

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АТЕНОЛОЛОМ И МЕТОПРОЛОЛОМ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) постоянно растет, достигая к пожилому возрасту 50%. У 83,3% больных с АГ в качестве сопутствующих заболеваний диагностируется поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и практическому врачу приходится сталкиваться с трудностями лечения сразу нескольких заболеваний [7]. При назначении ряда гипотензивных препаратов нужно учитывать функциональное состояние печени, так как при ее патологии лечение средствами, подвергающимися печеночному метаболизму, происходит с изменениями фармакодинамических эффектов, что способствует развитию нежелательных побочных явлений [6, 17]. Выбор гипотензивного средства, его дозировка в данной ситуации достаточно сложны, что требует титрования дозы и постоянного наблюдения за фармакодинамическими эффектами проводимой терапии для обеспечения желаемого полноценного действия с минимальными нежелательными реакциями [3, 4].

β -адреноблокаторы входят в группу препаратов первого ряда, которые используются при лечении больных с АГ [10, 13]. Основным различием между данными средствами по типу метаболизма является их растворимость в жирах или воде [20, 29]. Гидрофильные препараты (атенолол, целипролол, надолол, соталол) плохо всасываются из ЖКТ, не подвергаются печеночному метаболизму и выводятся почками в неизменном виде, период их полувыведения зависит от функционального состояния почек [2]. К липофильным β -адреноблокаторам относятся алпренолол, бетаксолол, пропранолол, карведилол, окспренолол, тимолол, небиволол и метопролол [5, 12]. У пациентов с циррозом печени (ЦП) и печеночно-клеточной недостаточностью возможна их кумуляция в организме с увеличением частоты побочных эффектов [15, 18, 22, 23, 26, 27, 28]. В зависимости от фармакокинетических особенностей β -адреноблокаторов при лечении больных АГ с патологией органов пищеварения врач имеет возможность выбирать препарат из различных классов.

Этот выбор достаточно сложен, так как у больных с патологией органов пищеварения существует вероятность нарушения процессов всасывания, распределения и метаболизма ксенобиотиков. Особые трудности возникают при подборе гипотензивной терапии у больных с АГ и патологией печени в связи с повышенным риском развития таких нежелательных явлений, как брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, бронхоспазм [8, 9, 16].

В нашей работе мы оценивали эффективность и безопасность двух β -адреноблокаторов: атенолола и метопролола, различающихся по липофильности при терапии пациентов АГ с нарушенной и сохраненной функцией печени.

Целью нашего исследования была разработка дифференцированной терапии атенололом и метопрололом у больных с АГ и патологией органов пищеварения на основании результатов суточного мониторирования АД (СМАД) и данных фармакокинетики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 120 больных с АГ 2-й степени в сочетании с язвенной болезнью (ЯБ) (1-я группа), стеатозом (2-я группа) и ЦП алкогольной этиологии класса А по Чайлд-Пью (3-я группа, протромбиновый индекс которых составил $75,32 \pm 3,01\%$, содержание альбумина в крови — $30,42 \pm 2,2$ г/л), по 40 больных в каждой группе. Каждая группа была разделена на две равные подгруппы методом простой рандомизации, в которых назначались атенолол или метопролол по 50 мг. Группа больных ЯБ без патологии печени являлась контрольной.

Средний возраст больных составил $50,7 \pm 4,29$ года. Все группы больных были сопоставимы по возрасту, полу и массе тела. За три дня до исследования больным отменялись все препараты, включая гипотензивные.

Критериями исключения больных из исследования являлись: выявление по данным СМАД эпизодов брадикардии и гипотонии, нарушения атриовен-

трикулярной проводимости, наличие обструктивных заболеваний легких в анамнезе. Для того чтобы исключить повышение концентрации препаратов в крови из-за нарушения их выведения почками, в исследование не включались больные с уровнем креатинина более 140 мкмоль/мл [1].

Для оценки эффективности терапии у больных с АГ данными препаратами проводилось СМАД и мониторингирование ЭКГ с помощью прибора Meditech Cardio Tens в свободном двигательном режиме. Исследование проводилось по рекомендациям объединенного национального комитета по лечению повышенного АД (ОНК IV, 1997 г.) [14, 19, 30]. Обработка данных проводилась с помощью программы АВРМBase 1,42.

Одновременно по данным суточного мониторингирования АД и ЭКГ происходила оценка брадикардии (ЧСС менее 50 ударов в минуту).

Изучение фармакокинетики атенолола и метопролола проводили в образцах крови до и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 и 48 ч после однократного приема больными 50 мг препаратов. Пробы крови больных отбирали в стерильные, герметично закрывающиеся пластиковые пробирки. Определение концентраций препаратов в сыворотке крови больных осуществляли методом высокoeffективной жидкостной хроматографии [11, 21, 24, 25]. На основании полученных данных для каждого пациента рассчитывались следующие параметры: площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) и среднее время удержания препарата в крови (MRT).

Для статистической обработки данных использовалась программа MS Excel. Для каждого показателя вычисляли среднее значение и стандартное отклонение. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным СМАД, у всех обследуемых больных исходно было выявлено повышение артериального давления (АД) (ВИ САД $> 30\%$), достоверных различий по данным показателям между группами выявлено не было (табл. 1).

На фоне гипотензивной терапии больных с АГ отмечено достоверное снижение среднесуточных показателей АД и урежение ЧСС во всех трех группах, независимо от назначаемого препарата. К концу 3-й недели лечения по всем критериям СМАД (САД, ДАД) достигнут желаемый гипотензивный эффект.

Через 3 недели лечения атенололом достоверной разницы в показателях САД, ДАД, средней ЧСС и минимальной ЧСС у больных с ЯБ, стеатозом и ЦП не отмечалось. Эффективность была одинаковой во всех группах больных.

В группах больных со стеатозом и ЦП, получавших лечение метопрололом, отмечалось выраженное

снижение средней ЧСС и минимальной ЧСС. Достоверность разницы между больными с ЯБ, стеатозом и ЦП составила $p < 0,05$.

Брадикардия развилась у 11 ($18,3 \pm 5\%$) больных, принимающих метопролол (у 6 больных с ЦП, у 4 — со стеатозом печени и у 1 больного ЯБ).

У больных, принимавших атенолол, брадикардия развилась у 4 ($6,7 \pm 3\%$) больных. Достоверность разницы (z) частоты развития брадикардии в зависимости от проводимой терапии составила $< 0,1$. У 6 больных с ЦП брадикардия развилась при приеме метопролола и у 1 больного, принимающего атенолол. Достоверность разницы (χ^2) в частоте развития брадикардии у больных ЦП в зависимости от проводимой гипотензивной терапии составила $p < 0,1$.

Таким образом, при лечении больных ЦП метопрололом риск развития брадикардии выше. В связи с этим было проведено исследование особенностей фармакокинетики метопролола и атенолола у больных с различной патологией органов пищеварения (табл. 2).

Наличие у больных АГ заболеваний органов пищеварения достоверно не влияло на фармакокинетику атенолола. Фармакокинетика метопролола у больных с ЦП изменяется. Так, уровень максимальной концентрации ($C_{\max}$) метопролола изменяется в зависимости от выраженности нарушений функционального состояния печени. В группе больных с ЦП $C_{\max}$ достоверно выше, чем у больных ЯБ и стеатозом печени. Показатели фармакокинетики метопролола у больных ЦП свидетельствуют о возможности его накопления в крови и развитии кумулятивных эффектов, которые могут проявляться брадикардией. Такие изменения фармакокинетики могут быть связаны как со снижением печеночного кровотока у больных ЦП, что может приводить к увеличению $T_{\max}$ (время достижения $C_{\max}$) у данной категории больных, так и медленным метаболизмом метопролола как проявлением дефицита и снижением активности микросомальных ферментов печени вследствие уменьшения паренхиматозной ткани печени.

Неблагоприятная тенденция к изменению фармакокинетики метопролола отмечается и у больных со стеатозом печени, но изменение его основных показателей метаболизма в данной группе было недостоверно.

Таким образом, при патологии печени концентрация атенолола в крови более предсказуема, чем концентрация метопролола. Эффективность монотерапии и фармакокинетические параметры атенолола не зависели от выраженности функциональных изменений печени, что свидетельствует о предпочтении лечения АГ у больных со сниженной функцией печени данным препаратом.



Таблица 1

Изменение показателей АД и ЧСС по данным СМАД у больных АГ с различной патологией органов пищеварения на фоне лечения ателололом и метопрололом 50 мг		
Показатели	До / после лечения ателололом	До / после лечения метопрололом
1 группа (n = 40)		
САД мм Нг	128,24 ± 1,74 121,95 ± 3,16*	129,18 ± 1,67 123,18 ± 1,94*
ДАД мм Нг	72,25 ± 4,08 68,40 ± 4,14*	74,09 ± 7,73 69,90 ± 7,03*
Средняя ЧСС ударов в минуту	73,15 ± 3,36 67,45 ± 2,60*	71,90 ± 9,47 65,89 ± 9,42*
Минимальная ЧСС ударов в минуту	61,05 ± 5,16 55,95 ± 4,55*	60,85 ± 5,22 55,95 ± 4,48*
2 группа (n = 40)		
САД мм Нг	128,00 ± 2,61 119,65 ± 4,99*	128,79 ± 1,03 120,49 ± 3,55*
ДАД мм Нг	74,15 ± 5,18 71,45 ± 5,15*	72,34 ± 3,88 67,22 ± 3,93*, #
Средняя ЧСС ударов в минуту	74,70 ± 3,33 69,80 ± 3,90*	73,58 ± 3,75 66,65 ± 4,30*, #
Минимальная ЧСС ударов в минуту	61,25 ± 5,61 56,40 ± 5,48*	59,55 ± 5,19 53,05 ± 3,87*, #
3 группа (n = 40)		
САД мм Нг	126,35 ± 1,55 120,25 ± 4,03*	128,81 ± 2,07 120,39 ± 3,88*
ДАД мм Нг	73,55 ± 3,91 70,2 ± 4,02*	74,75 ± 4,09 67,39 ± 3,90*
Средняя ЧСС ударов в минуту	73,95 ± 3,07 68,95 ± 2,95*	72,56 ± 7,14 65,16 ± 6,98*, #
Минимальная ЧСС ударов в минуту	60,35 ± 4,12 56,41 ± 3,77*	59,45 ± 4,96 48,35 ± 4,96*, #

Примечания: САД и ДАД — среднесуточное систолическое и диастолическое АД,

* — $p < 0,05$ — достоверность разницы до и на фоне лечения больных АГ,

— $p < 0,05$ — достоверность разницы между больными в группах в зависимости от получаемой гипотензивной терапии.

Таблица 2

Фармакокинетические параметры ателолола и метопролола в дозе 50 мг у больных с АГ и заболеваниями органов пищеварения				
Группы больных	C_{max} , нг / мл	T_{max} , Ч	MRT, ч	AUC Нг, ч/мл
Ателолол				
1 группа N = 7	624 ± 64	2,3 ± 0,4	7,5 ± 0,6	4387 ± 128
2 группа N = 8	598 ± 79	2,5 ± 0,5	7,4 ± 0,7	4352 ± 116
3 группа N = 9	553 ± 84	2,6 ± 0,8	7,9 ± 0,6	4541 ± 165
Метопролол				
1 группа N = 9	9,37 ± 1,02	4,61 ± 0,31	13,83 ± 0,32	146,74 ± 19,36
2 группа N = 8	14,51 ± 1,30	5,52 ± 0,22	15,95 ± 0,91	251,72 ± 31,45
3 группа N = 10	19,42 ± 3,11#	5,93 ± 0,41#	19,35 ± 1,12#	464,13 ± 65,23#

— достоверность разницы фармакинетических параметров у больных АГ в зависимости от сопутствующих заболеваний, $p < 0,05$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные подходы к лечению АГ предполагают выбор лекарственного препарата, способного обеспечить адекватный контроль за АД в течение 24 часов. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики различных препаратов позволяют индивидуализировать выбор препарата для каждого конкретного пациента [31].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что важным критерием при выборе β -адреноблокатора у больных с АГ и патологией печени является его способность эффективно контролировать АД в течение суток, не вызывая побочных эффектов. Эффективность терапии β -адреноблокаторами у всех больных независимо от назначенного препарата была одинаковой. А вот вероятность нежелательных реакций зависела от степени поражения печени и путей метаболизма β -адреноблокатора. Применение метопролола требовало тщательного контроля АД и ЧСС у больных ЦП. Лечение больных с АГ и ЦП метопрололом следует начинать с небольших доз с последующим повышением на фоне оценки фармакодинамических параметров. Поддерживающая доза метопролола у больных ЦП должна быть откорректирована с учетом возможных побочных эффектов. Так, для достижения целевого АД у больных с ЦП доза ме-

топролола должна быть снижена в случае урежения ЧСС менее 50 ударов в минуту. При правильном подборе доз препаратов у большинства больных удается избежать побочных эффектов.

Таким образом, у больных с патологией печени выявлены выраженные нарушения фармакокинетических параметров метопролола, подвергающегося печеночному метаболизму, что требует коррекции режима дозирования с уменьшением суточной дозы для обеспечения терапевтического эффекта во избежание кумуляции и связанных с ней побочных реакций.

ВЫВОДЫ

1. При применении метопролола у больных АГ в сочетании с ЦП необходимо учитывать высокий риск развития брадикардии.
2. Коррекцию доз метопролола необходимо проводить под постоянным контролем ЧСС или на основании результатов исследования индивидуальных особенностей его метаболизма.
3. Атенолол может применяться при лечении АГ у больных независимо от функционального состояния печени.



Литература

1. Белоусов, Ю.Б. Введение в клиническую фармакологию / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. С. 28–95.
2. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин. — М.: Универсум публишинг, 1997. Вып. 2. — 530 с.
3. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин. — М.: Универсум публишинг, 2000. С. 24–67.
4. Белоусов, Ю.Б. Подходы к выбору дозы лекарственных препаратов у пациентов с циррозом печени / Ю.Б. Белоусов, Н.Ю. Ханина // Фарматека. 2006. № 1. С. 76–84.
5. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Г. Кукес, А.К. Стародубцев. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. С. 220–227.
6. Лазебник, Л.Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов. — М.: Анахарсис, 2003. С. 37–39.
7. Лазебник, Л.Б. Артериальная гипертония у пожилых / Л.Б. Лазебник, И.А. Комисаренко, О.М. Милюкова. — М.: Изд-во МАИ, 2002. — 260 с.
8. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт. — М.: Медицина, 1991.
9. Применение ИАПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке. Почему выгодно предпочесть фозиноприл? Болезни сердца. Руководство для врачей // под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. В.Ю. Мареев. — М.: Литтерра, 2006. С. 3–8.
10. Марцевич, С.Ю. β -адреноблокаторы в лечении гипертонической болезни — роль бисопролола (Конкора) / С.Ю. Марцевич // Рус. мед. журн. 2005. Т. 10. С. 664–667.
11. Мирошниченко, И.И. Биодоступность лекарственных средств / И.И. Мирошниченко, И.И. Тюляев, А.П. Зуев. — М.: Грамотей, 2003. С. 80, 88.
12. Новоженков, В.Г. Клиническое применение бета-адреноблокаторов в кардиологии. Методические рекомендации / В.Г. Новоженков, С.А. Белков, А.П. Чернов. — М.: 2002. — 39 с.
13. Подзолков, В.И. Бета-адреноблокаторы: взгляд XXI века / В.И. Подзолков, К.К. Осадчий // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. С. 737–740.
14. Ратова, Л.Г. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике / Л.Г. Ратова, В.В. Дмитриев, С.Н. Толпыгина и др. // Consilium medicum. Приложение. Артериальная гипертензия. 2001. № 2. С. 3–14.
15. Соколов, А.В. Сравнительное исследование биоэквивалентности двух лекарственных форм метопролола / А.В. Соколов, Ю.Б. Белоусов, И.Ф. Тищенко // Фарматека. 2004. № 2. С. 68–73.
16. Сторожаков, Г.И. Ингибиторы АПФ: место в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Г.И. Сторожаков // Consilium medicum. Экстравыпуск. 2002. Январь, С. 3–4.
17. Сторожаков, Г.И. Особенности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных клинически значимым поражением печени / Г.И. Сторожаков, О.А. Эттингер // Сердце. Т. 4. № 6.
18. Darmansjah, I. / I. Darmansjah, E. Wong // J. Clin. Pharmacol. 1990. Vol. 30, P. 39–45.
19. Di Rienzo, M. Blood pressure monitoring over short day and night time cannot predict 24-hour average blood pressure / M. Di Rienzo, G. Parati, G. Pomidossi et al. // Blood. Hypertens. 1985. Vol. 3. P. 343–349.
20. Frishman, W. Pharmacokinetic optimization of therapy with beta adrenergic-blocking agents / W. Frishman, E. Lazar, G. Gorodokin // Clin. Pharmacokinet. 1991. Vol. 20. P. 311–318.
21. Godbillon, J. Related Articles, Links. Determination of two metoprolol metabolites in human urine by high-performance liquid chromatography / J. Godbillon, M.J. Duval // J. Chromatogr. 1984. Vol. 309. P. 198–202.
22. Godbillon, J. Comparative pharmacokinetic profiles of metoprolol and chlorthalidone administered alone or in combination to healthy volunteers / J. Godbillon, A. Gerardin, V. John et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983. Vol. 24, № 5. P. 655–660.
23. Haria, M. Felodipine/metoprolol: a review of the fixed dose controlled release formulation in the management of essential hypertension / M. Haria, G. Plosker, A. Markham // Drugs. 2000. Vol. 59, № 1. P. 141–157.
24. Lennard, M.S. Rapid determination of metoprolol and alpha-hydroxymetoprolol in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography // M.S. Lennard, J.H. Silas // J. Chromatogr. 1983. Vol. 272, № 1. P. 205–209.
25. Pautler, D.B. Determination of metoprolol and alpha-hydroxymetoprolol in plasma by high-performance liquid chromatography / D.B. Pautler, W.J. Jusko // J. Chromatogr. 1982. Vol. 228. P. 215–222.
26. Regardt, C.G. / C.G. Regardt, K.O. Borg // Pharmacokinet. Biopharmac. 1974. Vol. 26, № 2 (4). P. 347–364.
27. Sandberg, A. Pharmacokinetic and biopharmaceutic aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article / A. Sandberg, B. Abrahamsson, C. Regardh, et al. // J. Clin. Pharmacol. 1990. Vol. 30. P. 2–16.
28. Sandberg, A. Design of a new multiple-unit controlled-release formulation of metoprolol—metoprolol CR / A. Sandberg, G. Ragnarsson // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1988. Vol. 33. P. 3–7.
29. Tamargo, J. Optimisation of β -blockers pharmacology / J. Tamargo, E. Delpont // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990. Vol. 16. P. 8–10.
30. The 6th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure // NIH Publication. № 98. — 4080 p.
31. White, C.M. Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors / C.M. White // Pharmacotherapy. 1998. Vol. 18, № 3. P. 588–599.