



Романова И.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Вопросы лекарственного взаимодействия в кардиологической практике. Акцент на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.03.2025

Принята: 14.04.2025

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

При одновременном назначении нескольких лекарственных средств вероятность лекарственного взаимодействия резко возрастает. Представлены примеры фармацевтического, фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств, применяемых в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделено лекарственному взаимодействию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов, в частности фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

Ключевые слова: лекарственное взаимодействие, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов

Romanova I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Drug Interactions in Cardiological Practice. Focus on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.03.2025

Accepted: 14.04.2025

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

When several drugs are prescribed simultaneously, the probability of drug interactions increases sharply. Examples of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of drugs used in the treatment of cardiovascular diseases are presented. Particular attention is paid to drug interactions with angiotensin-converting enzyme

inhibitors and calcium channel blockers, in particular the fixed combination of perindopril and amlodipine.

Keywords: drug interactions, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers

Вопросы лекарственного взаимодействия в клинической практике остаются наиболее сложными при фармакотерапии любой патологии, при этом наиболее важной задачей при одновременном или последовательном назначении лекарственных препаратов (ЛП) является исключение их нерациональных, небезопасных комбинаций и повышение эффективности лекарственной терапии. Классически выделяют фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств (ЛС).

Фармацевтическое взаимодействие может происходить до поступления ЛС в организм пациента, в его основе лежат физико-химические реакции между ЛС. Например, для разведения амиодарона для внутривенного введения следует применять только 5%-й раствор декстрозы (глюкозы), так как разведение в изотоническом растворе натрия хлорида может привести к образованию преципитата [1].

Еще более важным в клинической практике является фармакокинетическое взаимодействие, которое может проявляться на всех этапах «жизни» ЛС в организме человека, особенно при приеме внутрь: всасывание, распределение, метаболизм и выведение. Ниже приведены примеры таких взаимодействий.

На этапе распределения (данные механизмы взаимодействия имеют наибольшее клиническое значение для ЛС, которые связываются с белками плазмы более чем на 90%) фибраты вытесняют варфарин из связи с белками плазмы крови, увеличивая риск развития чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений, так как не связанные с белками плазмы ЛС являются активными [2].

На этапе биотрансформации ЛС (по механизмам индукции или ингибирования изоферментов цитохрома Р-450) амиодарон ингибирует СYP2C9 и повышает концентрацию варфарина в плазме крови, что приводит к усилению антикоагулянтного действия варфарина, увеличению риска кровотечений [2].

На этапе выведения лекарственное взаимодействие возможно по механизмам влияния на клубочковую фильтрацию, угнетения канальцевой секреции или секреции гепатоцитами в желчь (осуществляется с помощью транспортеров ЛС), изменения канальцевой реабсорбции. Реабсорбция в почечных канальцах слабощелочных соединений зависит от значения рН первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем меньше степень ионизации вещества, тем выше его липофильность и тем интенсивнее протекает реабсорбция в почечных канальцах. Более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и в большей степени выделяются с мочой. Для подщелачивания мочи используется натрия гидрокарбонат, а для подкисления – аммония хлорид.

Следует иметь в виду, что при взаимодействии нескольких ЛС их фармакокинетика может меняться на нескольких этапах одновременно. Верапамил ингибирует транспортный белок Р-гликопротеин, что приводит к увеличению всасывания дигоксина, угнетению его выведения, повышению уровня дигоксина в плазме [3].

Синергичное или антагонистичное фармакодинамическое взаимодействие (влияние одного ЛС на фармакологическую активность другого без изменения концентрации ЛС в плазме и на молекулах-мишенях: рецепторах, ферментах, ионных каналах) в зависимости от механизма, лежащего в его основе, может быть прямым и косвенным (непрямым, в частности, на уровне функциональных систем). Пример антагонистичного взаимодействия: альфа-адреноблокаторы (например, доксазозин) препятствуют сосудосуживающему действию норадреналина, и в целом отмечается снижение эффекта от действия норадреналина при одновременном назначении с бета-адреноблокаторами, диуретиками и другими гипотензивными лекарственными препаратами [4].

Наибольшее значение в клинической практике имеет синергичное взаимодействие лекарственных препаратов. Различают несколько видов синергизма. При сенситизирующем действии один препарат усиливает эффект другого, не вмешиваясь в механизм его действия. Потенцирование предполагает, что конечный эффект превосходит сумму эффектов входящих в комбинацию компонентов: атенолол и ивабрадин при их совместном использовании позволяют достичь большего влияния на частоту сердечных сокращений при синусовой тахикардии, чем при их использовании по одному (оба вызывают отрицательный хронотропный эффект) [5]. Также одновременное применение дигоксина и бета-адреноблокатора у пациентов с тахисистолической формой фибрилляции предсердий позволяет достичь оптимальной частоты сокращения желудочков.

Суммационный синергизм предполагает, что конечный эффект совместного назначения 2 или более препаратов равняется сумме их эффектов. Например, при сочетании аспирина и клопидогрела их антиагрегантный эффект суммируется [6].

Аддитивное действие характеризуется тем, что фармакологический эффект комбинации ЛС выражен сильнее, чем действие одного из компонентов, но в то же время слабее их предполагаемого суммарного действия. Например, для предупреждения нарушений калиевого баланса тиазидные диуретики сочетают с калийсберегающим диуретиком спиронолактоном. В результате конечное действие такой комбинации превосходит по силе эффекта спиронолактон и гидрохлортиазид в отдельности, но значительно уступает сумме их эффектов [7]. Не вдаваясь в подробности риска развития гипотензии, нарушения электролитного состава плазмы крови, гиповолемии, отметим, что аддитивное действие в отношении диуретического эффекта возможно при так называемой последовательной блокаде нефрона: сочетанного назначения тиазидного/тиазидоподобного диуретика, калийсберегающего и петлевого диуретика (тиазидные/тиазидоподобные действуют на начальную часть дистального канальца, петлевые – преимущественно на восходящий отдел петли Генле, а калийсберегающие – на конечную часть дистального канальца). Еще одним примером аддитивного взаимодействия является совместное назначение бета-адреноблокаторов и нитроглицерина при ишемической болезни сердца (ИБС): возможно усиление как антиангинального, так и гипотензивного эффекта нитроглицерина [8].

Наибольшее количество примеров рационального (аддитивного) лекарственного взаимодействия в кардиологической практике отмечается между препаратами, характеризующимися гипотензивным и антиангинальным/антиишемическим эффектом. Это следующие препараты:

- блокаторы кальциевых каналов (БКК) (дигидропиридиновые производные) и бета-адреноблокаторы – при такой комбинации бета-адреноблокаторы

препятствуют развитию выраженных сосудистых эффектов и рефлекторной тахикардии БКК, которая, с одной стороны, снижает гипотензивный эффект, а с другой – увеличивает потребность миокарда в кислороде; БКК нивелируют негативное воздействие бета-адреноблокаторов на обмен липидов и глюкозы, а также на периферическое сопротивление сосудов (данная комбинация эффективна при артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с ИБС, также при АГ, рефрактерной к монотерапии);

- БКК и диуретики; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) и БКК (дигидропиридиновые/недигидропиридиновые производные); бета-адреноблокаторы и альфа-адреноблокаторы – гипотензивное действие усиливается при их совместном назначении;
- БКК (дигидропиридиновые производные) и агонисты имидазолиновых рецепторов – такая комбинация позволяет предупредить повышение симпатического тонуса, характеризуется метаболической нейтральностью, однонаправленным воздействием на повышенное артериальное давление (АД);
- иАПФ / БРА II в сочетании с диуретиками (с осторожностью с калийсберегающими диуретиками) – совместное применение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), и диуретиков обеспечивает благоприятное воздействие на задержку натрия и воды и активацию РААС; гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом препаратов, влияющих на РААС; нейтральное или благоприятное влияние иАПФ / БРА II на липидный и пуриновый обмен, толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность нивелирует негативные метаболические эффекты диуретической терапии.

В кардиологической практике наиболее часто применяемыми группами ЛП являются средства, влияющие на РААС, в частности иАПФ и БРА II. Основными показаниями иАПФ (в зависимости от конкретного ЛП) к медицинскому применению являются: артериальная гипертензия; профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с выраженными атеротромботическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (наличие ИБС или инсульта в анамнезе, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей), сахарным диабетом и с хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска; вторичная профилактика у пациентов с острым инфарктом миокарда (снижение риска смерти, начиная с острой фазы инфаркта миокарда, у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при назначении через 48 часов после начала заболевания); лечение гломерулярных заболеваний почек (начальная стадия диабетической нефропатии с наличием микроальбуминурии, явная диабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии у пациентов с хотя бы одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, явная недиабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии (более 3 г/день)); лечение хронической сердечной недостаточности.

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ, что, с одной стороны, приводит к уменьшению образования ангиотензина II – основного эффектора РААС, с другой – тормозит деградацию брадикинина, калликреина, субстанции Р. Это обуславливает фармакологические эффекты иАПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек. Одним из

механизмов антиишемического действия ингибиторов АПФ является артериовенозная периферическая вазодилатация, устраняющая гемодинамическую перегрузку сердца (как заполнением, так и сопротивлением) и снижение давления в желудочках. Кроме того, иАПФ оказывают прямое положительное воздействие на коронарный кровоток, уменьшая вазопрессорные симпатoadреналовые эффекты.

Препараты из группы иАПФ отличаются между собой по химической структуре (наличие или отсутствие сульфгидрильной группы), фармакокинетическим свойствам (наличие активного метаболита, особенность элиминации из организма, продолжительность действия, тканевая специфичность). Выделяют препараты, изначально представляющие собой фармакологически активную форму (каптоприл, лизиноприл), и препараты, представляющие собой пролекарства (фармакологически неактивные), которые лишь после всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате гидролиза превращаются в активные метаболиты (например, периндоприл в периндоприлат и др.), преобразование в активные диацидные метаболиты происходит в основном в печени, отчасти в слизистой оболочке органов желудочно-кишечного тракта. По продолжительности клинического эффекта иАПФ делятся на препараты: короткого действия, которые необходимо назначать 2–3 раза в сутки (каптоприл); средней продолжительности действия, которые необходимо принимать 2 раза в сутки (эналаприл); длительного действия, которые в большинстве случаев можно принимать 1 раз в сутки (лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл и др.). В зависимости от физико-химических свойств и особенностей метаболизма разделяются на липофильные лекарства (например, каптоприл), липофильные пролекарства с преимущественным выведением через почки (например, периндоприл), липофильные пролекарства, имеющие 2 пути элиминации (например, рамиприл), и гидрофильные лекарства (например, лизиноприл) [9].

Особое место среди иАПФ занимает периндоприл, который обладает наиболее высоким сродством к тканевой РААС и в дополнение к антигипертензивным и органопротективным свойствам (кардио-, нефро- и др.) проявляет еще и плеiotропные – улучшает функции сосудистого эндотелия и снижает концентрацию маркеров системного воспаления [10]. По данным международных рандомизированных клинических исследований, обладает высокой эффективностью в отношении вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета) и снижения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с высокой безопасностью при длительном применении [11].

БКК – довольно разнородная группа ЛС. Они отличаются друг от друга по химической структуре, фармакодинамике, клиническим и возможным нежелательным эффектам. БКК метаболизируются в печени и выводятся в основном с мочой. При заболеваниях почек фармакокинетика БКК мало изменяется, тогда как при болезнях печени их период полужизни и биодоступность увеличиваются.

Основной механизм действия БКК – блокада медленных кальциевых каналов L-типа, ингибирование транспорта ионов кальция через мембрану кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов без влияния на концентрацию кальция в плазме, но с уменьшением накопления кальция внутри клеток (в конечном итоге изменяют кальциевый ток). Все БКК, расслабляя гладкие мышцы артериол, снижают АД и общее периферическое сопротивление сосудов. Прежде всего дигидропиридиновые

производные (нифедипин, амлодипин, лацидипин, лерканидипин и др.) хорошо зарекомендовали себя в кардиологической практике для контроля АД у пациентов с АГ, облегчения симптомов стенокардии и хронической сердечной недостаточности благодаря сосудорасширяющему эффекту и снижению нагрузки на сердечную мышцу; являются незаменимыми при вазоспастической стенокардии. Кроме того, кальциевые каналы оказываются задействованы в генерации пейсмекерной активности клеток синусового узла и проведении импульса по атриовентрикулярному узлу, следовательно, БКК (недигидропиридиновые производные – верапамил и дилтиазем) оказывают прямое отрицательное инотропное воздействие на миокард и относятся к IV классу антиаритмических средств по классификации Vaughan Williams [12]. Необходимо отметить, что дигидропиридиновые БКК хорошо проходят гематоэнцефалический барьер и могут накапливаться в тех отделах головного мозга, которые наиболее подвержены изменениям при болезни Альцгеймера: коре, таламусе и гиппокампе, осуществляя нейропротективное воздействие за счет ингибирования транспорта кальция в нейроны головного мозга – основного механизма старения головного мозга и, соответственно, развития болезни Альцгеймера [13].

В группе дигидропиридинов выделяются препараты длительного действия, в частности амлодипин. Главной его особенностью с точки зрения клинического применения является большая продолжительность действия ($T_{1/2}$ равен 35–50 часов). Его сывороточная концентрация и эффект нарастают в течение 5–7 дней лечения. Действие амлодипина проявляется медленно, так как его растворимость в жирах в 3–4 раза ниже, чем, например, у нифедипина [14].

Клиническая эффективность при одновременном применении БКК и иАПФ выражается прежде всего в усилении гипотензивного эффекта (комбинация будет эффективна как при высоко-, так и при низкорениновой АГ), дополнении друг друга за счет разного механизма действия, оказании вазодилатирующего и потенцировании натрийуретического действия. Еще одним аргументом в пользу одновременного применения этих 2 групп препаратов является нейтрализация ингибиторами АПФ возможной активации симпатoadреналовой системы под действием БКК.

Доказательства клинической эффективности комбинированного применения периндоприла и амлодипина получены в нескольких исследованиях, в частности в исследовании ASCOT-BPLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), в котором участвовали 19 257 пациентов с АГ и другими факторами сердечно-сосудистого риска (3 и более), сравнивались 2 стратегии лечения: периндоприл + амлодипин и атенолол + диуретик. В группе терапии, основанной на комбинации периндоприл + амлодипин, отмечено значительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с лечением комбинацией атенолол + диуретик. Наблюдалось снижение сердечно-сосудистой смертности на 24%, фатального и нефатального инсульта на 23%, нарушения функции почек на 15%, общего количества сердечно-сосудистых событий на 16% и реваскуляризации на 14% [15].

Важной особенностью комбинации периндоприла и амлодипина является эффективное снижение не только периферического, но и центрального АД, что показано в исследовании CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) – субисследование ASCOT. Эта особенность имеет большое клиническое значение, так как повышение центрального АД и центрального пульсового давления увеличивает риск инсульта, ишемии миокарда и гипертрофии левого желудочка [16].

Клинический синергизм между эффектами периндоприла и амлодипина по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС был доказан в исследовании EUROPA. По его результатам, добавление периндоприла к амлодипину значительно снизило общую смертность на 46% ($p < 0,01$ против плацебо) и частоту первичной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и реанимации после внезапной коронарной смерти) на 35% ($p < 0,05$ против плацебо). Также отмечено снижение сердечно-сосудистой смертности на 41%, количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 54% и частоты инфаркта миокарда на 28% [17].

Таким образом, при совместном назначении иАПФ и БКК усиливается антигипертензивное действие и потенцируются многочисленные плейотропные и органопротективные эффекты 2 групп препаратов. Периндоприл и амлодипин, которые изучались в комбинации в ряде крупных клинических исследований, доказали клиническую значимость в улучшении прогноза у пациентов с АГ и ИБС, снижая смертность [18].

Одним из препаратов с фиксированной комбинацией является ЛП Битенза (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь). Действующими веществами этого препарата являются периндоприла трет-бутиламин и амлодипина малеат. ЛП Битенза выпускается в твердых желатиновых капсулах и доступен в дозировках 4 мг / 5 мг, 4 мг / 10 мг, 8 мг / 5 мг, 8 мг / 10 мг. Широкий спектр дозировок, составляющих фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина (от минимальной до максимальной), отвечает всем современным рекомендациям по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (АГ и/или стабильной ИБС) и дает врачу возможность персонализированного подхода к каждому пациенту. Продолжительность действия ЛП Битенза более 24 часов обеспечивает стабильность АД у пациентов с его чрезмерными колебаниями в течение суток, а также позволяет рекомендовать прием препарата 1 раз в сутки и, как следствие, повышать приверженность пациентов к лечению.

Эквивалентность ЛП Битенза оригинальному препарату Престанс (периндоприл + амлодипин, 10 мг / 10 мг), таблетки («Ле Лаборатуар Сервье», Франция), подтверждена результатами проспективного открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования фармакокинетики и биоэквивалентности у здоровых добровольцев с однократным приемом внутрь натощак (главный исследователь Хохлов А.Л., академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации).

ЛП Битенза – эффективное и безопасное средство в руках врача, обеспечивающее высокий уровень контроля за артериальным давлением, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, органопротективное действие, безопасность и удобство применения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Instructions for medical use of the medicinal product. Amiodarone. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/19_02_1390_i.pdf (accessed 31.03.2025). (in Russian)
2. General characteristics of the drug. Warfarin. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/19_07_1940_s.pdf (accessed 31.03.2025). (in Russian)

3. General characteristics of the drug. Digoxin. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/24_10_2334_s.pdf (accessed 31.03.2025). (in Russian)
4. General characteristics of the drug. Norepinephrine. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/24_12_2596_s.pdf (accessed 31.03.2025). (in Russian)
5. General characteristics of the drug. Ivabradine. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/22_12_3289_s.pdf (accessed 31.03.2025). (in Russian)
6. Instructions (information for specialists) for medical use of the drug. Clopidogrel. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/19_05_1871_s.pdf (accessed 31.03.2025). (in Russian)
7. General characteristics of the drug. Spironolactone. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_05_2367_s.pdf (accessed 31.03.2025). (in Russian)
8. Instructions (information for specialists) for medical use of the drug. Nitroglycerin. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_05_1374_s.pdf (accessed 31.03.2025). (in Russian)
9. Metelica V.I. (2002) *Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs*. 2nd ed. Moscow; St. Petersburg: BINOM: Nev. dialect. (in Russian)
10. Morozova T.E., Gontarenko S.V., Kuz'mina E.R. Principles of choice of an angiotensin-converting enzyme inhibitor: Specific features of perindopril. *Ther Arc*. 2014;86(9):115–118. (in Russian)
11. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D., et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: Manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol*. 2001;88(9, suppl. 1). DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01878-1
12. Lei M., Wu L., Terrar D.A., et al. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation*. 2018;138(17):1879–1896. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035455
13. Ostroumova O.D., Starodubova A.V., Ostroumova T.M., et al. Cognitive disorders and dementia in old patients with arterial hypertension. *Kardiologija*. 2018;58(10):71–79. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10186 (in Russian)
14. Cvetkova O.A. Safety and efficacy of the calcium antagonist amlodipine in the treatment of arterial hypertension and ischemic heart disease. *RMZh*. 2010;18(22):1348–1350. (in Russian)
15. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
16. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–1225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
17. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J., et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010;159(5):795–802. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.042
18. Leonova M.V. Clinical pharmacology of the combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: Benefits of the perindopril arginine and amlodipine combination. *Cardiovasc Ther Prev*. 2010;9(8):55–62. (in Russian)