

2-е МЕСТО В КОНКУРСЕ ПО ГЕПАТОЛОГИИ ЗА 2009 г.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Михеева О. М.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Михеева Ольга Михайловна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 8 (495) 304 3058

РЕЗЮМЕ

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

Материалы и методы исследования. В исследование включено 360 больных АГ 2-й степени в сочетании со стеатозом и ЦП алкогольной этиологии класса А по Чайлд-Пью. В контрольную группу включены больные ЯБ в стадии ремиссии с нормальной функцией печени. С целью диагностики АГ и оценки эффективности гипотензивных препаратов больным проводится СМАД. Для оценки фармакокинетики проводилось определение концентраций препаратов в сыворотке крови больных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. У больных АГ с нормальной и нарушенной функцией печени после приема лизиноприла и атенолола не отмечено различий в фармакокинетических параметрах. Нарушенная функция печени у больных АГ на фоне ЦП является причиной изменений фармакокинетических параметров метопролола и эналаприла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; цирроз печени; ингибиторы АПФ; β-адреноблокаторы.

SUMMARY

Research objective. Being based on pharmacokinetic and pharmacodynamic property of inhibitor ACE and -adrenobloklers to optimise treatment of patients arterial hypertension (AH), a liver proceeding against chronic diseases. Materials and research methods. In research it is included 360 patients with AH 2 degree in a combination with steatosis and the cirrhosis of liver of an alcoholic etiology of a class A by Chald-Pugh. In control group patients with stomach ulcer are included in stages of remission with normal function of a liver. For the purpose of diagnostics AH and an efficiency estimation hypotensive preparations the patient it is spent systolic arterial pressure. For a pharmacokinetics estimation definition of concentration of preparations in whey of blood sick of a method of a highly effective liquid chromatography was spent. Results. At patients AH with the normal and broken function of a liver after reception lizinoprili and atonololi it is noted distinctions in pharmacokinetic parametres. The broken function of a liver at patients AH against the cirrhosis lover is at the bottom of changes pharmacokinetic parametres metoprololi and enalapriili.

Keywords: an arterial hypertension; a cirrhosis.



ВВЕДЕНИЕ

Распространенность АГ в России достигает 40% у мужчин и 50% у женщин [1; 6–8]. У 83,3% больных АГ сочетается с заболеваниями органов пищеварения, в том числе у 30% — с патологией печени [3; 4]. Ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы остаются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения АГ. Известно, что ингибиторы АПФ подразделяют на активные лекарства, не подвергающиеся печеночному метаболизму (лизиноприл), и неактивные пролекарства, метаболизирующиеся в печени, в активные метаболиты (эналаприл — эналаприлат). При заболеваниях печени у больных АГ пролекарства из группы ингибиторов АПФ не могут оказывать достаточного гипотензивного эффекта, и для достижения целевого уровня АД требуется увеличение дозы препарата. В свою очередь, β -адреноблокаторы разделяются на жирорастворимые препараты, подвергающиеся метаболизму в печени (метопролол), и водорастворимые вещества, не подвергающиеся печеночному метаболизму (атенолол). У больных с заболеваниями печени жирорастворимые β -адреноблокаторы могут кумулироваться, вызывая нежелательные эффекты, тогда как концентрация водорастворимых препаратов остается близка к стандартной [2; 5].

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 360 больных АГ 2-й степени в сочетании со стеатозом ($n = 120$) и ЦП ($n = 120$) алкогольной этиологии класса А по Чайлд-Пью. В контрольную группу включены больные ЯБ в стадии ремиссии с нормальной функцией печени ($n = 120$). С целью диагностики АГ и оценки эффективности гипотензивных препаратов больным проводится СМАД монитором АВРМ-02 фирмы Meditech (Венгрия). По данным СМАД определяли усредненные показатели САД и ДАД, ВИ АД. В норме в дневные часы АД не должно превышать 140 и 90 мм Hg, в ночные часы — 120 и 80 мм Hg. ВИ — это процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень. ВИ более 30% свидетельствует о наличии повышенного АД. Для оценки фармакокинетики проводилось определение концентраций эналаприлата (активного метаболита эналаприла), лизиноприла, атенолола и метопролола в сыворотке крови больных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа «Стайер» фирмы «Аквилон».

Дизайн исследования. За три дня до включения в исследование больным отменяли все препараты.

После проведения СМАД больным АГ назначены гипотензивные препараты. При наличии эпизодов тахикардии (ЧСС более 90 уд. в мин) и отсутствии эпизодов брадикардии (ЧСС менее 50 уд. в мин) больным назначался атенолол или метопролол в дозе 50 мг в сутки. Больным АГ без тахикардии назначался эналаприл или лизиноприл в дозе 10 мг в сутки. При недостаточной эффективности ингибиторов АПФ дозу постепенно увеличили до 20 мг, а при отсутствии гипотензивного эффекта дополнительно назначали гидрохлортиазид 25 мг утром. При недостаточной эффективности β -адреноблокаторов дозу постепенно увеличили до 100 мг. При поступлении больного в стационар проводится ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости и СМАД. На основании полученных концентраций для каждого препарата рассчитывались AUC и MRT.

В первом фрагменте работы изучены особенности гипотензивной эффективности ингибиторов АПФ у 180 больных АГ в сочетании со стеатозом (1-я группа), ЦП (2-я группа) и ЯБ в стадии ремиссии (контрольная — 3-я группа). В каждой группе больные разделены на две подгруппы, в зависимости от назначаемых ингибиторов АПФ (эналаприл или лизиноприл), сопоставимые по возрасту и массе тела (табл. 1).

Во втором фрагменте работы изучены особенности эффективности β -адреноблокаторов у 180 больных АГ в сочетании со стеатозом (1-я группа), ЦП (2-я группа) и ЯБ в стадии ремиссии (контрольная — 3-я группа) (табл. 2). Больные в каждой группе были разделены на две подгруппы в зависимости от назначаемых препаратов (атенолол или метопролол).

Для статистической обработки данных использовалась программа «Статистика». 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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные фармакокинетические данные указывают на тенденцию к снижению метаболической активности печени у больных при стеатозе и ЦП, что важно учитывать при терапии данной категории больных эналаприлом, метаболизирующимся в печени (табл. 3).

Уровень C_{max} активного метаболита эналаприла (эналаприлата) снижается в зависимости от выраженности нарушений функционального состояния печени больных. Так, если у больных контрольной, 3-й группы среднее значение C_{max} эналаприлата составило $58,1 \pm 1,41$ нг/мл, то у пациентов АГ со стеатозом печени (1-я группа) отмечалось незначительное уменьшение содержания эналаприлата в крови ($54,7 \pm 4,19$ нг/мл). При сочетании у больных АГ с ЦП (2-я группа) выявлено наибольшее

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ АГ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ		
Количество больных АГ с различной сопутствующей патологией ЖКТ	Возраст (лет)	Масса тела (кг)
Больные, принимающие эналаприл		
1-я группа (n = 30)	50,33 ± 10,71	71,53 ± 6,29
2-я группа (n = 30)	52,17 ± 10,07	69,77 ± 8,27
3-я группа (n = 30)	49,97 ± 9,57	71,93 ± 6,51
Больные, принимающие лизиноприл		
1-я группа (n = 30)	51,53 ± 9,57	70,93 ± 7,72
2-я группа (n = 30)	50,33 ± 10,33	73,33 ± 7,58
3-я группа (n = 30)	51,83 ± 10,32	69,03 ± 9,00

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ АГ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ		
Количество больных АГ с различной сопутствующей патологией ЖКТ	Возраст (лет)	Масса тела (кг)
Больные, принимающие атенолол		
1-я группа (n = 30)	51,63 ± 4,63	68,83 ± 7,92
2-я группа (n = 30)	50,27 ± 5,07	67,73 ± 5,85
3-я группа (n = 30)	51,27 ± 4,29	66,73 ± 6,12
Больные, принимающие метопролол		
1-я группа (n = 30)	50,27 ± 4,85	67,17 ± 9,73
2-я группа (n = 30)	50,73 ± 4,46	63,13 ± 7,11
3-я группа (n = 30)	49,03 ± 4,54	64,33 ± 8,11

Таблица 3

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭНАЛАПРИЛА В ДОЗЕ 10 МГ У БОЛЬНЫХ АГ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ				
Группы больных	Фармакокинетические параметры эналаприла			
	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	MRT (ч)	AUC (нг ч/мл)
1-я группа (n = 7)	54,7 ± 4,19 $p_{1-2} < 0,001$	4,17 ± 0,26 $p_{1-2} < 0,001$	5,98 ± 0,12 $p_{1-2} < 0,001$	269,8 ± 29,9 $p_{1-2} < 0,05$
2-я группа (n = 6)	38,8 ± 9,3 $p_{2-3} < 0,001$	5,5 ± 0,38 $p_{2-3} < 0,001$	7,95 ± 1,18 $p_{2-3} < 0,001$	222,5 ± 23,2 $p_{2-3} < 0,05$
3-я группа (n = 5)	58,1 ± 1,41 $p_{1-3} < 0,05$	3,25 ± 0,29 $p_{1-3} < 0,001$	4,51 ± 0,74 $p_{1-3} < 0,001$	249,8 ± 14,9

статистически значимое снижение уровня C_{max} эналаприлата, чем у больных контрольной, 3-й группы (38,8 ± 9,3 vs. 58,1 ± 1,41 нг/мл, $p < 0,001$). При этом T_{max} эналаприлата увеличивалось с 3,25 ± 0,29 ч у больных контрольной, 3-й группы до 4,17 ± 0,26 ч у пациентов АГ со стеатозом печени ($p < 0,001$) и до 5,5 ± 0,38 ч ($p < 0,001$) у лиц, страдающих АГ и ЦП (2-я группа).

С помощью СМАД проведена оценка гипотензивной эффективности эналаприла у больных АГ с различной патологией ЖКТ (табл. 4).

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

Таблица 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ У БОЛЬНЫХ АГ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ			
Показатели оценки эффективности терапии	Эналаприл 10 мг	Эналаприл 20 мг	Эналаприл 20 мг и гидрохлортиазид 25 мг
1-я группа			
Показатели СМАД	30 больных	22 больных	13 больных
ВИ САД > 30%	22 больных	13 больных	6 больных
ВИ САД < 30%	8 больных	9 больных	7 больных
Эффективность	26,7%	30%	23,3%
2-я группа			
Показатели СМАД	30 больных	23 больных	17 больных
ВИ САД > 30%	23 больных	17 больных	14 больных
ВИ САД < 30%	7 больных	6 больных	3 больных
Эффективность	23,3%	20%	10%
3-я группа			
Показатели СМАД	30 больных	16 больных	3 больных
ВИ САД > 30%	16 больных	3 больных	2 больной
ВИ САД < 30%	14 больных	13 больных	1 больной
Эффективность	46,7%	43,3%	3,33%

Таким образом, у большинства больных АГ с патологией печени для обеспечения хорошего гипотензивного эффекта дозу эналаприла необходимо увеличить вдвое, а при необходимости еще добавлять гидрохлортиазид.

В отличие от эналаприла водорастворимый лизиноприл, представляя изначально фармакологически активную форму, не подвергается метаболизму в организме больного, и концентрацию его в плазме крови определяет величина дозы, принятой внутрь.

Различия каждого отдельного фармакокинетического параметра (C_{max} , T_{max} , MRT, AUC) по группам больных АГ с патологией ЖКТ статистически незначимы (табл. 5).

Поскольку различия фармакокинетических показателей в группах больных с нарушенной и нормальной функцией печени были несущественными, эти отклонения можно не учитывать при лечении АГ.

По данным СМАД (табл. 6), 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 хорошей эффективности удалось достичь еще у 33,3% пациентов.

У 53,3% больных контрольной, 3-й группы хороший гипотензивный эффект был достигнут при приеме 10 мг, у 30% пациентов — 20 мг лизиноприла в сутки. Комбинированную терапию

получали 4 больных АГ с ЦП (2-я группа) и 5 больных контрольной, 3-й группы.

Таким образом, эналаприл и лизиноприл являются высокоэффективными препаратами. Однако по выраженности гипотензивного эффекта лизиноприл у больных АГ с ЦП обладает преимуществом перед эналаприлом.

Во второй части работы проведен анализ особенностей лечения ателололом и метопрололом больных АГ с патологией ЖКТ.

Различия каждого отдельного фармакокинетического параметра ателолола в группах больных АГ с различной патологией органов пищеварения статистически незначимы (табл. 7).

По данным СМАД (табл. 8), на фоне терапии ателололом в дозе 50 мг отмечено снижение АД и ЧСС во всех трех группах больных.

Достоверной разницы снижения АД и ЧСС между группами больных на фоне лечения ателололом выявлено не было. Всего эпизодов брадикардии было выявлено у 13 больных: по 4 больных АГ с ЦП и контрольной группы (13,33%), у 5 пациентов АГ со стеатозом печени (16,67%).

Таким образом, по нашим данным, эффективность монотерапии ателололом не зависела от выраженности функциональных изменений печени.

В отличие от ателолола фармакокинетическая активность липофильного метопролола должна зависеть от метаболизирующей способности печени больных из-за изменения его концентрации в крови.

Таблица 5

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИЗИНОПРИЛА В ДОЗЕ 10 МГ У БОЛЬНЫХ АГ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ				
Группы больных	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	MRT (ч)	AUC (нг ч/мл)
1-я группа ($n = 7$)	47,7 ± 12,1	6,5 ± 2,0	11,4 ± 1,8	560,2 ± 132,6
2-я группа ($n = 8$)	51,4 ± 11,5	6,8 ± 2,0	11,7 ± 2,5	586,4 ± 233,1
3-я группа ($n = 8$)	46,6 ± 10,2	6,5 ± 1,5	11,3 ± 1,9	541,4 ± 182,5

Таблица 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ГИПОТИАЗИДОМ В ДОЗЕ 25 МГ У БОЛЬНЫХ АГ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ			
Эффективность терапии	Лизиноприл 10 мг	Лизиноприл 20 мг	Лизиноприл 20 мг и гидрохлортиазид 25 мг
1-я группа			
Показатели СМАД	30 больных	15 больных	4 больных
ВИ САД > 30%	15 больных	4 больных	2 больных
ВИ САД < 30%	15 больных	11 больных	2 больных
Эффективность	50%	36,7%	6,7%
2-я группа			
Показатели СМАД	30 больных	14 больных	4 больных
ВИ САД > 30%	14 больных	4 больных	1 больной
ВИ САД < 30%	16 больных	10 больных	3 больных
Эффективность	53,3%	33,3%	10%
3-я группа			
Показатели СМАД	30 больных	14 больных	5 больных
ВИ САД > 30%	14 больных	5 больных	3 больной
ВИ САД < 30%	16 больных	9 больных	2 больной
Эффективность	53,3%	30%	6,7%

Таблица 7

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АТЕНОЛОЛА В ДОЗЕ 50 МГ У БОЛЬНЫХ АГ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ				
Группы больных	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	MRT (ч)	AUC (нг ч/мл)
1-я группа ($n = 9$)	591 ± 115	2,5 ± 0,5	7,4 ± 0,7	4381 ± 112
2-я группа ($n = 10$)	554 ± 103	2,6 ± 0,8	7,9 ± 0,6	4539 ± 161
3-я группа ($n = 8$)	614 ± 112	2,3 ± 0,4	7,5 ± 0,6	4371 ± 122

У больных АГ время достижения C_{max} метопролола и ее уровень различаются в зависимости от патологии ЖКТ (табл. 9).

Уровень C_{max} метопролола изменяется в зависимости от выраженности нарушений функционального состояния печени, демонстрируя повышения C_{max} в группе больных АГ с ЦП (2-я группа) по сравнению с показателями у больных контрольной, 3-й группы (18,98 ± 4,94 и 10,22 ± 1,79 нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Время достижения C_{max} также достоверно пролонгируется у больных с ЦП (2-я группа) по сравнению с теми же показателями у пациентов контрольной, 3-й группы (5,42 ± 0,74 и 4,57 ± 0,82 ч соответственно, $p < 0,001$).

Достоверное снижение АД отмечено на фоне лечения метопрололом в дозе 50 мг у всех больных (табл. 10).

При анализе результатов лечения метопрололом в дозе 50 мг отмечено достоверное урежение минимальной ЧСС у больных АГ с ЦП (2-я группа) до 49,93 ± 5,15 ударов в минуту (на 18,24%, $p = 0,001$) в сравнении с группой пациентов контрольной, 3-й группы (до 55,47 ± 4,75 на 10,34%).

Таким образом, атенолол и метопролол достоверно снижают АД. Хорошая эффективность снижения АД выявлена у 88,89% больных при монотерапии как атенололом, так и метопрололом. Средняя ЧСС урежалась под воздействием метопролола у больных



Таблица 8

ПОКАЗАТЕЛИ СМАД У БОЛЬНЫХ АГ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АТЕНОЛОЛОМ В ДОЗЕ 50 МГ				
Показатели	До лечения	На фоне лечения	Δ (%)	<i>p</i>
1-я группа (<i>n</i> = 30)				
Среднее САД (мм Нг)	130,33 ± 2,90	120,73 ± 6,19	7,37	0,001
Среднее ДАД (мм Нг)	77,37 ± 7,07	71,17 ± 5,37	8,01	0,001
Средняя ЧСС (уд. в мин)	76,17 ± 4,14	66,93 ± 5,73	12,13	0,001
Минимальная ЧСС (уд. в мин)	62,33 ± 5,89	55,87 ± 5,58	10,36	0,001
2-я группа (<i>n</i> = 30)				
Среднее САД (мм Нг)	128,37 ± 3,26	121,07 ± 4,20		0,001
Среднее ДАД (мм Нг)	78,27 ± 8,20	71,07 ± 4,86		0,001
Средняя ЧСС (уд. в мин)	75,53 ± 4,17	66,33 ± 5,02		0,001
Минимальная ЧСС (уд. в мин)	59,53 ± 4,44	54,43 ± 4,81		0,001
3-я группа (<i>n</i> = 30)				
Среднее САД (мм Нг)	129,43 ± 2,46	122,23 ± 3,86	5,56	0,001
Среднее ДАД (мм Нг)	76,87 ± 8,09	69,37 ± 5,06	9,76	0,001
Средняя ЧСС (уд. в мин)	75,13 ± 4,40	65,37 ± 4,94	12,99	0,001
Минимальная ЧСС (уд. в мин)	60,97 ± 5,12	55,03 ± 4,84	9,74	0,001

Таблица 9

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МЕТОПРОЛОЛА В ДОЗЕ 50 МГ У БОЛЬНЫХ АГ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ				
Группы больных	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	MRT (ч)	AUC (нг ч/мл)
1-я группа (<i>n</i> = 7)	13,32 ± 1,35 $p_{1-2} < 0,05$	5,75 ± 0,27	15,5 ± 1,1 $p_{1-2} < 0,001$	239,53 ± 27,53 $p_{1-2} < 0,05$
2-я группа (<i>n</i> = 6)	18,98 ± 4,94 $p_{2-3} < 0,001$	5,42 ± 0,74 $p_{2-3} < 0,001$	18,07 ± 1,08 $p_{2-3} < 0,001$	440,58 ± 197,68 $p_{2-3} < 0,05$
3-я группа (<i>n</i> = 5)	10,22 ± 1,79 $p_{1-3} < 0,05$	4,57 ± 0,82 $p_{1-3} < 0,001$	14,07 ± 0,26 $p_{1-3} < 0,05$	151,55 ± 18,6 $p_{1-3} < 0,05$

АГ с ЦП на 15,54% мм Нг, атенолола — на 12,18%. Наибольшее количество побочных эффектов (брадикардия) отмечено у больных АГ с патологией печени, принимающих метопролол (у 9 больных с ЦП (30%) и у 7 — со стеатозом печени (23,33%)) по сравнению с 4 больными контрольной группы (13,33%).

Таким образом, у больных АГ с патологией печени концентрация атенолола в крови более предсказуема, чем концентрация метопролола. Лечение больных АГ с ЦП метопрололом следует начинать с небольших доз с ее повышением на фоне оценки фармакодинамических параметров.

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} 38,8 ± 9,3 нг/мл, увеличение T_{max} 5,5 ± 0,38 ч), что выражается в достижении целевого

Таблица 10

ПОКАЗАТЕЛИ СМАД У БОЛЬНЫХ АГ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОПРОЛОМ В ДОЗЕ 50 МГ В СУТКИ				
Показатели	До лечения	На фоне лечения	Δ (%)	<i>p</i>
1-я группа (<i>n</i> = 30)				
Среднее САД (мм Hg)	129,47 ± 1,20	120,03 ± 4,08**	7,29	
Среднее ДАД (мм Hg)	76,13 ± 3,03	68,23 ± 5,06**	10,38	
Средняя ЧСС (уд. в мин)	75,43 ± 3,23	65,73 ± 5,09**	12,86	
Минимальная ЧСС (уд. в мин)	60,57 ± 4,54	52,87 ± 3,85**	12,71	$p_{1-2} = 0,03$
2-я группа (<i>n</i> = 30)				
Среднее САД (мм Hg)	129,57 ± 1,63	119,93 ± 4,23**	7,44	$p_{2-3} = 0,03$
Среднее ДАД (мм Hg)	76,87 ± 3,18	68,27 ± 3,97**	11,19	$p_{2-3} = 0,05$
Средняя ЧСС (уд. в мин)	75,57 ± 2,69	63,83 ± 4,66**	15,54	$p_{2-3} = 0,01$
Минимальная ЧСС (уд. в мин)	61,07 ± 5,27	49,93 ± 5,15**	18,24	$p_{2-3} = 0,001$
3-я группа (<i>n</i> = 30)				
Среднее САД (мм Hg)	128,97 ± 1,38	122,43 ± 3,74**	5,07	$p_{1-3} = 0,03$
Среднее ДАД (мм Hg)	75,87 ± 3,59	70,93 ± 5,43**	6,51	$p_{1-3} = 0,05$
Средняя ЧСС (уд. в мин)	74,83 ± 3,84	67,37 ± 5,11**	9,97	
Минимальная ЧСС (уд. в мин)	61,87 ± 5,07	55,47 ± 4,75**	10,34	$p_{1-3} = 0,05$

Примечание: ** — $p < 0,001$ между показателями до и на фоне лечения.
p — достоверность между различными группами на фоне лечения.

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. Нарушенная функция печени у больных

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

ОСНОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ — артериальная гипертония.
АД — артериальное давление.
ВИ — временной индекс.
ДАД — диастолическое артериальное давление.
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
ингибиторы АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.
САД — систолическое артериальное давление.
СМАД — суточное мониторирование АД.
УЗИ — ультразвуковое исследование.
ЦП — цирроз печени.

ЧСС — частота сердечных сокращений.
ЭГДС — эзофагогастроуденоскопия.
ЯБ — язвенная болезнь.
АУС — площадь под кривой «концентрация — время».
 C_{max} — максимальная концентрация.
MRT — среднее время удержания препарата в крови.
 T_{max} — время достижения максимальной концентрации.

ЛИТЕРАТУРА

- Оганов Р. Г. Артериальная гипертония и здоровье населения России // Артериальная гипертония и мозговой инсульт. — 2002. — С. 2.
- Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — № 2. — С. 3–7.
- Галевич А. С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертонии // Системные гипертензии № 2. Приложение Consilium medicum. — 2006. — С. 46–50.
- Маколкин В. И. Определено ли место β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертонии? // Системные гипертензии № 2. Приложение Consilium medicum. — 2006. — С. 4–57.
- Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. — М.: Анахарсис, 2003. — С. 206.
- Лазебник Л. Б., Комиссаренко И. А., Милюкова О. М. Артериальная гипертония у пожилых. — М.: Изд-во МАИ, 2002. — С. 260.
- Каркищенко Н. Н., Хоронько В. В., Сергеева С. А. и др. Фармакокинетика. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. — С. 337–339.
- Лоуренс Д. Р. Клиническая фармакология. — М.: Медицина, 1991. — С. 320.