% из них отмечается усиление отеков и ослабление контроля АГ (Hernández D. et al., 2000; Хуцишвили М.Ш., Батурин В.А., 2008).

В настоящее время возникла проблема, которая связана с лекарственными взаимодействиями НПВС и антигипертензивных лекарственных средств, в частно-

сти иАПФ, блокаторов β -адренорецепторов и диуретиков. НПВС в этом случае снижают эффективность лечения АГ и повышают риск развития осложнений гипертонической болезни у пациентов. С учетом распространенности среди населения АГ и масштабов потребления НПВС решение данной проблемы даст возможность более полноценно проводить лечение пациентов с гипертонической болезнью.

Механизмы повышения АД при приеме НПВС связаны с блокадой синтеза простагландинов (E_2) и простаглицина, что приводит к сужению сосудов. Сужение сосудов приводит также и к ухудшению почечного кровотока, развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате происходят нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке крови, повышение АД (Leor J. et al., 1999; Бродская С.А. и соавт., 2003).

Кроме того, НПВС обладают и нефротоксичностью — они могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит («анальгетическая нефропатия»), при этом включаются «почечные» механизмы повышения АД (Арутюнов Г.П., Розанов А.В., 2000).

Еще одна проблема может возникнуть при длительном применении НПВС, поскольку практически любой НПВС может явиться причиной поражения печени. Так, диклофенак может вызывать смешанный цитолитически-холестатический гепатит в течение первых 3 мес лечения, в связи с чем рекомендуют исследование печеночных ферментов по истечении 2–3 мес после начала терапии. Ацетилсалициловая кислота (АСК) при применении в достаточных высоких дозах может вызывать умеренный цитолитический или формирование микро-везикулярного стеатоза (Ощепкова Е.В., 2007; Компаниец О.Г., 2009).

Взаимодействие НПВС с другими лекарствами

Все НПВС имеют высокую степень родства к белкам плазмы крови, в основном к альбумину. Являясь органическими кислотами, НПВС способны вытеснять из связи с белком другие препараты и занимать их место. Вытеснение же НПВС из связи с белками приводит к повышению концентрации его фармакологически активной свободной фракции и, соответственно — повышению токсических эффектов, а также нарушает фармакокинетику самого препарата. При выборе лекарственного средства у пациентов с АГ и сопутствующими артрозами и другими дегенеративно-воспалительными заболеваниями в период обострения следует учесть этот факт и отдавать предпочтение препаратам, которые имеют низкую связь с белками плазмы крови, оставляя это «вакантное место» для НПВС (de Groote P. et al., 2000; Метелица В.И., 2002; Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов, 2008).

Выбор антигипертензивного препарата у пациентов с хроническими заболеваниями суставов

Одним из путей решения проблемы лекарственного взаимодействия НПВС и антигипертензивных лекарственных средств, в частности иАПФ, является индивидуализация подходов к терапии с выбором препаратов, исходя из конкретной клинической ситуации, учитывая сопутствующую и ассоциированную патологию. В клинической практике врач, выбирающий препарат для лечения АГ, должен принимать во внимание не только прием НПВС пациентом, уровень АД, но и возможное поражение печени, ожирение, сопутствующие ИБС, сердечную недостаточность (Галанова А.С. и соавт., 2007; Кисляк О.А., 2007).

В настоящее время накоплено немало противоречивых сведений о негативном влиянии АСК, индометацина и других НПВС на антигипертензивное действие иАПФ, уменьшение их положительного влияния на гемодинамику и ухудшение прогноза заболевания и жизни. Считается, что основной причиной этих нежелательных эффектов является индуцированное НПВС угнетение синтеза простагландинов путем необратимой (при применении АСК) инактивации циклооксигеназы. Роль других негативных механизмов взаимодействия иАПФ и НПВС до настоящего времени остается неизвестной. Так, предполагают, что НПВС и пролекарственные формы иАПФ, в частности эналаприл, могут конкурировать в процессе печеночного метаболизма (оба препарата проходят стадию гидролиза под действием неспецифических эстераз, активность которых не зависит от возраста, пола и не может быть повышена приемом повторных доз препарата) (Гиляровский С.Р., Орлов В.А., 1997).

Существует информация о возможном отрицательном взаимодействии эналаприла с АСК и НПВС. Так, анализ результатов исследования SOLVD показал снижение кардиопротекторного эффекта эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне дополнительного приема АСК (The SOLVD Investigators, 1992; Лазебник Л.Б., Постникова С.Л., 2000; de Groote P. et al., 2000). Вместе с тем, эта информация не нашла своего подтверждения в других исследованиях (Nawarskas J.J., Spinler S.A., 1998). Данные о возможности снижения НПВС антигипертензивного эффекта эналаприла остаются противоречивыми.

Ряд преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами, в частности иАПФ, имеет лизиноприл, что делает его препаратом выбора у пациентов с хроническими заболеваниями суставов. При решении вопроса о целесообразности назначения лизиноприла у лиц с хроническими заболеваниями суставов необходимо учитывать не только выраженный антигипертензивный эффект препарата, но и целый ряд дополнительных преимуществ, связанных с тем, что лизиноприл является активной лекарственной формой, не под- лежит печеночному метаболизму, имеет

меньший риск взаимодействия с НПВС и не накапливается в жировой ткани (Balazsi I., Takacs J., 1999). Эти преимущества важны для лиц с избыточной массой тела (TROPHY; Reisin E. et al., 1997), а также больных с патологией печени. Лизиноприл минимально связывается с белками плазмы крови, поэтому он не меняет фармакокинетику других препаратов, что делает его предпочтительным иАПФ для комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками, НПВС и др. В связи с тем, что продолжительность действия лизиноприла превышает 24 ч, препарат эффективно контролирует АД в утренний период — на следующий день после его приема (Mancía G. et al., 1997). Наличие метаболической инертности и выраженных органопротекторных свойств позволяет применять лизиноприл у больных с сопутствующим метаболическим синдромом (ALLHAT), сахарным диабетом (EUCLID), ИБС и сердечной недостаточностью (The EUCLID Study Group, 1997; Brilla C.G. et al., 2000; ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002). Особо следует отметить отсутствие необходимости первичной метаболической активации препарата в печени. По этому критерию (за исключением короткодействующего каптоприла) лизиноприл находится вне конкуренции с другими иАПФ, являющимися пролекарствами и требующими печеночной активации. «Независимость» лизиноприла от печеночного метаболизма значительно расширяет возможности его комбинированного применения с другими кардиоваскулярными препаратами, большинство из которых активируются или разрушаются в печени.

Кроме того, лизиноприл является единственным иАПФ, показанным с первых суток острого инфаркта миокарда. Применение препарата с первого дня инфаркта улучшает прогноз и выживаемость на 11% (Latini R. et al.; GISSI-3 Investigators, 2000).

Существующая дискуссия об использовании в программе лечения АГ оригинальных препаратов или генериков (generic — родовой, сходный) в настоящее время постулирует: мы должны назначать эффективный, безопасный и качественный препарат, и неважно — генерический он или оригинальный. В США до 70% лекарственных средств, используемых в клинической практике, являются хорошими, качественными генерическими препаратами.

На сегодняшний день у практического врача имеется широкий выбор иАПФ, различающихся по химической структуре и фармакологическим свойствам. Особенности взаимодействия этих препаратов с НПВС остаются малоизученными, специальных исследований в этой области не проводилось, а ретроспективный анализ результатов ранее проведенных многоцентровых исследований ставит больше вопросов, чем ответов по этой несомненно важной проблеме.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение антигипертензивного эффекта лизиноприла (ВИТОПРИЛ компа-

нии «STADA», Германия) — активного препарата, не требующего метаболической активации, и эналаприла — пролекарственной формы препарата, требующего первичной биотрансформации в печени, у больных с АГ 1–2-й степени, страдающих от хронической боли, обусловленной остеоартрозом (остеоартритом), и вынужденных принимать НПВС.

Объект и методы исследования

Согласно протоколу все пациенты были разделены на две группы по 30 человек в каждой. Больные 1-й (основной) группы принимали лизиноприл (ВИТОПРИЛ), 2-й — эналаприл. В тех случаях, когда с помощью монотерапии не достигались целевые уровни снижения АД, у больных применяли комбинированную терапию с другими антигипертензивными средствами (диуретик, антагонист кальция). Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Обследованные больные недостаточно эффективно лечились по поводу АГ на амбулаторном этапе и перед началом исследования имели исходный уровень АД при ручном измерении >150/90 мм рт. ст. Антигипертензивные препараты назначали в стационарных условиях и в последующем применяли амбулаторно. Контроль лечения осуществляли с помощью ручного измерения АД, а также суточного мониторирования АД (СМАД) до и после лечения.

Сопутствующая патология у всех исследуемых была представлена артрозами и другими дегенеративно-воспалительными заболеваниями в период обострения, а в ряде случаев — остеохондрозом с корешковым синдромом (в 1-й группе диагноз остеоартроза был установлен у 14 пациентов, остеохондроза — у 16. Во 2-й — у 13 и 17 пациентов соответственно). По поводу болевого синдрома все пациенты принимали НПВС: диклофенак или мелоксикам.

Всем больным в начале и в конце исследования проводили: офисное измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД с определением частоты сердечных сокращений (ЧСС), СМАД, биохимическое исследование крови, эхокардиографию. Измерения АД проводили ртутным сфигмоманометром утром между 08.00 и 10.00 перед приемом следующей дозы препаратов. Регистрацию САД и ДАД в положении сидя проводили на одной и той же руке три раза и вычисляли среднее значение. ЧСС определяли после второго измерения. Эти параметры определяли не только в начале исследования, но и на 2-м и 3-м визите через 4 и 12 нед лечения соответственно.

СМАД проводили на портативном аппарате АВРМ-04 («Medithesch», Венгрия). При этом изучали следующие показатели: среднесуточное (сСАД), дневное (дСАД),

ночное (нСАД) САД, среднесуточное (сДАД), дневное (дДАД), ночное (нДАД) ДАД, среднесуточное (сПАД), дневное (дПАД), ночное (нПАД) пульсовое АД (ПАД) и ЧСС. При компьютерном анализе СМАД для САД и ДАД рассчитывали временной индекс (врем. инд.), который характеризует временную нагрузку давлением на протяжении суток и определяется как процент измерений АД, которое превышает 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. — ночью. Также вычисляли индекс вариабельности (инд. вар.) как стандартное отклонение величины АД. Кроме того, с помощью программного обеспечения определяли суточный индекс (СИ) — процент снижения ночного АД в сравнении с дневным. Мониторирование проводили в следующем режиме: в дневное время — каждые 15 мин, ночью (с 22.00 до 06.00 часов) — каждые 30 мин. Больные вели обычный образ жизни, выполняли бытовые физические и психоэмоциональные нагрузки.

Биохимические анализы включали определение уровня креатинина, глюкозы, калия, натрия, триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови. Длительность наблюдения составила 3 мес.

Статистическую обработку результатов проводили после создания баз данных в системах Microsoft Excel с помощью программы SPSS 13.0. Достоверность различия между показателями в начале исследования и на фоне лечения определяли методом парного двухвыборочного t-теста для средних. Количественные признаки описывали в виде $M \pm m$, достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента, достоверным считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Характеристика пациентов

Сформированные группы обследованных достоверно не отличались по основным клинико-демографическим показателям (см. табл. 1). Средний возраст пациентов 1-й группы составлял $56,2 \pm 6,12$ года, 2-й — $55,9 \pm 4,87$ года. Большую часть обследованных в обеих группах (73,3%) составляли пациенты в возрасте 51 год–60 лет (76,7% — в 1-й группе, 70% — во 2-й). Большинство включенных в исследование составили женщины (70% — в 1-й группе, 73,3% — во 2-й).

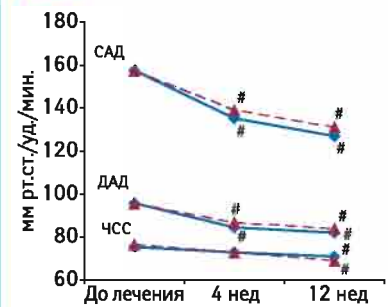
Для стартовой терапии в 1-й группе был назначен ВИТОПРИЛ в дозе 10 мг/сут, а через 4 нед — проведена коррекция дозы (до 20 мг при необходимости). Во 2-й группе больным назначали эналаприл в дозе 5–10 мг 2 раза в сутки как стартовая с последующим повышением до необходимой (40 мг). Если уровень АД не достигал целевого, к проводимой терапии пациентам

добавляли второй препарат (антагонист кальция — амлодипин или диуретик — гидрохлоротиазид).

Антигипертензивная эффективность по данным офисного измерения АД

Динамика АД и ЧСС на этапах лечения представлена на рис. 1. Уже через 4 нед наблюдали достоверное снижение САД/ДАД в 1-й группе со $157,8 \pm 0,9/96,1 \pm 0,8$ до $135,3 \pm 1,0/84,9 \pm 0,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обоих показателей), во 2-й — со $157,3 \pm 0,8/95,9 \pm 0,6$ до $139,4 \pm 0,9/87,0 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Целевое офисное АД (<140/90 мм рт. ст.) на данном этапе лечения (4 нед) было достигнуто у 16 (53,3%) пациентов 1-й и 11 (36,7%) — 2-й группы.

Рис. 1



Динамика САД, ДАД и ЧСС на этапах лечения в обследуемых группах: непрерывной линией указано 1-ю группу, пунктиром — 2-ю; *достоверность различий в группе на данном этапе лечения в сравнении с началом терапии

На этапе 12 нед лечения в 1-й группе 9 из 9 (100%) пациентов с АГ 1-й степени и 2 из 21 (9,52%) пациента с АГ 2-й степени продолжали принимать ВИТОПРИЛ в дозе 10 мг. Во 2-й группе только 7 из 9 (77,8%) пациентов с АГ 1-й степени было достаточно монотерапии эналаприлом для достижения необходимого уровня АД. Суточную дозу ВИТОПРИЛА 20 мг из 1-й группы принимали 6 (28,6%) пациентов с АГ 2-й степени. В то же время во 2-й группе у 2 (22,2%) пациентов с АГ 1-й степени и у 4 из 21 (19,0%) пациента с АГ 2-й степени потребовалось повышать дозу эналаприла в 2 раза. На комбинированной терапии (ВИТОПРИЛ или эналаприл + блокатор кальциевых каналов (амлодипин) или диуретик (гидрохлоротиазид) в 1-й группе было 13 (61,9%), а во 2-й — 17 (80,95%) пациентов.

При этом у пациентов 1-й группы наблюдалось еще более достоверное снижение как САД, так и ДАД — до $127,1 \pm 0,6$ и $82,4 \pm 1,5$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Во 2-й группе для дальнейшего снижения САД и ДАД (до $131,4 \pm 0,5$ и $84,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. соответственно) большему количеству больных потребовалось применение комбинированной терапии. В конце исследования целевое офисное АД достигли 26 (86,7%) больных группы ВИТОПРИЛА и 22 (73,3%) — эналаприла.

Назначение ВИТОПРИЛА (в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином) пациентам с мягкой и умеренной АГ на протяжении 3 мес приводило к достоверному снижению

Группа	Пол		Возраст (лет)		
	Женщины	Мужчины	45–50	51–60	61–70
Основная (n=30)	21 (70)	9 (30)	4 (13,3)	23 (76,7)	3 (10)
Контрольная (n=30)	22 (73,3)	8 (26,7)	5 (16,7)	21 (70)	4 (13,3)
Всего (n=60)	43 (71,7)	17 (28,3)	9 (15)	44 (73,3)	7 (11,7)

САД и ДАТ. Целевой уровень АД был достигнут у 86,7% пациентов: у 100% пациентов с мягкой АГ и у 80,9% — с умеренной АГ.

Применение эналаприла (в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином) у пациентов с мягкой и умеренной АГ на протяжении 3 мес приводило к достоверному снижению САД и ДАТ. Однако целевой уровень АД был достигнут только у 73,3% пациентов: у 77,8% — с мягкой АГ и у 71,4% — с умеренной АГ. Кроме того, необходимо отметить, что для достижения целевого офисного АД 80,95% пациентам 2-й группы требовалось применение комбинированной терапии. В 1-й группе добавление амлодипина или гидрохлоротиазида к лечению ВИТОПРИЛОМ потребовалось в меньшем количестве случаев — в 61,9%.

Средние величины как САД, так и ДАД, достоверно уменьшились на фоне терапии обоими препаратами, что, по нашему мнению, может свидетельствовать об их высокой эффективности. Однако, согласно протоколу, высокоэффективным считается снижение АД до 140/90 мм рт. ст. при суточной дозе 10 мг. В данном же случае для нормализации АД у 19 пациентов 1-й группы и у 23 пациентов 2-й была необходима суточная доза 20 мг. Последнее мы объясняли более высоким исходным уровнем АД у пациентов и, особенно, наличием сопутствующей патологии в виде артрозов и других дегенеративно-воспалительных заболеваний в период обострения, а в ряде случаев — остеохондрозом с корешковым синдромом.

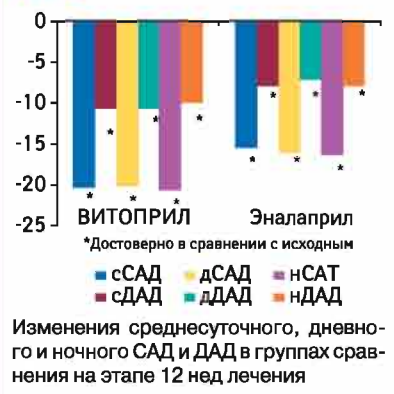
Антигипертензивная эффективность по данным СМАД

Динамика показателей СМАД представлена в табл. 2. В начале исследования по показателям группы достоверно не отличались. Под воздействием терапии в обеих группах достоверно снизилось среднесуточное, дневное и ночное САД, ДАД, ПАД, причем снижение в 1-й группе было несколько больше, чем во 2-й (рис. 2). Так, на фоне лечения ВИТОПРИЛОМ наблюдалось достоверное снижение средне-

суточного, дневного, ночного САД и ДАД соответственно на 20,4/10,7, 20,2/10,7 и 20,7/10,0 мм рт. ст. Целевое среднесуточное АД (<120/80 мм рт. ст.) было достигнуто у 19 (63,3%) пациентов.

Терапия эналаприлом привела к снижению среднесуточного, дневного, ночного САД и ДАД соответственно на 15,5/7,9, 16,1/7,2 и 16,3/7,9 мм рт. ст. Целевое среднесуточное АД (< 120/80 мм рт. ст.) было достигнуто у 15 (50%) пациентов (см. рис. 2).

Рис. 2



Такие дополнительные показатели, как индекс нагрузки временем для САД и ДАД, также свидетельствующие об эффективности терапии, достоверно снизились в обеих группах.

Частота сердечно-сосудистых осложнений повышается по мере увеличения вариабельности как ночного, так и дневного АД (как САД, так и ДАД). В начале исследования пациенты обеих групп характеризовались повышенной по сравнению с нормой вариабельностью дневного САД и ДАД и ночного ДАД (см. табл. 2). Под влиянием терапии в обеих группах достоверно уменьшилась вариабельность дневных показателей, в то же время вариабельность ночного ДАД достоверно уменьшилась только в 1-й группе. Высокая антигипертензивная эффективность ВИТОПРИЛА подтверждалась достоверным

уменьшением вариабельности дневного и ночного САД и индексов нагрузки временем. Больше половины пациентов обеих групп имели нарушенный суточный профиль САД по типу «нон-диппер» (СИ<10%) — 17 (56,7%) и 16 (53,3%) соответственно в 1-й и 2-й группах (разница между группами недостоверна, $p=nd$). Через 12 нед лечения наблюдалось уменьшение количества пациентов с недостаточным снижением САД в ночное время до 5 (16,7%) и 8 (26,7%) соответственно в 1-й и 2-й группах ($p<0,001$ и $p<0,01$). Среднее значение показателя СИ для САД достоверно ($p<0,001$) увеличилось в обеих группах. Средняя величина СИ для ДАД в начале исследования была большей на 10% в обеих группах. Под воздействием лечения она достоверно увеличилась и в 1-й, и во 2-й группах.

Целевое дневное АД по данным СМАД было достигнуто у 22 (73,3%) пациентов 1-й и у 19 (63,3%) — 2-й группы ($p=nd$). Целевое среднесуточное АД под воздействием терапии достигалось у 19 (63,3%) пациентов 1-й и у 15 (50%) — 2-й группы ($p=nd$).

Результаты проведенного исследования показали, что по данным СМАД у участников ВИТОПРИЛ через 4 нед лечения достоверно снижал уровень как САД, так и ДАД, гипертонического и временного индексов. По своей выраженности антигипертензивная реакция была сопоставима с таковой при применении эналаприла. Вместе с тем, частота достижения целевого уровня АД при лечении ВИТОПРИЛОМ была выше, чем при применении эналаприла.

Полученные нами данные согласуются с результатами других аналогичных краткосрочных исследований эффективности лизиноприла и эналаприла при их сочетанном применении с НПВС (Ощепкова Е.В., 2007).

Дизайн настоящего исследования позволил не только еще раз подтвердить высокую антигипертензивную активность лизиноприла и эналаприла, но и выявить особенности их взаимодействия с НПВС. НПВС-индуцированное снижение антигипертензивного эффекта оказалось значительно более выраженным при применении эналаприла, чем в случае лизиноприла. Выявленные различия не могут быть объяснены угнетением НПВС синтеза вазоактивных простагландинов, поскольку сравнивавшиеся варианты лечения по этому механизму взаимодействия препаратов были сопоставимы. Можно предположить, что в основе отрицательного взаимодействия иАПФ и НПВС лежат другие, в частности метаболические, механизмы, связанные с биотрансформацией эналаприла и АСК. Известно, что в печени под действием эстераз происходит гидролитическая активация эналаприла и инактивация АСК (Nguyen K.N. et al., 1997; Гуревич М.А., 2005). Снижение терапевтической активности эналаприла может явиться результатом замедления метаболической активации препарата за счет конкурентного расходования гидролитических эстераз печени на инактивацию АСК. Предположе-

Таблица 2

Динамика показателей СМАД в обследованных группах

Показатель	В начале исследования		На этапе лечения 12 нед	
	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
сСАД, мм рт. ст.	141,9±1,3	139,8±1,6	121,5±1,4*	124,3±1,5*
сДАД, мм рт. ст.	82,7±0,9	81,9±1,2	72,0±0,9*	74,0±1,2*
сПАД, мм рт. ст.	59,8±1,0	58,0±1,4	50,3±0,8*	50,1±0,9*
сЧСС, уд. за мин.	71,5±0,9	72,4±1,4	69,9±0,8	68,4±1,2*
дСАД, мм рт. ст.	145,9±1,3	144,6±1,3	125,7±0,9*	128,5±1,6*
дДАД, мм рт. ст.	85,3±0,7	84,9±1,2	74,6±0,67*	77,7±1,3*
дПАД, мм рт. ст.	59,6±1,0	58,3±1,4	51,3±0,8	53,5±1,4*
нСАД, мм рт. ст.	134,9±1,4	129,8±1,9*	114,2±1,1*	113,5±1,6*
нДАД, мм рт. ст.	75,0±0,9	73,0±1,2	65,0±0,7*	65,1±1,1*
нПАД, мм рт. ст.	60,5±1,2	57,9±1,6	49,6±0,9	49,4±1,1
СИ САД, %	8,3±0,5	8,9±0,9	13,2±0,5*	13,8±1,1*
СИ ДАД, %	12,6±0,5	13,2±1,2	15,3±0,3*	14,4±0,7
Инд. вар. дСАД, мм рт. ст.	15,7±0,5	15,9±0,5	13,6±0,4*	13,9±0,3*
Инд. вар. дДАД, мм рт. ст.	11,7±0,2	12,1±0,3	10,4±0,3*	10,9±0,4*
Инд. вар. дПАД, мм рт. ст.	11,1±0,4	11,2±0,4	10,4±0,2*	10,8±0,3*
Инд. вар. нСАД, мм рт. ст.	14,1±0,5	13,9±0,6	13,3±0,8	12,6±0,5
Инд. вар. нДАД, мм рт. ст.	10,4±0,3	10,3±0,5	9,3±0,2*	9,7±0,3
Инд. вар. нПАД, мм рт. ст.	8,4±0,2	8,4±0,3	8,1±0,6	8,1±0,3
Врем. инд. САД, %	63,5±2,2	56,7±2,8	24,8±1,7*	26,5±2,7*
Врем. инд. ДАД, %	36,9±2,2	30,3±2,7	11,5±1,3*	16,1±2,3*

.. Достоверность различия в группах на этапах лечения $p<0,001$, $p<0,002$ и $p<0,02$ соответственно;

*. Достоверность различия между группами на соответствующем этапе лечения $p<0,03$.

ние о близости процессов метаболической трансформации НПВС и эналаприла подтверждается (Кобалава Ж.Д., 2005) сведениями о близком по времени достижения максимальной концентрации в крови (3–4 ч) метаболитов этих лекарственных форм (эналаприлата и салицилата).

Таким образом, есть основания предполагать, что пролекарственные формы иАПФ (в частности эналаприл) и НПВС могут находиться в конкурентных взаимоотношениях в процессе печеночного метаболизма. Это позволяет объяснить полученные в настоящем исследовании данные о значительно меньшем влиянии НПВС на антигипертензивный эффект лизиноприла. Известно, что лизиноприл является активным лекарственным средством и ему не требуется конкурентной с НПВС метаболической активации в печени (Иванов С.Н. и соавт., 2009).

Таким образом, в случае необходимости комбинированного применения иАПФ с НПВС следует отдать предпочтение лизиноприлу (в частности ВИТОПРИЛУ) в связи с более низким риском отрицательного взаимодействия препаратов.

Выводы

1. Терапия препаратом ВИТОПРИЛ характеризовалась более высокой антигипертензивной эффективностью, чем эналаприл, у больных с АГ, длительно принимающих НПВС, что подтверждалось данными офисного измерения АД: САД и ДАД снижалось соответственно на 20,4 и 10,7 мм рт. ст., а целевое АД (≤ 140 и 90 мм рт. ст.) было достигнуто у 86,7% пациентов, в то время как терапия эналаприлом была менее эффективна — соответствующие показатели составляли 15,5 и 7,9 мм рт. ст. у 73,3% пациентов.

2. Терапия препаратом ВИТОПРИЛ способствовала достоверному снижению среднесуточного, дневного и ночного АД в большей степени, чем терапия эналаприлом. Кроме того, в большем проценте случаев происходило уменьшение вариабельности АД и нормализация суточного профиля АД.

3. Через 12 нед лечения наблюдалось уменьшение количества пациентов с недостаточным снижением САД в ночное время до 5 (16,7%) и 8 (26,7%) соответственно в 1-й и 2-й группах ($p < 0,001$ и $p < 0,01$).

4. Под воздействием ВИТОПРИЛА целевое дневное и среднесуточное АД по данным СМАД было достигнуто у большего количества пациентов (73,3 и 63,3%) по сравнению с пациентами 2-й группы (63,3 и 50,0%), принимающими эналаприл.

5. Терапия ВИТОПРИЛОМ является более эффективной по сравнению с эналаприлом в лечении больных с АГ 1–2-й степени, страдающих от хронической боли, обусловленной остеоартрозом (остеоартритом), и вынужденных принимать НПВС.

Литература

Арутюнов Г.П., Розанов А.В. (2000) Некоторые аспекты совместного применения ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ у больных в постинфарктном периоде. Клиническая терапия, 9(4): 16–18.

Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. (2002) Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Бионика, Москва, 357 с.

Бобров В.О., Жаринов О.И., Давидова И.В. (2000) Артеріальна гіпертензія в осіб літнього віку: особливості діагностики, диференційоване лікування. Метод. рекомендації. Київ, 20 с.

Бродская С.А., Иванов С.Н., Савенков М.П., Судакова Н.И. (2003) Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Русский медицинский журнал (РМЖ), 11(19): 1056–1059.

Галанова А.С., Назирова Ю.Б., Шилова А.М. (2007) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике. Акцент на Лизигамму. Русский медицинский журнал (РМЖ), 15(20): 1460–1465.

Гиларовский С.Р., Орлов В.А. (1997) Терапевтическая тактика при возникновении побочных эффектов ингибиторов АПФ. Клиническая фармакология и фармакотерапия, 4: 74–83.

Гуревич М.А. (2005) Вопросы диагностики и лечения тяжелых и рефрактерных форм артериальной гипертензии. Трудный пациент, 3(7–8): 26–29.

Иванов С.Н., Окунева И.Н., Палкин М.Н. и др. (2009) Применение лизиноприла у больных с артериальной гипертензией и хронической obstructивной болезнью легких. Русский медицинский журнал (РМЖ), 17(2): 102–105.

Кисляк О.А. (2007) Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. Лечебное дело, 2: 2–7.

Кобалава Ж.Д. (2005) Клинические аспекты проблемы лекарственных взаимодействий в кардиологии. Практическая ангиология, 1: <http://www.health-ua.org/issues/angio/1.html>.

Компаниец О.Г. (2009) Рациональные и нерациональные комбинации лекарственных средств у пациентов при лечении сердечно-сосудистой и неврологической патологий. Труды I Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008. Практическая ангиология, 1/1: <http://angio.health-ua.com/article/220.html>.

Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. (2000) Некоторые особенности течения и терапии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Сердечная недостаточность, 2(3): <http://www.consilium-medicum.com/media/article/11049>.

Майчук Е.Ю., Воеводина И.В. (2005) Современные представления об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии. Русский медицинский журнал (РМЖ), 13(19): 1287–1291.

Маколкин В.И. (2002) Артериальная гипертензия — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Русский медицинский журнал (РМЖ), 10(19): 862–865.

Метелица В.И. (2002) Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Бином, Москва — Невский Диалект, Санкт-Петербург, 926 с.

Ощепкова Е.В. (2007) Возможности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (Диротон) в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией печени. Атмосфера. Кардиология, 3: 1–4.

Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (2008) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 7(6): <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?id=5491>.

Савенков М.П., Бродская С.А., Иванов С.Н. (2002) Антигипертензивный эффект иАПФ при взаимодействии с НПВС и аспирином. Качественная клиническая практика, 3: 89–92.

Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. (2001) Артериальная гипертензия. Практ. руководство. МОРИОН, Киев, 527 с.

Хуцишвили М.Ш. (2006) Фармакоэпидемиология НПВП при стационарном лечении больных. Биомедицина, 4: 53–55.

Хуцишвили М.Ш., Батулин В.А. (2008) Фармакоэпидемиологическое исследование потребления нестероидных противовоспалительных средств в стационаре до и после внедрения формулярной системы. Саратовский науч.-мед. журн., 4(1): 130–134.

Чернов Ю.Н., Батищева Г.А., Провоторов В.М., Чернов С.Ю. (1999) Ингибиторы АПФ: особенности клинического применения. В мире лекарств, 1(3): <http://medi.ru/doc/7290112.htm>.

Alimento M., Campodonico J., Santambrogio G. et al. (1997) The antagonistic effect of aspirin on the expression of prostaglandin participation in the antihypertensive activity of ACE inhibitors. *Cardiologia*, 42(6): 605–610.

ALLHAT Collaborators and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23): 2981–2997.

Balazsi I., Takacs J. (1999) The effect of lisinopril in hypertensive patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia Hungarica*, 7(2): 101–106.

Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. (2000) Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*, 102(12): 1388–1393.

de Groote P., Aumégeat V., Meurice T. et al. (2000) Aspirin, angiotensin converting enzyme inhibitors and cardiac insufficiency. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, 93(2): 167–171.

Hernández D., Laczalza J., Salido E. et al. (2000) Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int.*, 58(2): 889–897.

Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. (1994) Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 121(4): 289–300.

Latini R., Santoro E., Masson S. et al.; GISSI-3 Investigators (2000) Aspirin does not interact with ACE inhibitors when both are given early after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Trial. *Heart Dis.*, 2(3): 185–190.

Leor J., Reicher-Reiss H., Goldbourt U. et al. (1999) Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a cohort study of 11,575 patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 33(7): 1920–1925.

Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. (2008) Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества кардиологов (ESC). Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 4(1): 92–120.

Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. (1997) Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*, 95(6): 1464–1470.

Nawarskas J.J., Spinler S.A. (1998) Does aspirin interfere with the therapeutic efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or congestive heart failure? *Pharmacotherapy*, 18(5): 1041–1052.

Nguyen K.N., Aursnes I., Kjekshus J. (1997) Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am. J. Cardiol.*, 79(2): 115–119.

Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. (1993) A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch. Intern. Med.*, 153(4): 477–484.

Reisin E., Weir M.R., Falkner B., Hutchinson H.G., Anzalone D.A., Tuck M.L. (1997) Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension*, 30(1 Pt 1): 140–145.

The EUCLID Study Group (1997) Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, 349(9068): 1787–1792.

The SOLVD Investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.*, 327(10): 685–691.

Актуальні питання взаємодії лікарських засобів у клінічній практиці.

Як вибрати оптимальний інгібітор АПФ для хворого, який приймає НПЗЗ?

В.О. Бобров, І.В. Давидова, О.І. Медведенко

Резюме. У статті обговорюються актуальні питання терапії артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів із хронічними захворюваннями суглобів, які тривало приймають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), зокрема — механізми НПЗЗ-індукованого зниження антигіпертензивного ефекту інгібіторів ангіотен-

зинперетворювального ферменту (іАПФ). Наведено результати порівняльного вивчення антигіпертензивного ефекту іАПФ лізиноприлу (препарату ВІТОПРИЛ) та еналаприлу у 60 пацієнтів із АГ 1–2-го ступеня і супутніми остеоартрозом й остеохондрозом. На підставі отриманих у цьому дослідженні даних про значно менший вплив НПЗЗ на антигіпертензивний ефект лізиноприлу обґрунтовується раціональність застосування ВІТОПРИЛУ в ролі антигіпертензивного препарату у цієї категорії хворих.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, остеоартроз, остеохондроз, нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, еналаприл, лізиноприл, ВІТОПРИЛ.

Urgent questions of drug interactions in clinical practice.

How to choose optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor for the patient treated with NSAID?

V.A. Bobrov, I.V. Davidova, O.I. Medvedenko

Summary. Article represents the discussion of urgent questions on the antihyper-

tensive therapy in patients with chronic diseases of joints, treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) over a long period of time, in particular — mechanisms of the NSAID-induced decrease of antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs). Results of the comparative study of antihypertensive effects of ACEIs lisinopril (preparation VITOPRIL) and enalapril in 60 patients with grade 1–2 hypertension and accompanying osteoarthritis and osteochondrosis are presented. Based on the obtained data on the substantially lesser influence of NSAIDs on the antihypertensive effect of lisinopril authors substantiates the rationality for the VITOPRIL application as an antihypertensive preparation in such category of patients.

Key words: arterial hypertension, osteoarthritis, osteochondrosis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, enalapril, lisinopril, VITOPRIL.

Адрес для переписки:

Бобров Владимир Алексеевич
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины,
кафедра кардиологии и функциональной
диагностики

Реферативна інформація

Створено Всеукраїнський реєстр донорів гемопоетичних стовбурових клітин

За матеріалами www.moz.gov.ua

У нашій державі вперше створено Всеукраїнський реєстр донорів гемопоетичних стовбурових клітин — базовий науково-методичний центр з питань організації пошуку потенційних донорів гемопоетичних стовбурових клітин (кісткового мозку), який співпрацює з Трансплантаційними центрами та координує діяльність центрів забору гемопоетичних стовбурових клітин та HLA-лабораторій.

У світі система реєстрів неспоріднених донорів гемопоетичних стовбурових клітин та кісткового мозку формувалася протягом 25 років. Так, відомості про донорів у країнах ЄС об'єднані у європейську систему інформації про донорів кісткового мозку (European Marrow Donor Information System — EMDIS), яка у свою чергу входить до складу Міжнародної асоціації донорів кісткового мозку (The World Marrow Donor Association — WMDA). EMDIS — міжнародна пошукова система донорів кісткового мозку, яка має у своїй базі даних майже 12 млн зареєстрованих донорів. Це дозволяє швидко обмінюватися інформацією для пошуку необхідного донора та знаходити потенційного донора кожному хворому, незалежно від країни, в якій він мешкає.

Важливість створення всеукраїнського реєстру донорів гемопоетичних стовбурових клітин полягає в тому, що існує відповідна етнічна гомогенність населення. Цей реєстр надасть можливість прогнозованого розвитку трансплантації, значно скоротить термін пошуку сумісного неспорідненого донора та сприятиме зниженню рівня смертності. Реєстр неспоріднених донорів гемопоетичних стовбурових клітин залучає доброволь-

ців, готових стати донорами кровотворних клітин для проведення операцій з трансплантації у тих пацієнтів, які не мають сумісного донора серед родичів. Донедавна таких людей називали «донорами кісткового мозку», однак нині медичні технології дозволяють отримувати кровотворні клітини як з кісткового мозку, так і з крові. Відтепер добровольців називають «донорами гемопоетичних стовбурових клітин» або «донорами кровотворних клітин».

Сьогодні ведеться робота у напрямку залучення до діяльності Всеукраїнського реєстру донорів гемопоетичних стовбурових клітин благодійних фондів, громадських організацій. Триває робота щодо нормативно-правового забезпечення процесу його функціонування. Особливого значення повинна набути інформаційна робота з популяризації донорства в Україні для поповнення банку даних Всеукраїнського реєстру донорів гемопоетичних стовбурових клітин.

«Novartis» ліцензує права на аліспоривир

По матеріалам www.debiopharm.com; www.novartis.com

9 лютого 2010 г. швейцарська компанія «Novartis International AG» объявила о получении эксклюзивных прав на разработку и коммерциализацию препарата алиспоривир, принадлежащего испанской биофармацевтической компании «Debiopharm Group». В настоящее время алиспоривир является препаратом-кандидатом для лечения гепатита С и проходит клинические испытания II фазы. Как говорят сами компании, алиспоривир является первым в новом классе препаратов, названных ингибиторами циклофилина (цитоплазматическое белка, катализирующего процессы цис-транс-изомеризации).