

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев Л.С. Ботулизм / Л.С. Бондарев, Ю.С. Варенко. – К. : Здоров'я, 1990. – 70 с.
2. Зубик Т.М. Ботулизм. / Под ред. проф. Ю.В. Лобзина // Инфекционные болезни / Лобзин Ю.В., Зубик Т.М. – СПб., – Спецлит. 2001. – С.147-156.
3. Никифоров В.В. Ботулизм: клинические особенности и современные подходы к терапии / В.В. Никифоров // Терапевтический архив. – 2001. – №11. – С. 91-101.
4. Никифоров В.В. Томилин Ю.Н. Терапия ботулизма: проблемы и решения / В.В. Никифоров, Ю.Н. Томилин // Международный медицинский журнал. – 2005. – №2. – С. 119-123.
5. Лобзин Ю.В., Зубик Т.М. Ботулизм у военнослужащих: Диагностика и лечение / Ю.В. Лобзин, Т.М. Зубик // Военно-медицинский журнал. – 2003. – №3. – С. 65-67.
6. Цинзерлинг В.А. Интоксикационные поражения нервной системы / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина [руководство для врачей многопрофильных стационаров]. – Санкт-Петербург.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 447 с.
7. Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней ВМА им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 22-23 марта 2006 г.) / СПб.: 2006. – С.148.
8. Попелянский Я.Ю. Поражение нервной системы при ботулизме / Попелянский Я.Ю., Фокин М.А., Пак С.Г. – М.: Медицина. – 2000. – 192 с.
9. Ботулизм: трудности диагностики / И.Г. Ретинская, Л.Ф. Касаткина, Д.В. Сиднев [и др.] // Неврологический журнал. – 2006. – Т.11. – С. 22-24.
10. Schechter R. Extreme potency of botulinum toxin / R. Schechter, S.S. Amon // Lancet. – 2000. – Vol. 15. – №355(9199). – P.237-243.
11. Masselli R.A. Botulinum / R.A. Masselli // Muscle Nerve. – 2000. – №23. – P. 1137-1144.

© Лядова Т.И., Волобуева О.В., Малий В.П., Тимкович М.А., 2009

УДК: 616.12-008.313.2

## ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

*М.С. Мальцева, Л.А. Мартимьянова, О.А. Власенко, В.Н. Савченко*  
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Описана клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в рамках классификационной системы АТС. Представлена клиническая классификация, фармакокинетика и фармакодинамика препаратов. Рассмотрены показания к применению и особенности использования ИАПФ в терапевтической клинике. Расставлены акценты применения препаратов группы при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. Даны основные противопоказания, особенности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, побочные эффекты и симптомы передозировки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клиническая фармакология, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

## ИНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В ТЕРАПЕВТИЧНІЙ КЛІНІЦІ

*М.С. Мальцева, Л.О. Мартим'янова, О.О. Власенко, В.М. Савченко*  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Описана клінічна фармакологія інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) в межах класифікаційної системи АТС. Подана клінічна класифікація, фармакокінетика і фармакодинаміка препаратів. Розглянуті показання до застосування та особливості використання ІАПФ в терапевтичній клініці. Розставлені акценти застосування препаратів групи при артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності та ішемічній хворобі серця. Подані основні протипоказання, особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами, побічні ефекти і симптоми передозування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** клінічна фармакологія, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

## ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN THE THERAPEUTIC CLINIC

*M.S. Maltseva, L.O. Martymianova, O.O. Vlasenko, V.M. Savchenko*  
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The clinical pharmacology of inhibitors of angiotensin converting enzyme (IACE) in the classification system of ATS is described. Clinical classification, pharmacokinetics and peculiarities of drugs of this group are submitted. Indications for use and features of use of ACE inhibitors in a therapeutic clinic are considered. The emphases of this group of drugs are placed for hypertension, heart failure and ischemic heart disease. The primary contraindications, emphases of interaction with other drugs, side effects and symptoms of overdose are given.

**KEY WORDS:** clinical pharmacology, inhibitors of angiotensin converting enzyme

### Историческая справка

История открытия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) начинается с 60-х годов XX века, когда было замечено, что укус бразильской змеи *Bothrops jararaca* приводит к резкому снижению уровня артериального давления (АД). Пептиды, которые обнаружили в яде, потенцируют гипотензивный эффект брадикинина, подавляя киназазу-2. Выделенное вещество назвали «брадикининпотенцирующий фактор». После ряда дополнительных исследований, Yang и соавт. показали, что оно идентично ИАПФ. Так был создан первый ИАПФ – тепротид [1].

Клиническое применение ИАПФ насчитывает более 30 лет и берёт своё начало с 1975 года, когда D. Cushman и M. Ondetti синтезировали первый непептидный представитель этой группы препаратов, который получил название «каптоприл» [2]. Вскоре, в середине 70-х годов прошлого века были синтезированы еще два ИАПФ – лизиноприл и эналаприл. В 80-е годы появились несколько десятков химических соединений, которые способны тормозить активность превращение ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II.

За период, в котором доказательная медицина заняла лидирующие позиции, ингибиторы АПФ вошли в перечни основных средств лечения артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

### АТС классификация ИАПФ

C09 СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

C09A ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ)

C09A A Ингибиторы АПФ

C09A A01 Каптоприл

C09A A02 Эналаприл

C09A A03 Лизиноприл

C09A A04 Периндоприл

C09A A05 Рамиприл

C09A A07 Беназеприл

C09A A09 Фозиноприл

C09AA10 Трандолаприл

C09AA13 Мозексиприл

C09AA14\*\* Эналаприлат

В клинической практике единой классификации не существует.

Выделяют следующие классификации: в зависимости от характера химической группы, взаимодействующей с активным центром АПФ, по активности ИАПФ, фармакокинетическая классификация, по тропности к тканевому АПФ.

*В зависимости от характера химической группы в молекуле препарата*, ответственной за взаимодействие с активным центром ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), различают:

1. ИАПФ 1 поколения, содержащие сульфгидрильную группу: каптоприл, пивалоприл, зофеноприл.
2. ИАПФ 2 поколения, содержащие карбоксильную группу: эналаприл, лизиноприл, цилазаприл, рамиприл, периндоприл, беназеприл, мозексиприл.
3. Ингибиторы АПФ 3 поколения (фосфорсодержащие ИАПФ): фозиноприл, церонаприл.
4. Ингибиторы АПФ 4 поколения, содержащие гидроксамовую группу: идраприл.

*Классификация по активности ИАПФ* выделяет:

1. Активные лекарственные формы – непосредственно обладают биологической активностью (каптоприл, альцеприл, альтиоприл, фентиаприл, либензаприл, лизиноприл, церонаприл)
2. Пролекарства – после всасывания в ЖКТ в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты (например, эналаприл – в эналаприлат, фозиноприл – в фозиноприлат и т.д.).

С учетом путей выведения препарата из организма, L.Оrie (1994) предложил *фарма-*

**кокинетическую классификацию ИАПФ:**

Класс I – липофильные лекарства (элиминация преимущественно почками)

Каптоприл  
Алацеприл  
Альтиоприл  
Фентиоприл

Класс II – липофильные пролекарства

Подкласс IIA – препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%):

Бензеприл  
Делаприл  
Зофеноприл  
Квинаприл  
Периндоприл  
Цилазаприл  
Эналаприл

Подкласс IIB – препараты с двумя основными путями элиминации:

Мозексиприл  
Рамиприл  
Спироприл  
Фозиноприл

Подкласс IIC – препараты с преимущественно печеночной элиминацией:

Темокаприл  
Трандолаприл

Класса III – гидрофильные препараты (элиминируются преимущественно почками):

Лизиноприл  
Либензаприл  
Церонаприл

Также классифицируют ИАПФ по тропности к тканевому АПФ, большая часть которого сосредоточена в клетках эндотелия. Наибольшей тропностью в тканевому ИАПФ обладает квинаприл, его способность к взаимодействию с АПФ эндотелиоцитов в 25 раз больше, чем у каптоприла, в 19 – фозиноприла, в 16 – эналаприла (связывание квинаприла с эндотелиальным АПФ миокарда в 24 раза больше эналаприла), в 5 раз больше эта способность, нежели у рамиприла, в 2 – периндоприла, в 1,4 – бензеприла [3].

**Фармакокинетика**

Ингибиторы АПФ чаще всего назначают per os, иногда парентерально (эналаприл). Большинство из них хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Поступая в кровоток, молекулы активного вещества связываются с белками и оказывают там свое действие. Они обладают фармакологической активностью, а в печени подвергаются дальнейшим превращениям. Пролекарства же становятся активными только после метаболической трансформации (гидролиза) в органах и тканях.

С целью улучшения всасывания боль-

шинство современных ИАПФ выпускаются в виде пролекарств. ИАПФ в виде пролекарств отличаются от неэстерифицированных препаратов несколько более отсроченным началом действия и увеличением продолжительности эффекта.

Фармакокинетика активных ингибиторов АПФ неодинакова. Липофильные препараты (например, каптоприл) частично метаболизируются в печени с образованием метаболитов, некоторые из которых обладают биологической активностью, в то время как гидрофильные ингибиторы АПФ типа лизиноприла, либензаприла и церонаприла не метаболизируются в организме и выводятся почками в неизменном виде. Системная биодоступность липофильных ингибиторов АПФ, как правило, выше, чем у гидрофильных препаратов [4].

Известно, что биотрансформация неактивных ингибиторов АПФ в активные метаболиты происходит главным образом в печени. Кроме печени, определенную роль в метаболической трансформации пролекарственных форм ингибиторов АПФ играют гидролазы слизистой оболочки ЖКТ, крови и внесосудистых тканей. Почечная экскреция – главный путь элиминации всех известных активных ингибиторов АПФ и активных диацидных метаболитов большинства неактивных препаратов. Поэтому у больных с почечной недостаточностью обычно рекомендуется начинать терапию с назначения более низких доз ингибиторов, чем у больных с нормальной функцией почек.

Среди ингибиторов АПФ также выделяются препараты, активные диацидные метаболиты которых выводятся не только через почки, но и с желчью и калом. К ним относятся мозексиприл, рамиприл, спироприл, трандолаприл и фозиноприл. Эти ингибиторы АПФ более безопасны при длительном применении, чем препараты с преимущественно почечной элиминацией [5, 6].

Основные фармакокинетические свойства различных представителей группы ингибиторов АПФ представлены в табл. 1.

**Фармакодинамика**

Фармакологическое действие ингибиторов АПФ состоит в их способности подавлять активность ангиотензин I-превращающего фермента (или кининазы II) и, таким образом, влиянии на функциональную активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. Тормозя активность ангиотензин I-превращающего фермента, ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II и, в конечном счете, ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы, в

том числе артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Тормозя активность кининазы II, ингибиторы АПФ уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов и способствуют накоплению этих веществ в тканях и крови. Кинины самостоятельно или через высвобождение простагландинов E2 и I2 оказывают сосудорасширяющее и натрийуретическое действие.

Кроме того, ингибиторы АПФ, уменьшая превращение ангиотензина I в ангиотензин II, приводят к повышению содержания ангиотензина I в крови и тканях. Накопление ангиотензина I способствует повышенному его превращению в ангиотензин-(1-7), обладающего вазодилатирующим и натрийуретическим действием.

Помимо указанных эффектов, ингибиторы АПФ также снижают образование других

вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких, как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1. Также доказан эндотелиопротективный эффект ИАПФ, состоящий в восстановлении нарушенной функции эндотелия. ИАПФ повышают высвобождение оксида азота сосудистого эндотелия как важного фактора расслабления.

В целом действие ИАПФ связано с двумя ключевыми механизмами: уменьшением образования вазоконстриктивных веществ (ангиотензина II, а также норадреналина, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1), и увеличением образования или уменьшением распада вазодилатирующих веществ (брадикинина, ангиотензина-(1-7), оксид азота, простагландины E2 и I2).

Таблица 1

Основные фармакокинетические параметры ингибиторов АПФ

Препарат	Биодоступность (%)	Связывание с белками плазмы (%)	Период полужизни (ч)	Основной путь элиминации
Беназеприл	17-28	95-97	21-22	Почки
Каптоприл	75-90	30	2-6	Почки
Квинаприл	30-50	95-97	1-3	Почки
Лизиноприл	6-60	5-10	7-13	Почки
Моэксиприл	22	70-72	10	Почки + печень (50%)
Периндоприл	65-95	20	27-33 (120)	Почки
Рамиприл	55-65	56	23-48 (113)	Почки + печень (40%)
Спиреприл	28-69	89	40	Печень (85%)
Трандолаприл	40-60	80-94	16-24 (>100)	Печень + почки (33%)
Фозиноприл	32	95	12-15	Почки + печень (50%)
Эналаприл	40	50	2-11 (35)	Почки

Примечание.

В скобках – значения периода полужизни для конечной фазы элиминации.

### Эффекты ИАПФ

#### I. Гемодинамические эффекты ИАПФ:

1. Снижение общего периферического сопротивления.
2. Уменьшение наполнения левого желудочка.
3. Сохранение минутного объема кровообращения.
4. Малое влияние на частоту сердечных сокращений.
5. Уменьшение эндотелиальной дисфункции.

#### II. Нейрогуморальные эффекты ИАПФ:

1. Снижение уровня ангиотензина II и альдостерона, и увеличение выработки ренина и концентрации ангиотензина.
2. Снижение уровня адреналина, норадреналина и вазопрессина в плазме в результате блокирования ангиотензина II, который стимулирует секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников.
3. Увеличение уровней кининов, простаглицлина и оксида азота.

#### III. Антипролиферативные эффекты.

Один из основных эффектов класса ИАПФ – регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). По данным анализа более чем 100 исследований, ИАПФ уменьшают ГЛЖ в среднем на 45г (16,3 %). Отношение регрессии гипертрофии миокарда к снижению уровня АД максимально в сравнении с остальными группами гипотензивных препаратов – 2,3 г/мм рт.ст.

Механизм регрессии гипертрофии ЛЖ под влиянием ИАПФ:

- механическая причина (снижение АД – уменьшение постнагрузки);
- специфический эффект на ангиотензин II – изменение способности стимуляции роста;
- уменьшение провоцируемой ангиотензином II симпатической активности;
- уменьшение образования коллагена за счет ингибирования ангиотензина II, который действует как непосредственно на фибробласты, так и через стимуляцию секреции альдостерона;

- ингибция гидролиза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина, приводящая к уменьшению пролиферации фибробластов, воспалительных клеток инфильтрации, активации трансформирующего фактора роста  $\beta$  и отложению коллагена.

#### **IV. Ренопротективные эффекты.**

Доказано, что ИАПФ расширяют преимущественно эфферентные артериолы почек и меньше влияют на афферентные. Таким образом, внутривенное давление снижается, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазмоток с незначительным изменением скорости клубочковой фильтрации. Скорость клубочковой фильтрации остается неизменной или увеличивается вместе с фильтрационной фракцией. Кроме того, ИАПФ уменьшают почечное сосудистое сопротивление

Дилатация артериол почек может быть связана с увеличением внутривенной концентрации кининов, распад которых снижается. Таким образом осуществляется ренопротективный эффект всех препаратов класса ИАПФ.

#### **V. Антифибринолитические эффекты.**

Ангиотензин II стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) и агрегацию тромбоцитов. Брадикинин стимулирует активатор тканевого плазминогена. ИАПФ обладают ингибирующим эффектом по отношению к данным веществам, следовательно, приводит к обратным эффектам.

#### **VI. Гиполипидемические эффекты.**

Ряд исследований и клиническая практика показывает замедление развития атеросклероза при назначении ИАПФ. Так как эта их активность связана с тканевым АПФ, на 90% находящимся в эндотелии, они улучшают функцию эндотелия, понижают чувствительность к окисленным механизмам и сосудистое воспаление. Блокируя ангиотензин II и увеличивая уровень брадикинина и оксида азота, улучшающих эндотелиальную функцию, ИАПФ препятствуют прогрессированию процесса атерогенеза.

#### **VII. Гипогликемические эффекты.**

ИАПФ положительно влияют на метаболизм углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ – снижением концентрации ангиотензина II и повышением уровня в крови кининов. Ангиотензин II является конкурентным антагонистом инсулина, кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны восстанавливать ранний

пик секреции инсулина. Ангиотензин II непосредственно влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке. ИАПФ способны улучшать состояние эндотелиальной функции.

#### **VIII. Антиаритмические эффекты.**

Различные нарушения ритма, чаще всего фибрилляция предсердий, имеют в основе структурно-электрофизиологические изменения, которые возникают в результате ремоделирования миокарда и являются пусковым механизмом для манифеста нарушений ритма. Поэтому, наряду с использованием антиаритмиков, необходимо применение препаратов, стимулирующих регресс ремоделирования миокардиальной ткани, восстановление нормальной электрической активности сердца (так называемым non-channel drugs), к которым относятся ИАПФ.

#### **Показания и принципы использования в терапевтической клинике**

- I. Артериальная гипертензия.**
  - a. Неосложненная АГ (монотерапия, комбинированная терапия).
  - b. Осложненная АГ (моно- и комбинированная терапия):
    1. АГ + диабетическая нефропатия.
    2. АГ + ренопаренхиматозная нефропатия.
    3. АГ + гипертрофия левого желудочка.
    4. АГ + атеросклероз.
    5. АГ + протеинурия или микроальбуминурия.
    6. АГ + фибрилляция предсердий.
    7. АГ + метаболический синдром.
- II. Сердечная недостаточность и бессимптомная дисфункция ЛЖ (комбинированная терапия).**
- III. Ишемическая болезнь сердца (комбинированная терапия).**
  - a. Острый коронарный синдром.
  - b. ИБС при наличии сопутствующих состояний:
    1. ИБС + сахарный диабет.
    2. ИБС + АГ.
    3. ИБС + заболевания почек.
    4. ИБС + дислипидемии.

#### **Особенности применения**

Акцентом терапии ИАПФ при АГ является достижение целевого уровня и контроль АД.

Различные препараты по-разному оказывают свое действие, в зависимости от их химического состава и фармакокинетических свойств. Поэтому для каждого препарата существуют и доказали свою эффективность

определенные схемы приема. Среднетерапевтические дозы, а также кратность приема в сутки для основных препаратов группы ИАПФ указаны в табл. 2.

Таблица 2

## Суточные дозы и кратность приема ингибиторов АПФ при АГ

Препарат	Начальная доза (мг/сут)	Диапазон суточной дозы (мг/сут)	Кратность приема в сутки
Беназеприл	2,5	10-40	1-2
Каптоприл	12,5	25-100	2-3
Квинаприл	5	10-40	1-2
Лизиноприл	5	5-40	1
Моэксиприл	3,75	7,5-15	1-2
Периндоприл	1	1-8	1
Рамиприл	1,25	1,25-10	1-2
Спироприл	3	6-12	1
Трандолаприл	0,5	1-4	1
Фозиноприл	5	10-20	1-2
Эналаприл	2,5	5-40	1-2

При первичном назначении ИАПФ при АГ в условиях стационара необходимо проводить острый лекарственный тест с измерением АД и ЧСС каждый час в течение суток с целью не пропустить «эффект первой дозы», а также ориентировочно делать прогноз о наличии эффекта при длительном применении препарата. При первичном назначении ИАПФ в амбулаторных условиях также необходимо проводить острый лекарственный тест, но длительность наблюдения можно сократить до 3 часов.

ИАПФ относятся к «препаратам выбора» при лечении хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка. Клинические преимуще-

ства применения их: снижение смертности, необходимости повторных госпитализаций и предотвращение прогрессирования СН, что доказано большим количеством исследований.

Терапию ИАПФ необходимо начинать в как можно более ранние сроки после верификации диагноза и исключения противопоказаний. Сначала принимают низкие дозы препаратов, которые удваивают каждые 2 недели. Необходимо достичь целевой или высшей переносимой дозы [8, 9]. Дозы препаратов, которые детально изучались в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, приведены в табл. 3, 4.

Таблица 3

## Дозирование и режим применения некоторых ИАПФ при сердечной недостаточности

Препараты	Доза, мг				Кратность и время приема
	ВРД	Стартовая разовая	Целевая суточная		
			Нет ХПН	Есть ХПН	
Каптоприл	150	6,25	50-100	37,5-75	3, за 1 час до еды
Эналаприл	40	2,5	10-20	10	2, любое
Лизиноприл	80	2,5-5	10-20	2,5-5	1, любое
Рамиприл	10	2,5	10	2,5-5	1, любое
Трандолаприл	4	1	4	1	1, любое

Примечание.

ВРД – высшая разовая доза, ХПН – хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\leq$  30 мл/мин.).

Таблица 4

## Особенности применения отдельных ингибиторов АПФ

Препараты	Доза, мг			Кратность и время приема
	ВРД	СТД	При ХПН	
Беназеприл	80	2,5-20	2,5-10	2, любое
Периндоприл	8	4-8	2	1-2, любое
Квинаприл	40	10-40	2,5-5	1, любое
Цилазаприл	10	1,25	0,5	1-2, до еды
Спироприл	6	3-6	3-6	1, любое
Моэксиприл	30	7,5-15	7,5	1-2, до еды
Фозиноприл	40	10-40	10	1-2, любое

Примечание.

ВРД – высшая разовая доза, СТД – средняя терапевтическая доза, ХПН – хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\leq$  30 мл/мин.).

Наиболее полная информация по лечению ХСН ингибиторами АПФ была получена в серии классических исследований с эналаприлом (CONSENSUS, SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II) у пациентов с разными стадиями декомпенсации [7, 10-12]. По объединённым данным крупных исследований, включивших более 7000 пациентов с ХСН, длительное лечение этими препаратами приводит к снижению риска смерти на 23 %, причём наиболее выражен в начале терапии: в первые 90 дней приема препарата (снижение риска 44%) [13].

Успех лечения больных с ХСН ингибиторами АПФ во многом зависит от назначения правильной схемы препарата: рационального дозирования, учёта характера лекарственных взаимодействий и противопоказаний.

Важным является соблюдение рекомендаций по началу терапии с минимальных доз и последующему титрованию до их целевых значений. Целевыми считаются дозы, на которых в крупных исследованиях доказана безопасность лечения и способность ингибиторов АПФ улучшать прогноз жизни пациентов. «Максимальную степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» ингибиторы АПФ, абсолютно не потерявшие своего значения – эналаприл и каптоприл [13-16].

В некоторых случаях ингибиторы могут не приводить к уменьшению клинических проявлений ХСН, но это не должно быть поводом для отмены терапии, потому что при длительном приёме они воздействуют на механизмы, напрямую не связанные с симптоматикой.

Применение ИАПФ у больных ИБС связано с их способностью вызывать ангиодилатацию, а также через влияние на эндотелиальную функцию подавлять пролиферативные процессы в эндотелии сосудов и миокарде. Применение ИАПФ имеет двухуровневый эффект – немедленный, обусловленный блокадой циркулирующих нейрогормонов, и отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных тканевых нейрогормонов. Для обеспечения непрерывности эффекта используются препараты длительного, желательного суточного действия.

Что касается острых коронарных синдромов, наилучшие результаты получены в исследованиях с отсроченным (не ранее 3 дней от начала) назначением ИАПФ у пациентов с явной или бессимптомной дисфункцией ЛЖ (SAVE, TRACE и AIRE). Назначение ИАПФ в период острого ИМ с последующим приёмом в течение нескольких лет позволяет снизить общую смертность в среднем на 23-25%, риск развития повторного ИМ – на 16%

и госпитализацию в связи с ХСН – на 27% [17, 18].

Тактика назначения ингибиторов АПФ в первые сутки ИМ всем больным с отсутствием противопоказаний (воздействие на начальные этапы ремоделирования миокарда) привела к более скромному снижению риска смерти на 6,7% ( $p < 0,006$ ), выражающимся в спасении 5 жизней на 1000 пролеченных пациентов. В одном из таких исследований (CONSENSUS-2) внутривенное введение эналаприлата ассоциировалось с недостоверным повышением смертности (в среднем на 9%), предположительно, в связи с более частым развитием гипотонии, что явилось основанием для запрета применения внутривенных форм ингибиторов АПФ в первые 24 часа ИМ с элевацией сегмента ST, за исключением случаев неуправляемой артериальной гипертензии [18]. Успех лечения ингибиторами АПФ во многом зависит от соблюдения правил безопасности их назначения. У больных с ИМ начинать лечение этими препаратами рекомендуется при уровне систолического АД не менее 100 мм рт.ст., титрованием с последующим достижением полной дозы в пределах 24-48 часов. Но в реальной клинической практике темпы достижения целевых доз должны диктоваться, прежде всего, ответной реакцией АД.

#### **Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ**

##### *Абсолютные противопоказания:*

1. Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату (непереносимость).
2. Беременность и лактация.
3. Ангioneвротический отек в анамнезе на любой ингибитор АПФ.
4. Двусторонний гемодинамически значимый стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки.

##### *Относительные противопоказания:*

1. Тяжелая ХПН (сывороточный креатинин выше 300 ммоль/л) или выраженная гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л)
2. ГКМП с обструкцией выходного тракта левого желудочка, гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапанов, субаортальный стеноз, констриктивный перикардит
3. Лейкопения (число нейтрофилов меньше 1000 в 1 мм<sup>3</sup>), тяжелая анемия (гемоглобин менее 70 г/л)

Применение ингибиторов АПФ в таких ситуациях возможно при тщательной оценке соотношения пользы и риска, когда имеются

к нему жизненные показания, а другая терапия не эффективна.

С осторожностью следует применять ингибиторы АПФ у больных с признаками поражения печени и почек (непредсказуемая степень эффекта препарата), гиперкалиемией (возможно ее усугубление, особенно на фоне почечной недостаточности), при потере натрия и обезвоживании организма (массивная рвота, понос, потоотделение) – возможна резкая гипотензия ввиду стимуляции активности РААС.

Исходная гипотония не является абсолютным противопоказанием и при необходимости назначаются ИАПФ под постоянным контролем АД, с обязательным выпол-

нением острого лекарственного теста и проведением лечения малыми дозами (6,25 мг каптоприла, 2,5 мг эналаприла и т. д.). Как правило, степень снижения АД при действии ингибитора АПФ тем больше, чем больше его исходный уровень [19, 20].

#### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Метаболизм ингибиторов АПФ происходит в основном без участия цитохрома P450, поэтому клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий у них относительно немного. Однако, следует учитывать возможность негативных сочетания ИАПФ с другими препаратами (табл. 5.).

Таблица 5

#### Лекарственные взаимодействия ингибиторов АПФ

Препараты	Механизм лекарственного взаимодействия	Результат лекарственного взаимодействия
Диуретики: – тиазидные – петлевые – калийсберегающие	Дефицит натрия и жидкости Снижение образования альдостерона	Резкая гипотония, риск почечной недостаточности Гиперкалиемия
Антигипертензивные средства	Повышение активности ренина или симпатической активности	Усиление гипотензивного действия
НПВС (особенно индометацин)	Подавление синтеза ПГ в почках и задержка жидкости	Снижение гипотензивного действия
Препараты калия, пищевые добавки, содержащие калий	Суммация действия (задержка калия)	Гиперкалиемия
Средства, угнетающие кроветворение	Фармакодинамическое взаимодействие	Риск нейтропении и агранулоцитоза
Эстрогены	Задержка жидкости	Снижение гипотензивного действия
Симпатомиметики	Фармакодинамическое взаимодействие (антагонизм)	Снижение гипотензивного действия

Возможное побочное действие и симптомы передозировки.

Таблица 6

#### Побочные эффекты и симптомы передозировки ингибиторов АПФ

Класс, подкласс	Возможные побочные действия	Симптомы передозировки
I	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
IIA	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация, Налет на языке и глотке, Обострение панкреатита	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА, Смерть
IIВ	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация, Гинекомастия, Отеки	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА, Смерть
IIС	Кашель, Импотенция, креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
III	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия новый взгляд на ингибиторы АПФ [электронный ресурс] / Яблучанский Н.И. // Medicus Amicus – 2007. Режим доступа к журн.: [http://medicusamicus.com/index.php?action=edpr-art\\_hyper\\_1](http://medicusamicus.com/index.php?action=edpr-art_hyper_1)
2. Каптоприл – первый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: 40 лет / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, И. С. Дедова, М. А. Бугримова, Е. В. Тарькина // Учебные материалы Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова: М. – 2005. – 14 с.
3. Сильная и слабая стороны одной гипотезы, или почему нужно «держаться на уме» квинаприл [электронный ресурс] / Яблучанский Н.И. // Medicus Amicus – 2007. Режим доступа к журн.: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=4x726-3e-13gx1>
4. Shionoiri H. Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. / H. Shionoiri // Clin Pharmacokinetic. – 1993 Jul. – Vol. 25(1). – P. 20–58.



5. Новое – это хорошо забытое старое, или блокада ренин-ангиотензиновой системы «народным» ингибитором АПФ [электронный ресурс] / М.Н. Долженко // Медицина неотложных состояний – 2007. – № 3(10). – Режим доступа к журн.: <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-108/>
6. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ [электронный ресурс] / Корзун А.И., Кириллова М.В. // Экология человека – 2003. – № 2. – С. 16. – Режим доступа к журн.: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=6018>
7. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure / McKelvie R.S., Rouleau J.L., White M. [et al.] // Eur Heart J. – 2003. – № 24. – P. 1727–1734.
8. Клиническая кардиология. Руководство для врачей. Пер. с англ. / [Александр Р.В., Шлант Р.К., Фастер В. и др.]; под ред. Сонненблика Э.Г. – [2-е издание] – М.: СПб: «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 2002. – 672 с., ил.
9. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН/ Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. – [второй пересмотр] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Том 8, № 2. – С. 1–35.
10. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // N Engl J Med. – 1987 – Vol. 316. – P. 1429–1435.
11. The SOLVD investigators- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // N Engl. J Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 685–691.
12. The SOLVD investigators - Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // N Engl. J Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 293–302
13. Garg R., Yusuf S., for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin- converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // JAMA. – 1995. – Vol. 273(18). – P. 1450–1456.
14. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. PEP-CHF Investigators The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27(19). – 2338–2345.
15. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure / Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. [et al.] // N Engl J. Med. 1991; Vol. 325: 303–310.
16. Long-term ACE-inhibitor therapy in heart failure or left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patients / Flather M.D., Yusuf S., Kober L. [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1575–1581.
17. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani C for the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction // N Engl J Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 80–85.
18. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction- executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction / Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 671–719.
19. Кукес В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – [2 изд.] – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 528 с.
20. Gomez H.J. Enalapril: a review of human pharmacology / H.J. Gomez, V.J. Cirillo, J.D. Irvin // Drugs. – 1985. – 30 Suppl 1. – P. 13–24.

© Мальцева М.С., Мартим'янова Л.О., Власенко О.О., Савченко В.М., 2009