



Проф. А.А. Опарин, проф. А.Г. Опарин, доц. А. В. Благовещенская
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Кафедра терапии, ревматологии и клинической фармакологии

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Особенности клинического применения

Первый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), полипептид тепротид, был выделен из яда бразильской змеи в конце 60-х годов. D. Cushman и M. Ondetti изучали его гипотензивное действие, а уже через год после этого открытия был синтезирован непептидный аналог тепротида для перорального применения — каптоприл. После этого, благодаря новым открытиям и исследованиям ингибиторы АПФ стали на сегодняшний день в частности одной из ведущих групп в лечении артериальной гипертензии.

• Классификация ингибиторов АПФ

I. В зависимости от особенностей химического строения:

1. Содержащие SH-группу (капотен, алтиоприл, зофеноприл и др.);
2. Содержащие фосфонильную группу (фозиноприл);
3. Содержащие карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, спираприл и др.);
4. Содержащие гидроксамовую группу (индраприл).

II. По исходной активности:

1. Прямого действия (каптоприл, лизиноприл);
2. Пролекарства, т. е. фармакологически активные только после метаболических превращений в печени (фозиноприл, периндоприл и др.).

III. По продолжительности действия:

1. Препараты первого поколения (каптоприл), средней продолжительности действия;
2. Препараты второго поколения (квинаприл, рамиприл и др.), продленного действия.

• Механизм действия и основные эффекты ингибиторов АПФ

— Предупреждение образования активного вазоконстриктора ангиотензина II из гемодинамически неактивного предшественника — ангиотензина I, что

сопровождается снижением продукции альдостерона, способствующее натрийурезу и снижению АД;

— нарушение деградации вазодилататора брадикинина, при накоплении которого улучшается функция эндотелия;

— торможение ренин-ангиотензиновой системы в тканях и сосудистой стенке;

— увеличение синтеза вазодилатирующих простагландинов (простагландин Е₂, простаглицлина);

— торможение инактивации предсердного натрийуретического фактора, что обеспечивает мощное вазодилатирующее и натрийуретическое действие, снижение АД;

— стимуляция выхода из эндотелиальных клеток азота оксида, вызывающего вазодилатацию и снижение АД;

— торможение активности вазоконстрикторной симпатoadrenalовой системы;

— снижение продукции вазопрессина;

— подавление гипертрофии гладкой мускулатуры артерий, гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток, что снижает периферическое сопротивление и, следовательно, АД, уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка;

— обладают кардиопротекторным действием (увеличивают коронарный кровоток, уменьшают потребность миокарда в кислороде);

— благоприятное влияние на липидный состав крови: повышают содержание в крови липопротеинов высокой плотности;

— уменьшают возбудимость миокарда, тахикардию и частоту экстрасистолии за счет повышения содержания в крови калия и магния;

— повышают усвоение глюкозы клетками;

— проявляют калийсберегающий эффект.

● Основные особенности использования ингибиторов АПФ

— Начальный ответ на прием ингибиторов АПФ зависит от исходной активности ренин-ангиотензиновой системы. У больных с высокой активностью РАС (в том числе в результате применения диуретиков или на фоне строгой бессолевой диеты) возможен эффект «первой дозы» с развитием артериальной гипотензии;

— вазодилатация и снижение АД под влиянием ингибиторов АПФ не сопровождаются рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы. Отсутствие или ослабление компенсаторного ответа обусловлено снижением активности центральных и периферических симпатических структур на фоне применения ингибиторов АПФ;

— антигипертензивное действие большинства ингибиторов АПФ развивается постепенно, с достижением максимума не ранее 10—14 дня от начала лечения;

— терапия ингибиторами АПФ сопровождается улучшением органного кровотока;

— при длительном приеме ингибиторов АПФ может наблюдаться «эффект ускользания» — снижение эффективности лечения за счет активации альтернативных путей образования ангиотензина II (с участием тканевых ферментов химаз, катепсина и др.);

— согласно результатам многоцентровых исследований, при всех заболеваниях и состояниях, определяющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией, показано назначение ингибиторов АПФ;

— ингибиторы АПФ метаболически нейтральны, что особенно важно для больных артериальной гипертензией с сопутствующими заболеваниями (ИБС, церебральным атеросклерозом, сахарным диабетом);

— длительный прием ингибиторов АПФ может замедлять прогрессирование атеросклероза;

— доказано кардиопротекторное действие ингибиторов АПФ;

— благодаря доказанному нефропротекторному действию, ингибиторы АПФ являются препаратами выбора при поражении почек, особенно у больных сахарным диабетом;

— максимальная эффективность с учетом демографических данных: представители белой расы молодого и среднего возраста.

● Показания

— Артериальная гипертензия: эссенциальная, злокачественная, рефрактерная, прогрессирующая, реноваскулярная (за исключением билатеральных стенозов или стеноза в единственной почке) гипертензии;

— Хроническая сердечная недостаточность: как в качестве монотерапии, так и в комбинации с диуретиками, сердечными гликозидами;

— при ИБС — для уменьшения зоны инфаркта, увеличения коронарной вазодилатации, снижения дисфункции миокарда при реперфузии;

— Гипертрофия левого желудочка в результате артериальной гипертензии, для предупреждения дальнейшего прогрессирования гипертрофического сердца;

— Диабетическая нефропатия — замедление прогрессирования диабетической нефропатии;

— Бессимптомная дисфункция левого желудочка.

Таблица

Ингибиторы АПФ и их дозы, применяемые для лечения артериальной гипертензии

Препарат	Обычная суточная доза, мг	Частота приема, раз
Каптоприл	25—100	2
Лизиноприл	10—40	1
Моэксиприл	7,5—30	1
Периндоприл	4—8	1—2
Рамиприл	2,5—20	1
Спираприл	3—12	1
Фозиноприл	10—40	1
Эналаприл	2,5—40	1—2

● Побочные эффекты

— **аллергические реакции:** зуд, покраснение кожи, крапивница, фотосенсибилизация. Ангионевротический отек появляется обычно в первые дни терапии ингибиторами АПФ и также связан с угнетением деградации брадикинина. Развитие этого осложнения исключает дальнейшее применение ингибиторов АПФ;

— **со стороны ЖКТ:** могут наблюдаться тошнота, рвота, изменение вкуса, отсутствие аппетита, диарея или запор, возможно появление высыпаний на слизистой полости рта, нарушение функции печени;

— **со стороны органов дыхания:** у некоторых больных могут появляться тяжелое хриплое дыхание, дисфония, сухой кашель, часто упорный, иногда возникает в первые дни или недели приема ингибиторов АПФ; после отмены препарата обычно исчезает в течение 3—5 дней. Причиной кашля считают накопление брадикинина или субстанции Р;

— **со стороны сердечно-сосудистой системы:** возможно парадоксальное повышение АД у больных с односторонним резким стенозом или окклюзией почечной артерии вследствие значительного снижения кровяного давления на уровне клубочков здоровой почки; ортостатическая гипотензия (в том числе эффект первой дозы) может наблюдаться у больных, получающих диуретики, на фоне строгой бессолевой диеты и при высокой исходной активности РАС. Эффект первой дозы можно предупредить отменой диуретиков на несколько дней перед началом терапии ингибиторами АПФ или снижением дозы диуретика вдвое одновременно с назначением низкой дозы ингибитора АПФ; гиперкалиемия чаще развивается при хронической почечной недостаточности и при одновременном приеме калийсберегающих диуретиков;

— **со стороны системы крови:** при длительном лечении возможно угнетение кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения). Особенно при системных заболеваниях соединительной ткани;

— **со стороны почек:** нарушение функции почек возможно в тех клинических ситуациях, когда в ус-

ловиях нарушения почечного кровотока (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, дегидратация, поражение микроциркуляторного русла почек, застойная сердечная недостаточность) клубочковая фильтрация поддерживается за счет высокого тонуса эфферентной артериолы. В этих условиях расширение эфферентных артериол под влиянием ингибиторов АПФ может уменьшать объем клубочковой фильтрации вплоть до развития анурии (обратимой после отмены препарата). Протеинурия. Простейшие методы контроля функции почек в первые 5—7 дней применения ингибиторов АПФ (учет объема суточной мочи, определение уровня креатинина и калия в плазме крови) позволяют вовремя распознать это осложнение.

● Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ

- повышенная чувствительность к одному из веществ препарата;
- ангионевротический отек, особенно после применения любого из ингибиторов АПФ;
- артериальная гипотензия;
- беременность и лактация;
- стеноз почечных артерий;
- терминальные стадии почечной недостаточности;
- состояние после пересадки почки;
- гемодинамически значимые стеноз аорты и/или митрального клапана;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- первичный альдостеронизм;
- гемодиализ.

● Лекарственное взаимодействие

- алкоголь — потенцирование действия алкоголя;
- препараты калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон) и другие препараты, в результате применения которых происходит значительное увеличение концентрации калия в плазме крови — гиперкалиемия;
- препараты, оказывающие гипотензивный эффект (особенно диуретики) — потенцирование гипотензивного эффекта. Для предупреждения этого эффекта рекомендуют отменить такие препараты за 2—3 дня перед назначением ингибиторов АПФ и возобновить диуретики позже, если появится необходимость;
- литий — повышение концентрации лития в плазме крови (необходимо контролировать);
- снотворные и наркотические средства — значительное снижение АД (анестезиолог должен быть проинформирован о применении ингибитора АПФ);
- аллопуринол, препараты, угнетающие иммунный статус (цитостатики, иммунодепрессанты, кортикостероиды), прокаинамид — угнетение белого ростка кроветворения (лейкопения);
- обезболивающие и жаропонижающие (например, аспирин, индометацин) — возможно ослабление антигипертензивного эффекта ингибитора АПФ;
- солевая нагрузка — ослабление антигипертензивного эффекта ингибитора АПФ;

- антациды — могут снижать абсорбцию препаратов. Необходимо применять их с интервалом в 2 ч;
- пероральные сахароснижающие средства и инсулин — более выраженный гипогликемический эффект.

- эстрогены — за счет задержки жидкости могут уменьшать гипотензивный эффект ингибиторов.

● Передозировка

При передозировке лечение должно носить симптоматический и поддерживающий характер, включая индукцию рвоты и/или промывание желудка, а также проведение коррекции водного баланса, баланса электролитов и гипотензии.

● Основные представители

Каптоприл (капотен, тензиомин) — изначально фармакологически активный препарат, средней продолжительности действия, содержащий SH-группу. Каптоприл быстро и хорошо всасывается (75%), концентрация в крови достигает максимума уже через 1 ч после приема препарата. Каптоприл метаболизируется в печени. Продолжительность гипотензивного действия — около 4—6 ч.

Лечение артериальной гипертензии каптоприлом начинают с дозы 12,5—25 мг 2—3 раза в день, в последующем при отсутствии гипотензивного эффекта постепенно повышают дозу до 50 мг 2—3 раза в день (см. табл.). Гипотензивное действие каптоприла начинается через 60—90 мин после приема препарата и длится 12 ч. При необходимости суточную дозу каптоприла можно повысить до 200 мг. Наиболее целесообразно его применение для быстрого снижения АД при гипертонических кризах.

Выпускается в таблетках по 12,5, 25, 50 и 100 мг, а также в виде фиксированных комплексных препаратов с гидрохлортиазидом.

Эналаприл (берлиприл, энап, энам, энзикс, ренитек) — препарат второго поколения, содержащий карбоксильную группу. Препарат является «пролекарством», в печени превращается в активный метаболит эналаприлат, который и является ингибитором АПФ. Начальная доза — 5 мг внутрь 1 раз в сутки. При необходимости можно постепенно повысить дозу до 20—40 мг в сутки в 1—2 приема. Поддерживающая доза — 10 мг в сутки (см. табл.). Максимальный гипотензивный эффект отмечается через 4—6 ч после приема, длительность действия — около суток. Выделяется эналаприл преимущественно через почки, при этом 70% выводимого с мочой препарата является активным метаболитом. Препарат обладает ренопротекторным действием даже при значительной почечной недостаточности.

Выпускается в таблетках по 2,5, 5, 10 и 20 мг и ампулах для внутривенного введения (1,25 мг в 1 мл).

Лизиноприл (диротон, синоприл) — синтетический длительно действующий ингибитор АПФ, лизиновый аналог эналаприла. Растворим в воде, частично в метаноле, практически нерастворим в этаноле. Биоусвояемость лизиноприла составляет 25%. В организме он не метаболизируется и не связывается с белками, выводится почками в неизменном виде, при нарушении функции почек может

накапливаться в организме. Питание не влияет на всасываемость препарата. Гипотензивный эффект лизиноприла отмечается через 1 ч после приема, достигает максимума через 6 ч и сохраняется в течение 24 ч и зависит от дозы.

При наличии ХПН коррекция дозы необходима от 30 мл/мин. У пожилых уровень в плазме вдвое выше, чем у молодых.

Препарат назначается по 5—10 мг 1 раз в день, в случае недостаточного гипотензивного эффекта доза постепенно увеличивается до 20—40 мг. При монотерапии лизиноприлом систолическое АД снижается на 11—15%, диастолическое — на 13—17%.

Выпускается в таблетках по 5, 10, 20 и 40 мг.

Рамиприл (тритаце, амприл, кардиприл, рамигамма, рамиСандоз) — является препаратом пролонгированного действия, содержит гидроксильную группу. В печени рамиприл превращается в активный метаболит рамиприлат, который ингибирует АПФ и снижает АД. Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается через 2—4 ч после приема. Выводится препарат в виде метаболитов почками (около 60%) и через ЖКТ (около 40%). Приблизительно 2% рамиприла выводится в неизменном виде.

После приема рамиприла АД снижается через 1—2 ч, максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 3—6 ч и сохраняется около 24 ч. Начинается лечение с приема 2,5 мг рамиприла 1 раз в день. При недостаточном гипотензивном эффекте суточная доза препарата может быть повышена до 20 мг. При нарушении функции почек и снижении клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин доза препарата должна быть уменьшена.

Выпускается в капсулах по 1,25, 2,5, 5 и 10 мг.

Периндоприл (престариум, коверсил, пренеса) — длительно действующий ингибитор АПФ, содержащий карбоксильную группу. Фармакологически активный метаболит — периндоприлат. Биодоступность — 65—70%. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3—4 ч. Одновременный прием пищи тормозит превращения периндоприла в периндоприлат. Связывание его с протеинами крови (менее 30%) зависит от концентрации препарата в крови. Максимальный гипотензивный эффект проявляется через 4—6 ч и сохраняется около суток. Назначается по 2—4 мг 1 раз в день (утром), при отсутствии гипотензивного эффекта — 8 мг в сутки.

Выпускается периндоприл в таблетках по 2 и 4 мг.

Фозиноприл (моноприл) — ингибитор АПФ, содержащий фосфонильную группу. Превращается в печени в фармакологически активный метаболит фозиноприлат, выводится в равной степени печенью и почками. После приема всасывается на 36%, при этом прием пищи не влияет на всасываемость. Период полувыведения фозиноприлата — 11,5 ч, при ХСН — около 14 ч. В крови на 95% связан с белками и имеет малый объем распределения. Назначается в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки, при отсутствии или недостаточности гипотензивного эффекта доза

постепенно повышается до 40 мг в сутки. При почечной недостаточности нет необходимости корректировать дозу препарата, так как гепатобилиарное выведение компенсирует снижение почечного клиренса. Как и для других ингибиторов АПФ, для достижения максимального антигипертензивного эффекта необходим прием на протяжении 2—4 недель.

Выпускается в таблетках по 10 и 20 мг.

Квинаприл (аккупро). Активное вещество квинаприла гидрохлорид. Свободно растворим в растворяющих жидкостях.

Абсорбируется на 60%. Присутствие пищи не изменяет, но замедляет время наступления концентрации. В результате метаболизма образуются высокоактивный квинаприлат и малоактивные метаболиты. Пик концентрации квинаприла наступает в течение часа, а его метаболитов — в течение 2 ч. Начало эффекта — в течение часа, максимум от 2 до 4 ч; продолжительность зависит от дозы и приближается к 24 ч. Элиминация на 60% почками, остальное — внепочечным путем. Рекомендованная начальная доза — 10 мг один раз в день, обычная суточная доза 20—40 мг. При необходимости можно увеличивать дозу до 80 мг, разделяя на два приема. При клиренсе креатинина от 60 до 30 мл/мин рекомендуют снижать начальную дозу вдвое, а меньше 30 мл/мин — еще вдвое. Для развития полного терапевтического эффекта требуется несколько недель постоянного приема.

Выпускается в таблетках по 5, 10, 20 и 40 мг.

● Комбинированные препараты

Фозикард Н (фозиноприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

Амприл НЛ (рамиприл 2,5 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

Амприл НD (рамиприл 5 мг + гидрохлортиазид 25 мг);
Энап Н (эналаприла малеат 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг);

Энап НL (эналаприла малеат 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

Энап 20НL (эналаприла малеат 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

Липразид (лизиноприл 10 мг, 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг)

Энзикс (эналаприл 10 мг + индапамид 2,5 мг);

Нолипрел (периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг);

Нолипрел форте (периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг).

В среднем, каждый из этих препаратов применяют по 1—2 таблетки 1 раз в сутки.

Таким образом, ингибиторы АПФ благодаря своему механизму действия, особенностям наличию минимальных побочных эффектов и противопоказаний занимают одно из ведущих мест в лечении сердечно-сосудистой патологии. Наличие благоприятной их комбинации с препаратами многих других фармакологических групп делает возможным их широкое применение при коморбидной патологии, которая занимает все более и более видное место в клинике внутренних болезней.

Список использованной литературы

1. Барсуков А.В., И.А.Васильева, А.М.Каримова. Артериальная гипотензия (актуальные вопросы диагностики и профилактики и лечения). — СПб.: ЭЛБИ, 2012. — 144 с.
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Лечение артериальной гипертензии: комбинация лекарственных средств и комбинированные препараты // Русский медицинский журнал. — 2010. — №18. — С. 708 — 710.
3. Внутренние болезни: В 2 т. /Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — Т. 1. — 581с.
4. Внутренние болезни: учебник с компакт-диск. В 2 т. / Под ред. В. С. Моисеева [и др.]. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — Т.2. — 896 с.
5. Державний формуляр лікарських засобів /Ред. Бліхара В.Є., Чумака В.Т., Мальцева В.І., Морозова А.М., Парія В.Д., Степаненко А.В., Думенко Т.М. — Вип.3. — К., 2012. — Електронна версія.
6. Довідник лікарських засобів (вип. 7, станом на 01.05.2014 р.). — Електронна версія.
7. Евдокимов А. Г., Тополянский В. Д. Болезни артерий и вен. — М.: МЕДпресс -информ, 2012. — 256 с.
8. Карпов, Ю. А., Сорокин. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МИА, 2012. — 272 с.
9. Коваленко В.М., Лутай М.І. Серцево-судинні захворювання: Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. — К.: МОРІОН, 2011. — 408 с.
10. Медикаментозное лечение нарушений ритма // Под ред. проф. В.А. Сулимова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
11. Моисеев, В. С. Острая сердечная недостаточность: руководство. — М.: МИА, 2012. — 328 с.
12. Опарин А.А., А.Г.Опарин, И.П. Кореновский, Н.В. Лаврова. Алгоритмы ЭКГ-диагностики в клинике внутренних болезней: метод. пособ. / Под ред. А.А. Опарина. — Харьков: Факт, 2010. — 80 с.: ил.
13. Опарин А.А., А.Г. Опарин, И.П. Кореновский, Н.В.Лаврова Алгоритмы и критерии УЗИ-диагностики в клинике внутренних болезней: учеб. пособ. / Под ред. А.А.Опарина. — Харьков: Факт, 2012. — 80 с.
14. Опарин А.Г., Опарин А.А., Капустина Л.В., Лаврова Н.В., Кореновский И.П., Просоленко К.А. Очерки клинической фармакологии // Под ред. А.А. Опарина. — Харьков: Факт, 2007. — 256 с.
15. Опарин А.Г., Опарин А.А., Двояшкина Ю.И., Лаврова Н.В. Лекции по клинической фармакологии // Под ред. А.А. Опарина. — Харьков: Факт, 2015. — 296 с.

Інгібітори ангіотензінперетворюючого ферменту. Особливості клінічного застосування

Проф. О.А. Опарін, проф. А.Г. Опарін, доц. А.В. Благовещенська
Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті представлені останні дані про механізми дії й класифікації інгібіторів АПФ. Показані особливості застосування інгібіторів АПФ, як при ізольованій патології серця й судин, так і при наявності коморбидної патології захворювань внутрішніх органів. Розглянуті основні побічні й небажані ефекти інгібіторів АПФ, а також особливості їх взаємодії з іншими лікарськими препаратами.

Ключові слова: інгібітори АПФ, артеріальна гіпертензія, порушення ритму, ішемічна хвороба серця.

Inhibitors of angiotensin the turning enzyme. Features of clinical application

Prof. A.A. Oparin, prof. A.G. Oparin, PHD A.V. Blagoveshenskay
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The article presents the latest data of the mechanisms of action and classification of inhibitor`s ATE, the features of the usage of inhibitor`s ATE in isolated cardiac and vascular disease and in case of comorbid pathology of internal diseases, general effects and side-effects of inhibitor`s ATE, as well as the characteristics of their interaction with other drugs.

Key Words: inhibitor`s ATE, arterial hypertension, arrhythmias, ischemic heart disease.

Контактна інформація: Опарін Олексій Анатолійович — зав. кафедрою терапії, ревматології та клінічної фармакології ХМАПО, доктор медичних наук, професор. м. Харків, вул. Дарвіна, 10, р. т. (057) 711-75-00, (057) 706-46-17, e-mail: teraprevm@med.edu.ua.

Стаття надійшла до редакції 05.08.2015 р.