

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: ЧТО ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ВАЖНО ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А.В. Хапалюк

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

*Ингибиторы АПФ прочно заняли лидирующее место в кардиологии. По химическому строению ингибиторы АПФ отличаются друг от друга. В то же время основные фармакокинетические и фармакодинамические особенности препаратов не зависят от того, какая химическая группа в их молекуле взаимодействует с активным центром ангиотензинпревращающего фермента. Все ингибиторы АПФ можно разделить на 2 группы: активные лекарственные формы и пролекарства. Окончательного ответа на вопрос, являются ли все препараты класса ингибиторов АПФ взаимозаменяемыми, пока нет. С точки зрения медицинской практики, назначать отдельные ингибиторы АПФ целесообразно по показаниям, доказанным клиническими исследованиями.*

**Концепция «нейрогуморальной модуляции» в фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистого континуума.** К фундаментальным научным достижениям современной кардиологии следует отнести доказательства патофизиологической общности многих заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца – ИБС, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности – ХСН), нашедшие свое отражение в понятиях «сердечно-сосудистого континуума» и концепции «нейрогормональной модуляции» в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Поразительно, но и представление о сердечно-сосудистом континууме, и концепция «нейрогормональной модуляции» в фармакотерапии этих заболеваний во многом обязаны изучению фармакодинамических и клинических эффектов ингибиторов АПФ.

Суть *нейрогормональной теории развития* сердечно-сосудистых заболеваний заключается в следующем: после воздействия первичного повреждающего фактора, которым может быть оксидативный стресс (процесс накопления внутри клеток свободных радикалов), а также такие патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний, как перегрузка давлением, некроз миокарда, происходит гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем (соответственно РААС и СНС). В результате повышается содержание ряда нейрогормонов: эндотелина-1, вазопрессина, эндотелий-релаксирующего фактора, или монооксида азота (NO), простациклина, брадикинина, натрийуретических пептидов. При длительном воздействии этих факторов между ними развивается дисбаланс, нарушающий местные процессы пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, локального гемостаза и сосудистого тонуса. В результате происходит постепенное на-

рушение функционирования эндотелия, заключающееся в том, что в ответ на одни и те же стимулы (например, воздействие ацетилхолина) вместо физиологической дилатации происходит вазоконстрикция – возникает *дисфункция эндотелия*. Патологические процессы, приводящие к эндотелиальной дисфункции, возникают практически сразу после воздействия повреждающего агента.

*Дисфункция эндотелия лежит в основе прогрессирования практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, метаболический синдром, атеросклероз, все формы ИБС, сердечную недостаточность.*

Одним из основных механизмов развития *эндотелиальной дисфункции* является снижение синтеза и/или биодоступности NO. Это может происходить как вследствие инактивации эндотелиальной NO-синтетазы или понижения плотности М-холиночувствительных рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток, раздражение которых приводит к образованию монооксида азота, так и в результате оксидативного стресса, усиливающего деградацию NO. Дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста и генов белкового синтеза приводит к гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток, усиленной выработке межклеточного матрикса, прежде всего коллагена.

Важным медиатором вазодилатации является брадикинин – нонапептид, который образуется из кининогена под влиянием калликреина. Он воздействует на  $V_2$ -брадикининовые рецепторы в сосудистом эндотелии, что способствует высвобождению двух вазодилататоров – монооксида азота и вазодилатирующих простагландинов (простациклина и  $PG E_2$ ). Распад брадикинина на неактивные пептиды происходит под действием *дипептидилкарбоксипептидазы*. Активность ди-

пептидилкарбоксипептидазы обусловлена наличием аминокислот аргинина, лизина, тирозина и атома Zn. Фермент локализован на поверхности эндотелиальных клеток сосудов, в эпителиальных клетках почек, желудочно-кишечного тракта, половых путей, в яичках, нейронах, дендритах.

Действует дипептидилкарбоксипептидаза неспецифично: в калликреин-кининовой системе этот фермент определяют как кининазу II, в системе РААС – ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который превращает ангиотензин I (АТI) в ангиотензин II (АТII).

Активация РААС начинается со взаимодействия ренина с альфа-2-глобулином (ангиотензиногеном), в результате чего образуется слабоактивный декапептид ангиотензин I. Последний под влиянием ангиотензинпревращающего фермента превращается в октапептид ангиотензин II.

Ангиотензин II оказывает выраженное сосудосуживающее действие (в 40 раз сильнее, нежели норадреналин), а также стимулирует в коре надпочечников секрецию альдостерона. Альдостерон увеличивает резорбцию  $\text{Na}^+$  и обмен ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ . В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, возникают легкая гипокалиемия и метаболический алкалоз. АТII специфически связывается с рецепторами эффекторных клеток, которые в результате стимуляции «вторичных посредников» активируют ток кальция в клетках – возникает вазоконстрикция.

В сердце, наряду с констрикцией коронарных артерий, АТII производит положительный инотропный эффект (непосредственно или в результате пресинаптического «облегчения», высвобождения норадреналина), а также может способствовать развитию аритмий в условиях ишемии.

Дальнейшее превращение АТII в АТIII происходит под влиянием ангиотензиназы. АТIII действует, как АТII, но менее активно.

*Таким образом, повышение активности ангиотензинпревращающего фермента на поверхности эндотелиальных клеток ускоряет деградацию брадикинина и тем самым (вследствие отсутствия адекватной стимуляции брадикининовых  $\text{B}_2$ - и M-ацетилхолиновых рецепторов эндотелия) приводит к снижению синтеза эндотелийрелаксирующего фактора – NO.*

С другой стороны, увеличение синтеза ангиотензина II стимулирует АТI-рецепторы, локализованные в пресинаптических нервных окончаниях, что приводит к усилению высвобождения норадреналина в синапс и повышению активности СНС. Установлено также, что ангиотензин II увеличивает активность факторов роста и пролиферации, стимулирует выработку альдостерона в коре надпочечников. В свою очередь, альдостерон действует на дистальные каналцы почек, что приводит к накоплению  $\text{Na}^+$  и экскреции  $\text{K}^+$ .

Таким образом, в связи с большой ролью дисбаланса нейрогормональных систем в развитии заболеваний сердечно-сосудистого континуума «нейрогуморальная модуляция» является важной терапевтической задачей в лечении всех сердечно-сосудистых заболеваний. Решению данной задачи способствуют нейрогормональные модуляторы, к которым относятся ингибиторы АПФ.

**Историческая справка.** История появления ингибиторов АПФ такова: в 1965 г. бразильский ученый S.H. Perreira, изучая яд гремучей змеи Bothrops Jararaca, обнаружил смесь пептидов, способных стабилизировать брадикинин. Эта смесь пептидов была названа брадикинин-потенцирующими пептидами. В 1968 г. было доказано, что фермент, стабилизирующий брадикинин, блокирует ангиотензинпревращающий фермент. В 1971 г. непосредственно из яда змеи Jararaca был выделен и испытан первый ингибитор АПФ – тепротид. Однако препарат был токсичным, нестойким и обладал крайне низкой биодоступностью, что требовало внутривенного введения.

В 1975 г. в лабораториях компании «Bristol-Myers Squibb» был синтезирован первый пероральный ингибитор АПФ – каптоприл.

В 1977 г. R.K. Ferguson опубликовал в журнале «Lancet» первую работу о применении каптоприла у больных артериальной гипертензией.

В 1986 г. каптоприл был зарегистрирован в США как антигипертензивное лекарственное средство. Далее последовали регистрации каптоприла по следующим показаниям:

1987 г. – для лечения *хронической сердечной недостаточности*;

1993 г. – для лечения *инфаркта миокарда*;

1994 г. – для лечения *диабетической нефропатии*.

Впоследствии были синтезированы и другие ингибиторы АПФ, обладающие общим механизмом действия, – способностью тормозить превращение ангиотензина I в ангиотензин II.

Успехи в лечении ингибиторами АПФ сердечно-сосудистых заболеваний оказались столь велики, что последняя четверть XX в. иногда называется «эрой ингибиторов АПФ».

**Фармакодинамика.** Ингибиторы АПФ подавляют ангиотензинпревращающий фермент (кининазу II), что снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, повышает уровень брадикинина. *Вмешиваясь в каскад превращений в РААС, препараты вызывают снижение концентрации АТII и альдостерона в плазме крови (уменьшение секреции альдостерона способствует увеличению натрийуреза), а также (по механизму обратной связи) содействуют увеличению секреции ренина.* Повышение концентрации ренина в результате feed-back-механизма ведет к увеличению концентрации АТI. В этих условиях скорость «по-

требления» ангиотензиногена преобладает над скоростью его синтеза в печени. Уровень ангиотензиногена в результате уменьшается.

Однако образование АТII из АТI происходит не только под влиянием АПФ, но и под действием ферментов, на которые не действуют ингибиторы АПФ: химаз (в сердце), катепсина-Г, эндотелиальной клеточной пептидилдипептидазы, почечной карбоксипептидазы. Считается, что АПФ-зависимое образование АТII составляет лишь около 10–15 %, тогда как альтернативные пути ответственны за образование остальных 85–90 % пептида, активируемого при лечении ингибиторами АПФ, особенно на фоне увеличения концентрации ренина и, соответственно, повышения содержания ангиотензиногена. Этим можно объяснить эффект «ускользания» из-под влияния ингибиторов АПФ, что проявляется в сглаженности кривой зависимости антигипертензивного эффекта от дозы при приеме большинства ингибиторов АПФ.

РААС является двухкомпонентной системой, имеющей циркулирующее и локальное звенья. Согласно биохимическим исследованиям, 90–99 % АПФ содержится в тканях, среди которых первое место занимает мембрана клеток сосудистого эндотелия, и лишь 1–10 % находится в циркулирующем русле крови. Кроме эндотелия сосудов, АПФ содержится в паренхиме многих тканей, включая почки и сердце. Циркулирующий компонент РААС обеспечивает кратковременный контроль над состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза (по принципу «быстрого реагирования»). Тканевая РААС является системой длительного действия, и активность тканевой РААС нарастает постепенно. Именно тканевые компоненты РААС вызывают *хронические неблагоприятные и трудноустраняемые последствия*. Так, в миокарде локально синтезируются проонкогены (факторы, регулирующие процессы клеточного роста и деления), которые вызывают развитие гипертрофии мышечных волокон и изменение архитектоники миокарда, стимуляцию роста фибробластов и выработки ими белка соединительной ткани, вследствие чего активируются фибротические процессы и отложение соединительной ткани между мышечными волокнами. АТII принимает участие в механизмах генетического ответа, результатом которого является ускорение программируемой смерти клеток, или апоптоза. Аналогичные изменения развиваются в гладкой мускулатуре. Эти процессы получили название *ремоделирования*. В результате ремоделирования повышается ригидность миокарда и возникает диастолическая дисфункция, утолщается средняя оболочка гипертензивных сосудов, уменьшается их просвет и увеличивается количество внеклеточного матрикса, что приводит к повышению сосудистого сопротивления.

В почках активация РААС (увеличение образования АТII и альдостерона) приводит к развитию клубочковой гипертензии с последующей гибелью клубочков, постепенному снижению фильтрации и росту протеинурии. В результате поступления в почечные канальцы повышенного количества белков плазмы в клетках почечных канальцев развиваются метаболические нарушения: активируются различные провоспалительные факторы (хемокины, факторы роста), что способствует развитию воспалительной реакции в интерстиции почек и в конечном итоге приводит к тубулоинтерстициальному фиброзу и хронической почечной недостаточности.

Блокада образования АТII подавляет процессы ремоделирования, тем самым улучшая прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Снижая деградацию брадикинина, ингибиторы АПФ увеличивают выработку эндотелием сосудов NO и простагландинов – субстанций, вызывающих расширение сосудов. Кроме того, брадикинин блокирует процессы гипертрофии кардиомиоцитов и вызывает регресс процессов кардиофиброза.

#### **Системные эффекты ингибиторов АПФ.** *Сердечно-сосудистые эффекты:*

- системная артериальная вазодилатация (снижение системного АД, общего сосудистого периферического сопротивления и после нагрузки на левый желудочек);

- обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и предотвращение гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий (процессов ремоделирования).

- **Нейрогуморальные эффекты:**

- ингибиторы АПФ, тормозя активность кининазы II, уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов, которые сами по себе, а также, являясь активаторами фосфолипазы, повышают образование простагландин-синтетазы, последующий синтез простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub> (простаглицлина) и оказывают сосудорасширяющее и натрийуретическое действие;

- уменьшение синтеза и секреции альдостерона увеличивает выделение из организма Na<sup>+</sup> и воды и задерживает K<sup>+</sup>;

- снижение активности СНС: АТII активирует симпатические центры продолговатого мозга, усиливая симпатическое влияние на сердце и сосуды, а также стимулирует передачу импульсов в симпатических нервных окончаниях и вегетативных ганглиях (АТII стимулируют пресинаптические альфа<sub>2</sub>-рецепторы, что повышает выделение норадреналина, стимулирующего постсинаптические альфа<sub>1</sub>-рецепторы; примечательно, что вазоконстрикция посредством стимуляции альфа<sub>1</sub>- и альфа<sub>2</sub>-рецепторов вызывается АТII в дозе, которая сама по себе не является вазоконстрикторной) – ингибиторы АПФ приводят к уменьшению

влияния симпатической нервной системы на тонус сосудов;

- повышение тонуса блуждающего нерва;
- уменьшение высвобождения аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона), что снижает концентрацию натрия и хлора в проксимальном канальце нефрона и повышает выведение жидкости из организма;

- увеличение высвобождения монооксида азота (эндотелиального фактора расслабления) в сосудистой стенке, почках и головном мозге;

- уменьшение секреции эндотелина-1 (эндотелин-1 известен как вазоконстриктор с митогенными свойствами, его уровень повышен у больных артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, у больных легочной гипертензией);

- уменьшение содержания предсердного натрийуретического пептида (фактора) в крови и миокарде вследствие уменьшения пред- и постнагрузки и, соответственно, конечного диастолического давления в левом желудочке и давления в левом предсердии.

- **Почечные эффекты:**

- блокада внутрипочечного синтеза АТII и снижение активности тромбоцитов (содержат липидный медиатор воспаления, продукция которого зависит от активности внутрипочечного АТII);

- снижение повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол, в результате чего уменьшается проницаемость базальной мембраны для белков и подавляется пролиферация мезангиума, что замедляет развитие гломерулосклероза. Указанные почечные эффекты обусловлены не только снижением концентрации АТII, но и увеличением уровня брадикинина и простагландинов. Важно иметь в виду, что при применении иАПФ положительная клиническая динамика у больных диабетической нефропатией наблюдается как у гипертоников, так и у больных с нормальным АД.

Кроме того, ингибиторы АПФ способны подавлять многие механизмы атерогенеза, включая окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности, адгезию макрофагов на сосудистой стенке и их миграцию в интиму сосудов, миграцию гладкомышечных сосудистых клеток в очаг атеросклеротического воспаления, уменьшать агрегацию тромбоцитов, увеличивать уровень тканевого активатора плазминогена.

**Побочные реакции на ингибиторы АПФ.**

Всем иАПФ свойственны такие побочные эффекты, как артериальная гипотония, гиперкалиемия, нарушение функции почек, сухой кашель и ангионевротический отек.

**Артериальная гипотония.** Развивается обычно после приема первой дозы ингибиторов АПФ

у больных с выраженной дисфункцией левого желудочка (ХСН), которые, как правило, принимают диуретики. Связано это с тем, что прием диуретиков увеличивает выведение  $\text{Na}^+$  с мочой; это приводит к увеличению синтеза ренина и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В подобных условиях ингибиторы АПФ проявляют максимальный эффект, так как количество субстрата, с которым они взаимодействуют, также максимально. В этих случаях лучше отменить диуретики за 24–72 ч до начала приема ингибиторов АПФ. К развитию гипотонии после первой дозы предрасполагают пожилой возраст, стеноз почечной артерии (в т. ч. нераспознанный) и заболевания почек.

**Нарушение функции почек** при лечении ингибиторами АПФ чаще встречается у больных с явной или скрытой патологией почек, включая двустороннее поражение почечных артерий: при стенозе почечных артерий в результате уменьшенного постстенотического перфузионного давления ауторегуляторно (компенсаторно) увеличивается секреция АТII и, соответственно, повышается сопротивление в эфферентных артериолах. Это приводит к увеличению фильтрационного давления, что поддерживает фильтрационную способность нефрона. Ингибиторы АПФ блокируют действие АТII на выносящий сосуд, в большей степени снижая сопротивление в *vas efferens*, чем в *vas afferens*. Вследствие расширения эфферентной артерии клубочка *кровоток* в нем повышается, но *гломерулярная фильтрация* снижается. В случае двустороннего стеноза (или одностороннего – при сниженной функции второй почки) *выделительная функция* почек значительно падает.

Риск развития протеинурии, гиперкалиемии и повышения уровня креатинина в сыворотке крови увеличен у больных с гиповодемией и гипонатриемией (например, у тех, кто получает диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты, особенно калийсберегающие диуретики и индометацин, который блокирует образование сосудорасширяющих простагландинов).

**Появление кашля, а также ангионевротического отека (отека Квинке)** связывают со способностью ингибиторов АПФ повышать уровень брадикинина и субстанции P, которые раздражают окончания чувствительных волокон блуждающего нерва. Кашель является наиболее частым побочным эффектом всех ингибиторов АПФ. Частота его появления колеблется от 0,5 до 10 %. Как правило, он не зависит от дозы препарата, рецидивирует при повторном назначении того же самого или другого ингибитора АПФ. Тем не менее, описаны случаи, когда кашель не возобновлялся при уменьшении дозы либо при замене одного ингибитора АПФ на другой. Ангионевротический отек также является характерным побочным эффектом иАПФ. Он встречается гораздо реже (в 0,1–0,5 %

случаев), однако отек Квинке, в отличие от кашля, может представлять угрозу жизни пациента. Сухой кашель обычно возникает в течение первого месяца от начала терапии ингибиторами АПФ, ангионевротический отек – в течение первой недели.

К *неспецифическим побочным действиям* ингибиторов АПФ относят нарушения вкусовых ощущений (характерно для каптоприла, объясняется наличием в молекуле каптоприла сульфгидрильной группы), лейкопению (нейтропению), кожные высыпания, диспептические расстройства, слабость, снижение скорости реакций, способности к концентрации. Кроме того, следует опасаться возможного неблагоприятного действия ингибиторов АПФ на развитие плода при незапланированной беременности.

**Клиническое применение. Применение ингибиторов АПФ при изолированной артериальной гипертензии.** Интерес к иАПФ как к антигипертензивным средствам неуклонно растет. Это обусловлено двумя факторами. Во-первых, в последние годы произошли изменения представлений о патофизиологических механизмах артериальной гипертензии. Если ранее главенствующая роль отводилась гемодинамическим нарушениям, то в настоящее время артериальная гипертензия рассматривается прежде всего как «болезнь эндотелия». Во-вторых, результаты проведенных клинических исследований доказали эффективность ингибиторов АПФ в снижении сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией.

В Европе показание к назначению ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии определено как класс I при уровне доказанности A.

**Применение ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии в сочетании с другой патологией (сахарным диабетом, ИБС, при поражении почек).** Сочетание сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания служат факторами риска многих микро- и макрососудистых поражений, включая инфаркт миокарда, ИБС, ХСН, периферические сосудистые заболевания, и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности.

Для больных СД установлен целевой уровень АД < 130/80 мм рт.ст. Для достижения целевого АД чаще необходима комбинированная терапия. Наилучший ренопротективный эффект достигается при СД I и II типов включением в комбинацию ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Наличие микроальбуминурии у больных СД I и II типов является показанием для антигипертензивной терапии, вызывающей блокаду РААС, вне зависимости от уровня АД. Препаратами с наибо-

лее доказанным действием являются рамиприл и периндоприл.

Улучшение течения *ишемической болезни сердца* у больных артериальной гипертензией при применении ингибиторов АПФ обусловлено снижением пред- и постнагрузки, коронарной вазодилатацией за счет снижения локального воздействия ангиотензина II, антипролиферативного и антиатеросклеротического эффектов, улучшения эндотелиальной функции, предупреждения прогрессирования гипертрофии миокарда. Эти эффекты доказаны клинически, прежде всего в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Protection Evaluation – с рамиприлом) и EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease – с периндоприлом).

**Артериальная гипертензия при поражении почек.** Артериальная гипертензия является решающим фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности любой этиологии; адекватный контроль АД замедляет ее развитие. Особое внимание следует уделять нефропротекции при диабетической нефропатии. Необходимо добиваться жесткого контроля артериального давления (АД < 130/80 мм рт.ст.) и уменьшения протеинурии или альбуминурии (микроальбуминурии или макроальбуминурии) до величин, близких к нормальным. Давно известно, что ангиотензин II может вызывать протеинурию, поскольку содействует сокращению клубочков, при котором размер гломерулярных пор увеличивается. Лечение ингибиторами АПФ приводит к снижению тонуса отводящей артериолы, что и объясняет нефропротекторный эффект ингибиторов АПФ.

**Применение ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности и асимптоматической систолической дисфункции левого желудочка.** Все клинические проявления сердечной недостаточности тесно взаимосвязаны с повышением нейрогуморальной активности (таблица). Из таблицы следует, что основным фактором, ускоряющим декомпенсацию миокарда и прогрессирование ХСН, является высокая активность РААС. Не удивительно, что, в соответствии с Европейскими рекомендациями, показание к назначению ингибиторов АПФ при ХСН, а также асимптоматической систолической дисфункции левого желудочка (при фракции выброса менее 40–45 %) определено как класс I при уровне доказанности A.

Полагают, что доз иАПФ, эффективных в качестве антигипертензивных, при сердечной недостаточности может оказаться мало, т. к. для ингибирования тканевого звена РААС (в миокарде) могут потребоваться более высокие дозы. *В связи с этим предпочтительнее использовать лекарственные препараты, дозирование которых основывается на результатах контролируемых клинических исследований.*

### Связь клинических признаков сердечной недостаточности и нейрогуморальной активности

Клинический признак	Нейрогуморальные проявления
Тахикардия	Активация симпатической нервной системы и ослабление влияния парасимпатической
Задержка соли и воды почками	Активация РААС и СНС, повышение уровня антидиуретического гормона, эндотелина-1
Повышение проницаемости капилляров (образование отеков)	Повышение уровня предсердного натрийуретического гормона
Артериальная констрикция	Активация РААС и СНС, повышение уровня эндотелина-1
Венозная констрикция	Активация РААС и усиление СНС-опосредованного рефлекса

В соответствии с данными клинических исследований рекомендуется следующий алгоритм титрования ингибиторов АПФ:

- каптоприл – стартовая доза 6,25–12,5 мг 3 раза в день, целевая доза – 30–150 мг 3 раза в день;
- лизиноприл – стартовая доза 2,5–5 мг в сутки, целевая доза – 10–20 мг в сутки в один прием;
- рамиприл – стартовая доза 2,5 мг 2 раза в день, целевая доза – 5 мг 2 раза в день или 10 мг однократно в сутки;
- трандолаприл – стартовая доза 1 мг однократно в сутки, целевая доза – 4 мг в сутки однократно;
- эналаприл – стартовая доза 2,5 мг 2 раза в день, целевая доза – 10–20 мг в сутки в 2 приема.

**Применение ингибиторов АПФ для профилактики прогрессирования постинфарктной дисфункции левого желудочка.** Клинически значимое влияние ингибиторов АПФ на конечные точки у больных инфарктом миокарда объясняется уменьшением активности нейрогормональных систем (в частности, снижением прямого кардиотоксического эффекта ангиотензина II, с которым связывают развитие желудочковых аритмий и внезапной смерти), уменьшением влияния ангиотензина на факторы роста, ответственные за гипертрофию миоцитов и отложение коллагена, уменьшением напряжения миокарда и связанной с ним потребности сердечной мышцы в кислороде, устранением вазоконстрикции коронарных сосудов, а также повышением экскреции натрия и воды, уменьшением продукции альдостерона в надпочечниках. Кроме того, ингибиторы АПФ активизируют физиологический фибринолиз.

Логично, что при *острой ишемии миокарда* (инфаркте миокарда) наиболее эффективное замедление прогрессирования сердечной недостаточности должно наблюдаться при раннем

применении ингибиторов АПФ. Рядом исследований – SAVE (Survival And Ventricular Enlargement – с каптоприлом), ISIS 4 (International Study of Infarct Survival – с каптоприлом), CONSENSUS-2 (the 2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study – с эналаприлом), SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation – с зофеноприлом), TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation – с трандолаприлом), GISSI 3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarcto Miocardico – с лизиноприлом), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy – с рамиприлом) – было установлено, что ингибиторы АПФ существенно уменьшают летальность у лиц, перенесших острый инфаркт миокарда, если их назначают в первые дни заболевания *после стабилизации гемодинамики и применяют по показаниям.*

Таким образом, сфера применения ингибиторов АПФ не ограничивается артериальной гипертензией. Клиническая эффективность иАПФ установлена при хронической сердечной недостаточности, у больных после инфаркта миокарда, при диабетической и недиабетической нефропатии, у больных ИБС и сахарным диабетом.

**Классификации ингибиторов АПФ. Химическая классификация.** Общепринятой классификации ингибиторов АПФ не существует. Наиболее популярна классификация, согласно которой иАПФ подразделяются на 4 основные группы в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активном центре ангиотензинпревращающего фермента:

- 1) препараты, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл);
- 2) препараты, содержащие карбоксиалкильную группу (лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, эналаприл и др.);
- 3) препараты, содержащие фосфонильную группу (фозиноприл);
- 4) препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

Следует однако заметить, что химическая классификация ингибиторов АПФ пока не нашла практического применения, т. к. основные фармакокинетические и фармакодинамические особенности препаратов не зависят от того, какая химическая группа в их молекуле воздействует с активным центром ангиотензинпревращающего фермента.

**Фармакокинетическая классификация.** Все ингибиторы АПФ можно разделить на 2 группы:

- активные лекарственные формы (каптоприл, лизиноприл);
- пролекарства (все остальные). После гидролиза в печени и/или слизистой пролекарства образуют активные метаболиты (прилаты).

Почечная экскреция – основной путь элиминации всех известных ингибиторов АПФ и их активных метаболитов, поэтому у больных с почечной недостаточностью терапию обычно рекомендуют

начинать с назначения более низких доз ингибиторов АПФ, чем у больных с нормальной функцией почек.

Среди ингибиторов АПФ есть несколько препаратов с двумя путями элиминации или преимущественно с печеночной элиминацией: рамиприл (60 % выделяется с мочой, 40 % – посредством печеночной элиминации), фозиноприл (50 % – почками, 50 % – с желчью и калом), трандолаприл (около 33 % выделяется с мочой, 66 % – с желчью и калом), мозексиприл (13 % выделяется с мочой, 53 % – посредством печеночной элиминации). Совершенно очевидно, что эти ингибиторы АПФ при почечной недостаточности более безопасны при длительном применении, чем препараты с преимущественно почечной элиминацией.

На биодоступность лизиноприла, рамиприла, фозиноприла и эналаприла пища влияния не оказывает. Каптоприл, мозексиприл и периндоприл надо принимать натощак.

Клиническое значение имеет продолжительность гипотензивного действия отдельных ингибиторов АПФ, от которой зависит кратность их приема в течение суток.

Продолжительность действия ингибиторов АПФ определяется временем создания максимальной концентрации препарата, временем полувыведения и степенью связывания с белками плазмы (чем выше связывание, тем длительнее действие).

По продолжительности гипотензивного действия отдельных ингибиторов АПФ можно выделить:

1) препараты короткого действия, которые следует назначать 2–3 раза в сутки (каптоприл);

2) препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо назначать 1–2 раза в сутки (рамиприл, эналаприл, фозиноприл);

3) препараты длительного действия, которые в большинстве случаев обеспечивают круглосуточный контроль уровня АД при приеме один раз в сутки (лизиноприл, периндоприл, трандолаприл).

Следует заметить, что данные литературы, касающиеся продолжительности антигипертензивного действия различных ингибиторов АПФ, противоречивы. Эти противоречия связаны с тем, что для оценки длительности действия назначались разные дозы препаратов и использовались разные методы оценки. Так, антигипертензивный эффект мозексиприла в дозе 15 мг сохраняется на протяжении 24 ч, тогда как эффект препарата в дозе 7,5 мг – не более 14 ч. Суточную дозу рамиприла, равную 5 мг, следует принимать однократно, 10 мг – как однократно, так и разделять на два приема.

Какое клиническое значение имеет кратность приема? С позиций комплаентности предпочтительным является однократный прием препарата. В то же время возможность назначения препарата дважды в сутки существенно облегчает индивиду-

альный подбор дозы и ее коррекцию для исключения гипотонии.

*Фармакокинетическая классификация ингибиторов АПФ (по L. Opie).* Учитывая данные о физико-химических свойствах и фармакокинетических особенностях ингибиторов АПФ, L. Opie (1994) предложил разделить все препараты на 3 класса:

I класс – *липофильные* ингибиторы АПФ типа каптоприла (лекарства);

II класс – *липофильные* пролекарства, прототипом которых является эналаприл. К этой группе относятся также рамиприл, фозиноприл, трандолаприл.

III класс – *гидрофильные* препараты типа лизиноприла.

II класс разделен на три подкласса:

IIa – препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60 %) – периндоприл, эналаприл;

IIb – препараты с двумя основными путями элиминации – мозексиприл, рамиприл, фозиноприл;

IIc – препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60 %) – трандолаприл.

Естественно, липофильные ингибиторы АПФ легче, чем гидрофильные препараты, проникают в ткани. Защитники клинической значимости липофильности подчеркивают возможность более эффективного воздействия ингибиторов АПФ на тканевые ферменты, например, на АПФ клеток эндотелия сосудов. С другой стороны, необходимо отметить, что фермент локализуется на поверхности клеток эндотелия со стороны просвета сосудов, и, тем самым ингибитору АПФ нет необходимости проникать в клетку, чтобы вызвать ингибирующий эффект. В частности, не обнаружено существенных различий в клинической эффективности липофильного ингибитора АПФ эналаприла и гидрофильного препарата лизиноприла. Полагают, что это обусловлено особенностями строения и функциональной активности гормональной (растворимой) и тканевой РААС: их ключевые ферменты доступны как для липофильных, так и для гидрофильных ингибиторов АПФ, что позволяет им обеспечивать протективные эффекты.

*Таким образом, как химическая, так и фармакокинетическая классификации ингибиторов АПФ не имеют основополагающего значения при выборе ингибитора АПФ в клинической практике. Решающую роль играют результаты клинических исследований.*

**Проблема взаимозаменяемости ингибиторов АПФ.** Широко обсуждается вопрос о том, насколько правомочна экстраполяция данных, полученных в отношении одного ингибитора АПФ, на другие препараты этого класса? Поскольку фармакодинамика и системные эффекты всех ингибиторов АПФ схожи, есть основания обсуждать проблему «классовых эффектов» ингибиторов АПФ.

Однозначного научного определения «классового эффекта» нет (С.Д. Furberg et al., 1999). Тем не менее, группировка препаратов обычно основана на общем механизме действия. Общее свойство всех ингибиторов АПФ – способность тормозить дипептидилкарбоксипептидазу (ангиотензинпревращающий фермент, или кининазу II). Ингибиторы АПФ – класс препаратов, имеющих ряд четко установленных характеристик: снижение АД, уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности и продление жизни больных ХСН, улучшение клинических проявлений диабетической нефропатии. Высокая воспроизводимость результатов лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, полученная в нескольких десятках клинических рандомизированных исследований, позволяет утвердительно говорить о классовых характеристиках ингибиторов АПФ.

В то же время, с позиций доказательной медицины, нельзя путать эффективность действия ингибиторов АПФ с механизмом их действия, т. е. суррогатной, «заместительной» эффективностью (например, снижение АД). Всегда необходимо соотносить, насколько «мягкие», или «суррогатные», точки (нормализация АД, уменьшение приступов стенокардии, длительности госпитализации) трансформируются в улучшение прогноза жизни больных, т. е. влияют на «твердые» точки (смерть, инсульт, инфаркт, тяжелые аритмии, преходящие нарушения мозгового кровообращения).

Противники «классового эффекта» ингибиторов АПФ апеллируют к тому, что они имеют совершенно не похожие молекулы. Исходя из этого, можно предположить, что их действие не может быть абсолютно одинаковым.

Исключительно интересными представляются результаты Квебекского исследования, выполненного L. Pilot et al. (2004 г.). На основании ретроспективного сравнительного анализа эффективности применения каптоприла, лизиноприла, рамиприла и фозиноприла у 7512 пациентов старше 65 лет, перенесших инфаркт миокарда и лечившихся в 109 госпиталях Квебека, было установлено, что смертность в течение 1 года после перенесенного инфаркта миокарда была наименьшей в группе больных, получавших рамиприл. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что показания для каждого ингибитора АПФ и рекомендуемые дозы должны быть определены в ходе клинических исследований.

Нельзя предсказать заранее, будут ли два ингибитора АПФ, оказывающие сходное влияние на риск прогрессирования ХСН, так же одинаково эффективны для предотвращения других клинических исходов (например, ухудшения функции почек или ишемических осложнений). Замещение обоснованного лечения его альтернативой, не имеющей доказательств, может привести к от-

сутствию либо снижению эффекта терапии. Так, снижение смертности от ХСН при использовании эналаприла в дозе 40 мг (CONSENSUS-2) оказалось большим, чем при применении дозы, равной 20 мг (SOLVD): 27 % против 16 %.

**Значение биологической и терапевтической эквивалентности препаратов в их взаимозаменяемости.** Следует помнить, что все показания, противопоказания, клинические и нежелательные эффекты лекарственного средства определяются по мере его разработки в ходе доклинических и клинических исследований.

В процессе клинических испытаний новых фармакологических средств выделяют 4 взаимосвязанные фазы.

**Фаза 1.** Это клинико-фармакологическая фаза, в которой проводится изучение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного средства, определяется диапазон безопасных доз и наиболее частые токсические эффекты, не установленные в доклинических исследованиях.

**Фаза 2.** Главная цель данной фазы – оценка безопасности и переносимости препарата. В этой фазе проводятся первые исследования лекарственного средства у пациентов, для лечения которых оно предназначено. Изучается фармакокинетика, фармакодинамика, определяются дозы для последующих расширенных контролируемых исследований, эффективность и безопасность.

**Фаза 3.** В этой фазе проводятся клинические испытания, в которых участвуют от нескольких сотен до нескольких тысяч пациентов. Изучается эффективность лекарства в диапазоне предлагаемых доз, препарат сравнивается с другими лекарственными средствами, исследуются особенности его действия у больных с нарушением кровообращения, функции печени и почек, оценивается взаимодействие нового препарата в комбинированной терапии, определяется его безопасность.

**Фаза 4.** Эта фаза проводится после разрешения применения нового препарата. Ее главная цель – получение дополнительной информации по безопасности и эффективности лекарственного средства, оценка его терапевтической значимости и выработка стратегии по дальнейшему использованию. На протяжении этой фазы продолжают официальные клинические испытания, в том числе и в сравнении с другими лекарственными средствами, изучаются отдаленные эффекты препарата на выживаемость. Эти исследования проводятся среди сотен и тысяч больных. Результаты клинических испытаний лекарственных средств в 4-й фазе являются основными доказательствами клинической эффективности препарата.

*Все клинические исследования базируются на современном уровне клинических представлений по диагностике заболеваний и фундаментальных исследований их патогенеза, а также экспериментальных исследований по изучению фар-*

макологических свойств и механизмов действия препаратов. Клинические исследования являются контролируемыми, рандомизированными и, чаще всего, двойными слепыми.

1–4-ю фазы проходят оригинальные лекарственные средства, т. е. те лекарства, которые исходно отличаются от всех ранее зарегистрированных действующим веществом.

При производстве генерических лекарственных средств нет необходимости в проведении доклинических и клинических испытаний. Фирма-производитель обязана обеспечить фармацевтическую и биологическую эквивалентность произведенного ею препарата по отношению к оригинальному.

Генерическое лекарственное средство – это средство, содержащее одно и то же лекарственное вещество в той же дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство. Оно является фармакокинетически эквивалентным (биоэквивалентным) оригинальному.

Различают фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентности.

Фармацевтическая эквивалентность: лекарственные средства являются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество одного и того же активного вещества (или веществ) в одной и той же лекарственной форме, соответствуют одним и тем же сопоставимым стандартам и применяются одинаковым способом.

Биологическая эквивалентность (биоэквивалентность): два лекарственных средства биологически эквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны и при их введении одному и тому же пациенту в одинаковых дозах и по одинаковой схеме в крови и тканях накапливается активное вещество в одинаковых концентрациях, т. е. их биологическая доступность (скорость и степень поступления активного лекарственного вещества из дозированной лекарственной формы в системный кровоток после приема в одной и той же молярной дозе) различается статистически незначимо, а концентрация действующего вещества в крови и тканях организма на протяжении всего периода действия одинакова.

Терапевтическая эквивалентность: лекарственные средства являются терапевтически эквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны и после приема в одной и той же молярной дозе их воздействие, с точки зрения эффективности и безопасности, будет одинаковым.

Таким образом, все генерики должны иметь доказанную биоэквивалентность, поскольку только биоэквивалентные лекарственные препараты

могут обладать сходными клинической эффективностью и профилем безопасности. Биоэквивалентность двух лекарственных средств определяют по их сравнительной биодоступности.

Таким образом, ингибиторы АПФ – класс лекарственных средств, прочно занявший лидирующее место в кардиологии. Каждый из ингибиторов АПФ имеет свою доказательную базу, которая является решающим фактором выбора того или иного препарата.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Аляви А.Л., Розыходжаева Г.А. Дисфункция эндотелия: патогенез, возможности коррекции у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста (руководство для врачей). – Ташкент, 2005. – 68 с.
- 2 Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М., Универсум пабблишинг, 2000. – 540 с.
- 3 Бертран Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. – Т.1. – М.-СПб., 1998. – 609 с.
- 4 Корзун А.И., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. – СПб., 2003. – 28 с.
- 5 Кутырина И.М. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при первичных поражениях почек и диабетической нефропатии // *Consilium medicum*. – 2002. – Т.4, № 7. – С. 331–333.
- 6 Лоуренс Д.Р., Беннитт П.Н. Клиническая фармакология. – Т.1. – М.: Медицина, 2002. – 640 с.
- 7 Моисеев В.С. Ингибиторы АПФ и нефропатия // *Клин. фармакол. фармакотер.* – 1997. – № 4. – С. 67–69.
- 8 Пристром М.С., Сушинский В.Э. Применение ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: учебно-методическое пособие. – Минск, 2009. – 68 с.
- 9 Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств. – Женева: ВОЗ, 1997.
- 10 Сидоренко Б.А., Савченко М.В., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни // *Кардиология*. – 2000. – № 2. – С. 74–83.
- 11 *Drug Facts and Comparisons*. St. Luis Wolters Kluwer Health, Inc., 2006. – 2654 p.
- 12 *Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease* // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1454–1470.
- 13 Ferrari R. Cardiovascular protection by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 11, Suppl.E. – P. 1–3.
- 14 Haïat R., Leroy G. *Prescription guidelines in cardiology. Second edition. 2009/2010. Ed. Frison-Roche.* – 2009.
- 15 Yusuf S. Clinical, public health, and research implications of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 103–104.