

Антигипертензивный эффект иАПФ при взаимодействии с НПВС и аспирином

М.П. Савенков, С.А. Бродская, С.Н. Иванов

Кафедра клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии, факультет усовершенствования врачей, Российский государственный медицинский университет, Москва

В последние годы большую актуальность приобрела проблема взаимодействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). В ранее проведенных исследованиях отмечалось уменьшение гемодинамического, антигипертензивного и органопротективного эффектов при применении иАПФ в комбинации с индометацином, аспирином и некоторыми другими НПВС [6, 9, 14, 16]. Предполагается, что в основе этих нежелательных эффектов лежит угнетение НПВС синтеза вазодилатирующих простагландинов [3, 13, 15]. До настоящего времени остаются противоречивыми результаты исследований взаимодействия иАПФ с аспирином [1, 7, 9, 11, 18], практически не проводилось сравнительных исследований по оценке взаимодействия НПВС с различными иАПФ, отличающимися своими фармакологическими свойствами.

Целью проведенного исследования явилось изучение влияния НПВС на антигипертензивную активность различных иАПФ: эналаприл-малеата (Эднит, «Гедеон Рихтер», Венгрия) — пролекарственной формы иАПФ, требующей первичной биотрансформации в печени, и лизиноприла (Диротон, «Гедеон Рихтер», Венгрия) — активной лекарственной формы иАПФ.

Материалы и методы. Обследовано 17 мужчин и 13 женщины в возрасте 45–70 лет (средний возраст — 53,7 ± 2,6 года) с артериальной гипертензией I и II степени со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующим остеохондрозом позвоночника с корешковым синдромом.

У 20 больных последовательно применялись: первые 2 нед. — эналаприл (5 мг 2 раза в день); на 3-й и 4-й нед. — эналаприл (5 мг 2 раза в день) в комбинации с НПВС; 5-я нед. — период «вымывания» лекарственных средств, в течение которого больные не принимали иАПФ и НПВС; на 6-й и 7-й нед. — лизиноприл (10 мг 1 раз в день); на 8-й и 9-й нед. — лизиноприл (10 мг 1 раз в день) в комбинации с НПВС.

В качестве НПВС применялись: индометацин (75 мг 3 раза в день), ацетилсалициловая кислота (500 мг 2 раза в день) и ибупрофен (400 мг 3 раза в день).

Контроль за лечением осуществлялся с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД) аппаратом АВРМ-04 («Медитех», Венгрия). СМАД проводилось перед лечением и далее с 2-недельными интервалами после каждого лечебного этапа.

У 10 больных с помощью казуального мониторирования АД была оценена динамика АД при приеме эна-

лаприла 10 мг 1 раз в день и ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозах 500 и 100 мг 1 раз в день. Динамика АД оценивалась через 5–7 дней после начала приема АСК.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью компьютерной программы «Microsoft® Excel 2000».

Результаты. Результаты СМАД подтвердили высокую антигипертензивную активность эналаприла и лизиноприла. При монотерапии хороший и удовлетворительный эффект был достигнут у 14 из 20 (70%) больных, принимавших эналаприл, и у 17 из 20 (85%) больных, леченных лизиноприлом.

Антигипертензивный эффект обоих препаратов характеризовался снижением как систолического, так и диастолического АД и в дневное, и в ночное время суток. Оба препарата значительно снизили длительность (индекс времени) и выраженность (индекс площади) артериальной гипертензии (табл. 1, 2). При применении эналаприла и лизиноприла не отмечалось увеличения ЧСС, а также значительного изменения вариабельности АД и ЧСС.

Дополнительный прием НПВС сопровождался су-

Таблица 1

Динамика показателей СМАД при применении эналаприла с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)

Показатели			До лечения, мм рт.ст.	Изменение показателя, %		Снижение эффекта, %
				эналаприл	эналаприл +НПВС	
Среднее АД	Сутки	Сист.	150±2,1	-7,4*	-4,6*	36
		Диаст.	94±1,5	-10,6*	-6,4*	40
	День	Сист.	154±2,0	- 6,4*	-3,9*	40
		Диаст.	97±1,7	- 8,2*	- 4,2	50
	Ночь	Сист.	142±3,2	- 9,9*	- 6,3*	35
		Диаст.	85±1,9	- 14,2*	- 8,2	42
Средняя ЧСС		Сутки	69±1,5	-1,4	-1,4	-
		День	74±1,8	- 4,1	- 3,1	-
		Ночь	62±1,9	-	- 1,7	-
Индекс времени, %		Сист.	82±2,8	-29,8*	-42,4*	41
		Диаст.	71±4,7	- 28,2*	-44,1*	38
Индекс площади, мм рт.ст./ч		Сист.	442±49,5	-32,1*	-42,4*	23
		Диаст.	227±26,9	-55,1	-44,2	22

Примечание. * - статистически достоверное ($p < 0,05$) изменение показателя относительно такового до лечения.

щественным снижением антигипертензивного эффекта эналаприла. Практически все показатели СМАД были на 22-50% меньше по сравнению с таковыми при монотерапии эналаприлом (табл. 1).

При применении лизиноприла НПВС-индуцированное снижение антигипертензивного эффекта оказалось значительно менее выраженным, чем при применении эналаприла. Показатели СМАД снижались лишь на 4,5-10% (табл. 2).

Проведенное дополнительное исследование динамики АД у 10 больных, леченных эналаприлом в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозах 100 и 500 мг показало, что применение аспирина в дозе 100 мг не сопровождалось статистически значимым сниже-

нием антигипертензивного эффекта эналаприла. При использовании АСК в дозе 500 мг отмечено снижение антигипертензивного действия эналаприла как в отношении систолического, так и диастолического давления. Величина пикового снижения АД соответственно уменьшилась на 28,5 и 24,2%. Полученные данные свидетельствуют о дозозависимом характере взаимодействия АСК и эналаприла.

Обсуждение. Ингибиторы АПФ прочно заняли одно из ведущих мест в лечении больных с артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и сахарным диабетом [20]. Основным механизмом действия препаратов этой группы является сни-

Таблица 2

Динамика показателей СМАД при применении лизиноприла с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)

Показатели			До лечения, мм рт.ст.	Изменение показателя, %		Снижение эффекта, %
				лизиноприл	лизиноприл +НПВС	
Среднее АД	Сутки	Сист.	152±2,4	-12,5*	-11,9*	5,1
		Диаст.	96±1,7	-17,7*	16,7*	6,4
	День	Сист.	157±2,3	-12,2*	11,6*	5,4
		Диаст.	99±1,9	-15,2*	16,2*	7,7
	Ночь	Сист.	143±3,3	-13,9*	-12,6*	10
		Диаст.	87±1,5	-19,5*	-20,7	-
Средняя ЧСС	Сутки	68±1,8	+4,4	+1,4	-	
	День	73±1,6	-	+1,3	-	
	Ночь	61±1,4	+4,9	+1,6	-	
Индекс времени, %	Сист.	88±3,2	-48,8*	-46,6*	-4,5	
	Диаст.	73±4,6	-65,8*	-61,7*	-6,2	
Индекс площади, мм рт.ст./ч	Сист.	448±46,3	-63,6*	-59,6*	-6,3	
	Диаст.	231±24,2	-77,9*	71,9*	-7,3	

Примечание. * - статистически достоверное ($p < 0,05$) изменение показателя относительно такового до лечения.

жение образования ангиотензина-II и гемодинамическая разгрузка сердечно-сосудистой системы в результате вазодилатации, увеличения диуреза и уменьшения активности симпатической нервной системы [19]. Ставшие классическими в области доказательной медицины исследования CONSENSUS, V-HeFT, SOLVD, STOP-Hypertension 2 и ABCD раскрыли большие возможности применения эналаприла-малеата в качестве средства, замедляющего прогрессирование сердечной недостаточности, снижающего АД, обладающего органопротективными свойствами, а также улучшающего качество и прогноз жизни больных [20]. Аналогичные положительные результаты были получены в исследованиях ATLAS, GISSI-3 и EUCLID [20] при применении у больных с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и сахарным диабетом лизиноприла — более совершенного представителя иАПФ, являющегося активным, нелипофильным, препаратом с более длительным (24 ч) действием [10]. После проведенных многоцентровых исследований эналаприл, а в последние годы и лизиноприл, стали с успехом применяться на практике как в лечебных, так и профилактических целях.

В этой связи особую настороженность вызвало появление информации о возможном отрицательном взаимодействии эналаприла с аспирином и другими НПВС. Так, в многоцентровом исследовании SOLVD [18] было отмечено снижение кардиопротективного эффекта эналаприла у больных с ХСН при применении аспирина. Однако до настоящего времени эти данные не получили убедительного подтверждения [1, 13]. В целом ряде ранее проведенных исследований показано снижение в диапазоне от 3 до 34% антигипертензивного эффекта эналаприла при его комбинированном применении с НПВС [15, 16, 17]. Аспирин и индометацин в большей степени снижали терапевтическую активность иАПФ, чем индобуфен [16].

Считается, что основной причиной уменьшения гемодинамической активности иАПФ является НПВС-индуцированное угнетение синтеза вазодилатационных простагландинов [3, 13, 14, 15]. Существуют также данные о том, что снижение терапевтического эффекта иАПФ препаратами АСК имеет дозозависимый характер и начинается лишь при применении АСК в суточной дозе 300 мг и более [3, 5, 7, 13]. Убедительных доказательств отрицательного взаимодействия иАПФ и АСК в противотромботической дозировке (100-300 мг) получено не было [1, 11].

В проведенном исследовании с помощью суточного мониторирования АД (СМАД) получены данные, подтверждающие высокую антигипертензивную активность иАПФ эналаприла и лизиноприла, а также воз-

можность снижения гипотензивного действия при комбинированном применении этих препаратов с НПВС. Анализ современной литературы позволяет сделать предположение, что угнетение синтеза вазодилатирующих простагландинов является далеко не единственным механизмом взаимодействия иАПФ и НПВС. Возможно, в основе отрицательного взаимодействия иАПФ и НПВС лежат метаболические механизмы, связанные с биотрансформацией эналаприла и АСК. Речь идет о гидролизе препаратов в печени под действием эстераз. С помощью этих ферментов эналаприл превращается в активную форму — эналаприлат, а АСК — в первичный метаболит — салициловую кислоту. Гидролитическая активация эналаприла и инаktivация аспирина является ключевым этапом в метаболизме препаратов, определяющих их терапевтическую активность [2, 8, 12, 19]. Гидролиз ацетилсалициловой кислоты не зависит от возраста и пола человека и не может быть увеличен приемом повторных доз препарата [4]. Предположение о близости процессов метаболической трансформации НПВС и эналаприла подтверждается сведениями о близком по времени достижения максимальной концентрации в крови (3-4 ч) метаболитов этих лекарственных форм (эналаприлата и салицилата). Таким образом, имеется основание предполагать, что пролекарственные формы иАПФ, в частности эналаприл-малеат, и НПВС, в частности ацетилсалициловая кислота, могут находиться в конкурентных взаимоотношениях в процессе печеночного метаболизма. Сделанное предположение 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. Таким образом, в случае необходимости комбинированного применения иАПФ с НПВС следует отдать предпочтение лизиноприлу в связи с меньшим риском отрицательного взаимодействия препаратов.

Необходимо также отметить, что взаимодействие иАПФ с НПВС имеет дозозависимый характер. Для большинства НПВС, применяющихся в сравнительно узком диапазоне эффективных терапевтических дозировок, проблема дозозависимой вариабельности взаимодействия с иАПФ не имеет большого практического значения. Так, в случае комбинированного использования препаратов необходимо учитывать риск снижения антигипертензивного эффекта и возможность уменьшения этого риска за счет применения лизиноприла. Сложнее обстоит дело при использовании аспирина. На практике АСК применяется в очень широком диапазоне: от нескольких граммов до 100 мг и менее.

Учитывая результаты ранее проведенных исследований [1], в частности GISSI-3 [11] и полученные нами данные, можно заключить, что курсовое назначение АСК в противотромботических дозах 100-300 мг не уменьшает терапевтические эффекты иАПФ. При применении АСК в больших дозировках риск отрицательного взаимодействия с иАПФ возрастает, о чем необходимо помнить при лечении больных, отдавая предпочтение активным препаратам иАПФ, не требующих метаболической биотрансформации в печени или увеличивая дозы иАПФ до достижения желаемого терапевтического воздействия.

Вместе с тем, учитывая результаты исследования SOLVD [18], полностью исключить вероятность отрицательного взаимодействия малых доз аспирина с иАПФ, особенно при очень длительном применении этих препаратов, пока не представляется возможным. Этот вопрос, так же как и поиск новых альтернативных профилактических комбинаций иАПФ с другими антиагрегантными препаратами, в частности, возможно, с клопидогрелем или дипиридамолом, подлежит дальнейшему изучению.

Выводы:

1. По данным СМАД, отмечается снижение антигипертензивного эффекта эналаприла при его комбинированном применении с НПВС.
2. При лечении лизиноприлом НПВС менее выра-

женно снижают его антигипертензивную активность. Комбинация этих препаратов является предпочтительной для применения у больных АГ с дегенеративными заболеваниями суставов.

3. Аспирин в малых дозах (100 мг) не оказывает отрицательного влияния на антигипертензивный эффект эналаприла.

Abstract

20 patients with arterial hypertension of I-II degree were treated with different regimes of ACE inhibitors under the daily BP monitoring. Next treatment regimes were administered: enalapril.

(5mg b.i.d.) and lisinopril (10 mg p.d.) as monotherapy, and also in a combination with NSAID -indomethacin (25 mg t.i.d.) or ibuprofen (400 mg t.i.d.) or aspirin (500 mg b.i.d.). The assessment of BP dynamics was performed in 10 patients on aspirin 500 mg and 100 mg.

It was demonstrated, that the combined administration with NSAID results in reduction of antihypertensive effect of enalapril (according to parameters of BP daily monitoring - from 22 up to 50 %) and in much less degree - in case with lisinopril (according to parameters of BP daily monitoring - not more than 10%). Aspirin in a daily dose 100 mg did not cause reduction of antihypertensive effect.

The concept of competitive interaction between ACE inhibitors and NSAID in process of liver metabolism of preparations was offered as explanation for the received data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Некоторые аспекты совместного применения ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ у больных в постинфарктном периоде // Клиническая фармакология и терапия, 2000, т. 9, № 4, с. 16-18.
2. Ясиновский М.А., Лецинский А.Ф., Баркаган З.С., Остапчук Н.А. // Салицилаты. (Современные представления о фармакодинамике и клиническое применение). - М., 1975, с. 232.
3. Alimento M., Campodonico J., Santambrogio G. et al. The antagonistic effect of aspirin on the expression of prostaglandin participation in the antihypertensive activity of ACE inhibitors, *Catrdiologia*, 1997, vol. 42(6), p. 605-610.
4. Costello P.B., Caruana J.A., Green F.A. The relative roles of hydrolases of erythrocyte and other tissue in controlling aspirin survival in vivo, *Arthritis Rheum*, 1984, vol. 26, p. 422-31.
5. De Groote P., Aumegeat V., Meurice T. et al. Aspirin, angiotensin converting enzyme inhibitors and cardiac insufficiency. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss*, 2000, vol. 93(2), p. 167-171.
6. Dzau V., Packer M., Litty L. et al. Prostaglandines in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N. Engl. J. Med.*, 1984, vol. 310, p. 347-352.
7. Hall D., Zeitler H., Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effect of enalapril by aspirin in severe heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, vol. 20, p. 1549-1555.
8. Hutt A.J., Caldwell J., Smith R.L. The metabolism of aspirin in man: a population study. *Xenobiotica*, 1986, vol. 16, p. 239-248.
9. Leor J., Reicher-Reiss H., Goldbourt U. et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, vol. 33, p. 1920-1925.
10. Langtry H., Markham A. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in elderly patients. *Drugs Aging*, 1997, vol. 10(2), p. 131-166.
11. Latini R., Santoro E., Masson S. et al. Aspirin does not interact with ACE inhibitors when both are given early after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Trial. *Heart Dis.*, vol. 2(3), p. 185-90.
12. Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, vol. 10, p. 285S-290S.
13. Nawarskas J.J., Spinler S.A. Does aspirin interfere with the therapeutic efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or congestive heart failure, *Pharmacotherapy*, 1998, vol. 18(5), p. 1041-1052.
14. Nguyen K., Aursnes I., Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction subgroup CONSENSUS II, *Am.J.Cardiol*, 1997, vol. 79(2), p. 115-119.
15. Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs, *Cardiology*, 1997, vol. 88, suppl. 3, p. 47-51.
16. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure., *Arch. Intern. Med.*, 1993, vol. 153, p. 477-484.
17. Salvetti A. Newer ACE inhibitors. A look at the future., *Drugs*, 1990, vol. 40, p. 800-828.
18. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N.Engl.J. Med.*, 1992, vol. 327, p. 685-691.
19. Unger T., Gohlke P., Gruber M. Converting enzyme inhibitor. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
20. What'sWhat. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 5th edition. Astra Zeneca, Molndal, Sweden, 2001.