

О.Д.ОСТРОУМОВА, д.м.н., профессор, М.Л.МАКСИМОВ, к.м.н., доцент, О.В.БОНДАРЕЦ, к.м.н., доцент,
ММА им. И.М.Сеченова, МГМСУ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в практике врача:

СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ

В статье рассматривается самая назначаемая группа препаратов для лечения артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний в целом — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Использование в максимальных дозах в настоящее время считают нецелесообразным, альтернативой является применение комбинированной терапии. Оптимальными комбинациями при лечении АГ для ингибиторов АПФ является сочетание с тиазидными диуретиками или антагонистами кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

По данным российских фармакоэпидемиологических исследований, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) являются самыми назначаемыми препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний — артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и т.д. Это обусловлено тем, что в патогенезе этих состояний важную роль играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1].

К группе ингибиторов АПФ относятся каптоприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл, бенazeприл, цилазаприл, квинаприл, лизиноприл, фозиноприл, спираприл, трандолаприл и др.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты. Ренин взаимодействует с α_2 -глобулином (ангиотензиногеном) с образованием слабоактивного декапептида ангиотензина I. Последний под влиянием АПФ превращается в октапептид ангиотензин II. Ангиотензин II оказывает выраженное сосудосуживающее действие, стимулирует секрецию альдостерона, способствует задержке натрия в организме, увеличению объема циркулирующей крови и калий-урезу, усиливает разрушение брадикинина (вазодилатирующее вещество), а также участвует в биохимических превращениях нейропептидов (метэнкефалина, нейротензина). В норме активации прессорных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой), вызывающих вазоконстрикцию, «противостоит» действие депрессорной системы (каликреин-кининовой, центральное звено — брадикинин), вызывающей вазодилатацию. АПФ участвует в работе и вазодилатирующей, и вазоконстрикторной систем.

■ До 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани, а 10% — на плазму. Это имеет принципиальное значение в подходах к выбору и АПФ в клинической практике.

При различных заболеваниях, в т.ч. АГ, ХСН, нормальная регуляция нарушается и преобладают эффекты прессорных систем [1].

Тканевая РААС выявлена в различных органах и тканях. АПФ содержится в крови (плазменное звено РААС) и многих клетках, в частности эндотелиальных, нервных (в т.ч. в головном мозге), сердце, эпителии почечных канальцев, семенных придатках и др. (тканевая РААС). Действие тканевой и плазменной РААС различается: плазменная РААС быстро активируется, но ее эффекты кратковременны, а активность тканевых РААС нарастает постепенно, однако сохраняется долговременно. Считается, что до 90% всего объема РААС

приходится на органы и ткани, а 10% — на плазму [1]. Это имеет принципиальное значение в подходах к выбору и АПФ в клинической практике.

Ангиотензин II, который может образовываться в результате деятельности как тканевой, так и плазменной РААС, осуществляет вазоконстрикторный эффект при помощи следующих механизмов [1]:

- прямое воздействие на рецепторы к ангиотензину;
- усиление выделения норадреналина из симпатических нервных окончаний;
- усиление выделения эндотелиальными клетками еще одного мощного вазоконстриктора — эндотелина 1;
- увеличение входа в клетку свободного кальция.

Тканевое звено РААС отвечает за развитие органных поражений. Так, ангиотензин II, синтезирующийся в миокарде, активирует протоонкогены, стимулирует гипертрофию и фиброз мышечных волокон, а также локальный синтез норадреналина. Аналогичные изменения происходят в гладкой мускулатуре периферических сосудов и приводят к ее гипертрофии.

Степень сродства (аффинности) различных ингибиторов АПФ как к тканевому, так и к плазменному АПФ различ-

на. Преимущества имеют иАПФ, обладающие высоким сродством к обоим АПФ, особенно к тканевому, т.к. именно тканевый АПФ определяет развитие органных поражений (периндоприл, рамиприл) [1]. В настоящее время больным с ИБС назначаются только иАПФ, обладающие высоким сродством к тканевой АПФ и оказывающие доказанное антиишемическое действие.

Ингибиторы АПФ препятствуют многогранному вазоконстрикторному эффекту ангиотензина II. Они вызывают повышение содержания в плазме крови ренина и снижение концентрации ангиотензина II, препятствуют разрушению брадикинина, а также уменьшают выделение альдостерона. В результате вазопрессорный, антидиуретический и антинатрийуретический эффекты ангиотензина II ослабевают, а сосудорасширяющее и натрийуретическое действие брадикинина усиливается. Имеются данные о том, что ингибиторы АПФ активируют простагланди-

■ Ингибиторы АПФ активируют простагландины сосудистой стенки и самостоятельно оказывают вазодилатирующее действие.

ны сосудистой стенки и самостоятельно оказывают вазодилатирующее действие. Препараты этой группы вызывают уменьшение тонуса сосудов, главным образом артериол, вследствие чего снижаются артериальное давление (АД), общее периферическое сопротивление (ОПСС) и, соответственно, постнагрузка (табл. 1). Снижение содержания альдостерона приводит к уменьшению концентрации натрия и

задержке калия (особенно при применении препаратов в больших дозах). Ингибиторы АПФ, в отличие от многих других вазодилататоров, как правило, не вызывают рефлекторную тахикардию. Одновременно происходит увеличение концентрации брадикинина (активный вазодилататор). В результате сложного механизма сосудорасширяющего действия ингибиторы АПФ расширяют и ве-

нозные сосуды, в связи с чем уменьшают возврат крови к сердцу (преднагрузка) и давление в малом круге кровообращения. У пациентов с АГ и нормальной функцией почек на

Таблица 1. Фармакодинамика ингибиторов АПФ (часть 1)

Препарат	АД	ОПСС	Тонус вен	Давление в легочной артерии	ЧСС	АВ-проводимость	СА-проводимость	Ударный объем	Сократимость
Беназеприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	↓	0
Каптоприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0
Квинаприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0
Лизиноприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0
Периндоприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0
Рамиприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0
Цилазаприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0
Эналаприл	↓	↓	↓	↓	0 (↑)	0	0	0 (↑)	0

Примечание. Для прямого фармакологического эффекта: ↓ — снижение, ↑ — повышение, 0 — отсутствие; для рефлекторного эффекта — то же в скобках.

Таблица 2. Фармакодинамика ингибиторов АПФ (часть 2)

Препарат	Кровоток			Выработка ренина	Задержка Na и воды	Моторика ЖКТ	Тонус бронхов
	Коронарный	Мозговой	Почечный				
Беназеприл	0 (↓)					↓	↓
Каптоприл	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Квинаприл	0	0 (↓)	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Лизиноприл	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Периндоприл	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Рамиприл	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Цилазаприл	0	0	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0
Эналаприл	0	0 (?)	0 (↑)	↑	0 (↓)	0	0

Примечание. Для прямого фармакологического эффекта: ↓ — снижение, ↑ — повышение, 0 — отсутствие; для рефлекторного эффекта — то же в скобках.

фоне применения ингибиторов АПФ практически не изменяются или иногда увеличиваются почечный кровоток и клубочковая фильтрация [1]. Основные фармакодинамические эффекты препаратов этой группы представлены в *таблицах 1 и 2*.

Уменьшая образование ангиотензина II не только в плазме крови, но и, например, в сердце, ингибиторы АПФ препятствуют прогрессированию дилатации левого желудочка (его ремоделированию) и вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда, особенно иАПФ с высокой тропностью к тканевой АПФ.

Ингибиторы АПФ способны улучшать функцию эндотелия, уменьшать агрегацию тромбоцитов, подавлять многие аспекты атерогенеза, поэтому обладают антиишемическим потенциалом. Однако в настоящее время антиишемические свойства доказаны лишь для некоторых иАПФ, обладающих высоким сродством к тканевой АПФ, например периндоприла, рамиприла [1].

Препараты этой группы увеличивают объемную скорость коронарного кровотока и уменьшают напряжение стенок желудочков, могут оказать антиаритмическое действие, связанное с влиянием на трофические процессы в миокарде, увеличение содержания ионов калия и магния в крови, снижением содержания адреналина.

Применение ингибиторов АПФ приводит к уменьшению влияния симпатической нервной системы на тонус сосудов. Это обусловлено тем, что ангиотензин II активирует симпатические центры продолговатого мозга, усиливая симпатические влияния на сердце и сосуды, а также стимулирует передачу импульсов в симпатических нервных окончаниях и вегетативных ганглиях, стимулирует секрецию адреналина в мозговом слое надпочечников [1].

Ингибиторы АПФ не оказывают влияния на мозговое кровообращение. Кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне даже на фоне снижения АД. Препараты этой группы не влияют на обмен липидов, мочевой кислоты, предотвращают отрицательное влияние диуретиков на электролитный баланс. Ингибиторы АПФ не вызывают подъема АД и увеличения постнагрузки сразу после их отмены, т.е. для них не характерен синдром отмены [1].

Ингибиторы АПФ обладают выраженным нефропротективным действием, т.к. благоприятно воздействуют на внутрипочечную гемодинамику. При длительном применении эти препараты благоприятно влияют на два основных фактора прогрессирования почечной недостаточности — внутриклубочковую гипертензию и тубулоинтерстициальный фиброз (ангиотензин II обладает неблагоприятными внутрипочечными гемодинамическими эффектами, а также пролиферативными и профиброгенными эффектами). Снижая системное АД и уменьшая протеинурию, ингибиторы АПФ воздействуют на два других фактора прогрессирования поражения почек.

Торможение превращения ангиотензина I в ангиотензин II сопровождается повышением концентрации ренина в

плазме крови. Кроме того, образование ангиотензина II все-таки может происходить под влиянием других ферментов (химазы и др.). При применении ингибиторов АПФ происходит накопление в крови брадикинина, что помимо благоприятных для пациентов эффектов может приводить к развитию побочных эффектов (например, появлению сухого кашля, ангионевротического отека).

Классификация ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ согласно химической структуре части молекулы, связывающейся с АПФ, можно разделить на 3 группы, хотя общепринятой классификации не существует [1]:

■ ингибиторы АПФ, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл);

■ ингибиторы АПФ, содержащие карбоксильную группу, или карбоксиалкилдипептиды (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, бенazeприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл);

■ ингибиторы АПФ, содержащие фосфорильную группу (фозиноприл).

Фармакокинетика. Реальное клиническое значение имеют некоторые осо-

бенности фармакокинетики ингибиторов АПФ: биодоступность, биотрансформация (действует препарат самостоятельно, т.е. является ли он активным веществом или пролекарством, которое превращается в организме в активные метаболиты), пути элиминации и продолжительность торможения активности АПФ. Указанные обстоятельства позволяют по фармакокинетическим свойствам разделить ингибиторы АПФ на две группы:

■ ингибиторы АПФ, являющиеся активными веществами (каптоприл, лизиноприл);

■ пролекарства: предшественники ингибиторов АПФ (фозиноприл, все карбоксиалкилдипептиды, за исключением лизиноприла). Пролекарства превращаются в активную форму путем гидролиза эфирной связи при прохождении через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени (например, эналаприл превращается в эналаприлат). Действие препаратов этой группы развивается медленнее и длится дольше. Кроме того, при нарушении функции печени (циррозы печени, тяжелые гепатиты и т.п.) эффективность их снижается и требуется коррекция дозы [1, 3].

Каптоприл действует как активный препарат (биодоступность — 60%), быстро всасывается, но при одновременном приеме пищи его всасывание уменьшается на 30—40%, поэтому его следует принимать натощак за 1—1,5 часа до приема пищи. После приема внутрь препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в количестве не менее 75% принятой дозы. Одновременный прием пищи замедляет всасывание препарата на 30—40%. Максимум концентрации в крови наступает через 1 час после перорального приема. Активность каптоприла делает реальным его применение только в качестве препарата скорой помощи, в частности для купирования гипертонических кризов. Каптоприл имеет короткий период полувыведения (45—120

■ Ингибиторы АПФ обладают выраженным нефропротективным действием, т.к. благоприятно воздействуют на внутрипочечную гемодинамику.

минут), выделяется преимущественно с мочой (75–95%). $T_{1/2}$ его метаболитов составляет 9–12 часов, поэтому необходим 3–4 кратный прием препарата в сутки. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается до 21–32 часов и происходит накопление препарата в крови, поэтому требуется коррекция дозы. Каптоприл проникает через фетоплацентарный барьер, в низких концентрациях его обнаруживают в женском молоке. Через гематоэнцефалический барьер препарат не проникает [1, 3].

Карбоксиалкилдипептиды превосходят каптоприл по длительности действия, т.к. имеют более длительный период полувыведения и применяются 1–2 раза в сутки [1]. Они меньше связываются с белками пищи, поэтому их можно принимать независимо от еды. Все карбоксиалкилдипептиды, за исключением лизиноприла, являются пролекарствами, т.е. для образования активных метаболитов требуется биотрансформация этих препаратов в печени. Таким образом, данные препараты необходимо с осторожностью назначать лицам с печеночной недостаточностью, а также нельзя использовать в качестве средств скорой помощи. Основным путем элиминации практически всех ингибиторов АПФ, а также их активных и неактивных метаболитов — почечная экскреция. В связи с этим больным с явной или скрытой почечной недостаточностью, особенно пожилым пациентам, дозы ингибиторов АПФ должны быть уменьшены [1, 3].

Эналаприл — «пролекарство», которое в печени превращается в активное вещество эналаприлат. Биодоступность препарата составляет 40–60%, не изменяется при приеме пищи (можно принимать после еды). Максимальная концентрация обнаруживается через 2–4 часа, период полувыведения — более 11 часов, назначается 2 раза в сутки. Метаболизируется в печени. Эналаприл выводится почками в основном в виде активных метаболитов. При поражении печени или почек время начала и длительность действия препарата увеличиваются, в связи с чем требуется коррекция дозы и схемы приема.

Препарат применяют для лечения АГ, ХСН и бессимптомной дисфункции левого желудочка (в составе комбинированной терапии) [1–3]. При лечении АГ рекомендуемая начальная суточная доза составляет 5–10 мг (в два приема — утро, вечер). Корректировка дозы зависит от достижения терапевтического эффекта (снижения АД). При отсутствии клинического эффекта дозу препарата через 1–2 недели повышают на 5 мг. Обычно поддерживающая доза составляет от 10 до 20 мг, в случае необходимости при хорошей переносимости ее можно увеличить до 40 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 40 мг.

Рекомендуемая начальная доза при лечении ХСН составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Дозу эналаприла следует повышать постепенно, до достижения максимального клинического эффекта (обычно через 2–4 недели). Стандартная поддерживающая доза составляет от 2,5 до 10 мг однократно; максимальная — 20 мг 2 раза в сутки [1, 3].

При лечении бессимптомной дисфункции левого желудочка рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг 2 ра-

за в сутки. Корректировку производят в зависимости от переносимости препарата больным. Обычно поддерживающая доза составляет 10 мг 2 раза в сутки.

При лечении АГ при заболеваниях почек доза эналаприла зависит от почечной функции и/или показателей клиренса креатинина. Для больных с клиренсом креатинина более 0,5 мл/сек (30 мл/мин) начальная доза составляет 5 мг/сут; для больных с клиренсом креатинина менее 0,5 мл/сек (30 мл/мин) — 2,5 мг/сут и постепенно увеличивается до достижения клинического эффекта. Пациентам, находящимся на гемодиализе, в день его проведения назначают 2,5 мг препарата, а в остальные дни дозу корректируют в соответствии с показателями АД [1, 3].

Периндоприл. При пероральном приеме происходит быстрое всасывание препарата. Максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 1 час. В процессе метаболизма (в печени) периндоприл биотрансформируется с образованием активного метаболита — периндоприлата (около 20%) и пяти неактивных соединений. Прием пищи замедляет всасывание периндоприла. Максимальная концентрация (C_{max}) периндоприлата в плазме достигается в период между 3–5 часами после приема периндоприла. Периндоприлат выводится из организма через почки, период полувыведения составляет 3–5 часов. Период полувыведения периндоприла составляет 1 час. Периндоприл назначают 1 раз в сутки. У пожилых пациентов, а также при сердечной и почечной недостаточности период полувыведения увеличивается, что приводит к накоплению препарата в крови (требуется коррекция дозы) [1, 3]. Периндоприл применяют для лечения АГ, в т.ч. и при заболевании почек (с коррекцией дозы), хронической сердечной недостаточности. Также он является одним из двух иАПФ, имеющих уникальное для иАПФ показание — ишемическую болезнь сердца [2, 4]. Это стало возможным после получения результатов исследования EUROPA [5]. Антиишемические свойства периндоприла обусловлены его высокой тропностью к тканевому звену РААС. Еще одно уникальное показание (только периндоприл из всей группы иАПФ имеет это показание) — профилактика повторного инсульта. Эффективность периндоприла у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, продемонстрирована в исследовании PROGRESS [6]. Показаниями для назначения периндоприла являются:

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака);
- стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию.

Для лечения АГ начальная доза периндоприла составляет 4 мг и при необходимости (в зависимости от уровня АД) может быть увеличена до 8 мг. Следует помнить, что периндоприл обладает высокой тропностью к тканевой АПФ, по-

этому его органопротективный эффект (уменьшение массы миокарда левого желудочка, микроальбуминурии, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий) выше по сравнению с иАПФ с меньшей тропностью к тканевой АПФ. Для лечения стабильной ИБС начальная доза периндоприла составляет 2–4 мг (в зависимости от уровня АД), и ее обязательно нужно постепенно повысить до 8 мг, поскольку антиишемический эффект периндоприла проявляется только в дозе 8 мг. Для лечения ХСН начальная доза составляет 2 мг и титруется раз в 2–4 недели (под контролем АД) до 8 мг. У больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (преходящее нарушение мозгового кровообращения), для профилактики повторного инсульта периндоприл назначают в начальной дозе 2 мг, которую постепенно (1 раз в 2–4 недели, при необходимости — медленнее) повышают под контролем АД. Периндоприл является единственным иАПФ, имеющим такое показание.

Рамиприл. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, поэтому его можно принимать до, во время и после еды. В печени он превращается в рамиприлат, который в основном выводится почками (56%) в виде активных метаболитов, желудочно-кишечным трактом (38%) [1, 3] и частично экскретируется с калом. Период полувыведения рамиприлата составляет 9–18 часов. Препарат назначают 1 раз в сутки, дозу увеличивают при почечной недостаточности.

Рамиприл назначают при АГ, ХСН, сердечной недостаточности, развившейся в первые несколько дней острого инфаркта миокарда, диабетической и недиабетической нефропатии, для снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в т.ч. с подтвержденной ишемической болезнью сердца (инфарктом миокарда в анамнезе или без него), перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, коронарное шунтирование, с окклюзионными поражениями периферических артерий, а также инсультом в анамнезе [1–4].

При АГ рекомендуемая начальная доза рамиприла составляет 2,5–5 мг/сут (в зависимости от уровня АД), 1 раз в сутки. В зависимости от реакции пациента дозу можно удваивать с 1–2-недельным интервалом. Обычно поддерживающая доза составляет 2,5–5 мг/сут, максимальная суточная доза — 10 мг/сут. Начальная суточная доза у пациентов с АГ в сочетании с сердечной недостаточностью или недостаточностью почечной функции составляет 1,25 мг в один прием [1, 3].

Рекомендуемая начальная доза рамиприла при ХСН составляет 1,25 мг/сут в один прием. В зависимости от реакции пациента дозу можно удваивать с интервалами в 2 недели. Максимальная суточная доза составляет 10 мг. Дозы от 2,5 мг и более можно разделить на 2 приема. У пациентов, получающих большие дозы диуретиков, следует снизить их дозу перед началом терапии рамиприлом [1, 3].

Лечение рамиприлом сердечной недостаточности после инфаркта миокарда может быть начато только в условиях

стационара, в период между 3-м и 10-м днем инфаркта миокарда. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 2,5 мг дважды в сутки (утром и вечером). Через два дня ее повышают до 5 мг 1 раз в сутки (утром и вечером). Обычная поддерживающая доза рамиприла составляет 2,5–5 мг 2 раза в сутки. Если пациент не переносит начальную дозу препарата (артериальная гипотензия), ее уменьшают до 1,25 мг 2 раза в сутки. Через 2 дня дозу можно увеличить до 2,5 мг 2 раза в сутки, еще через 2 дня — до 5 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг. Если пациент плохо переносит повышение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки, то лечение препаратом необходимо прекратить [1, 3].

При диабетической и недиабетической нефропатии рекомендуемая начальная доза рамиприла составляет 1,25 мг или 2,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата увеличивают, удваивая через каждые 2 недели до поддерживающей дозы 5 мг 1 раз в сутки [1–3].

Если рамиприл назначают с целью снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов высокого риска, рекомендуемая начальная доза рамиприла составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Дозу препарата постепенно увеличивают в зависимости от переносимости, удваивая через 1–2 недели терапии, а затем еще через 2–3 недели — до достижения целевой поддерживающей дозы в 10 мг 1 раз в сутки [1, 4].

При наличии почечной недостаточности у пациентов, имеющих клиренс креатинина более 0,5 мл/сек (30 мл/мин), изменения дозы не требуется. Для пациентов с клиренсом креатинина менее 0,5 мл/с (30 мл/мин) рекомендуемая начальная суточная доза составляет 1,25 мг, а максимальная суточная доза — 5 мг; при печеночной недостаточности начальная доза — 1,25 мг 1 раз в день, а максимальная суточная доза — 2,5 мг [1].

Спираприл, фозиноприл, трандолаприл преимущественно инактивируются печенью, выводятся с желчью через кишечник и являются перспективными препаратами для лечения больных с нарушением функции почек.

Спираприл. Максимальная концентрация спираприла в плазме крови достигается через 49–90 минут, а его активного метаболита спираприлата — через 2–3 часа. Спираприл почти полностью метаболизируется в печени до спираприлата. Спираприл и его активный метаболит примерно в одинаковом количестве выводятся из организма с мочой и калом [1, 3].

Фозиноприл. После приема внутрь из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) абсорбируется около 30–40% активного вещества. Степень абсорбции не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация активного метаболита фозиноприла — фозиноприлата в плазме достигается через 3 часа. Фозиноприлат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Гидролиз фозиноприла с образованием фармакологически активного фозиноприлата происходит в слизистой оболочке ЖКТ и частично в печени. Фозиноприлат выводится в неизменном виде почками и печенью. Период полувыведения составляет 11,5 часа [1, 3]. Уникальной особенностью данного препарата является двойной сбалан-

сированный путь выведения — через печень и почки (примерно поровну). Таким образом, у пациентов с нарушением функции печени данный препарат на 100% выводится почками, а у больных с нарушением функции почек — печенью (через ЖКТ). Таким образом, можно не корректировать дозу у пациентов с сопутствующей почечной или печеночной недостаточностью

Трандолаприл. После приема внутрь трандолаприл быстро всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме достигается через 30 минут. Абсорбция препарата не зависит от приема пищи. Трандолаприл очень быстро исчезает из плазмы крови. Период полувыведения трандолаприла из плазмы составляет менее 1 часа, а его активного метаболита трандолаприлата — 1624 часа. У больных с клиренсом креатинина менее или равным 30 мл/мин концентрация трандолаприлата в плазме крови значительно выше. Концентрация трандолаприла в плазме у пациентов с циррозом печени по сравнению со здоровыми может быть в 10 раз выше [1, 3].

Цилазаприл. Всасывание не зависит от приема пищи (можно принимать после еды). В печени цилазаприл метаболизируется в активную форму — цилазаприлат и выводится почками (в основном в виде активных метаболитов).

Лизиноприл. Его отличительными фармакокинетическими чертами являются очень низкая липофильность и отсутствие метаболизма в организме. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. Лизиноприл — единственный из ингибиторов АПФ не метаболизируется в печени. Пик концентрации в крови отмечается через 7 часов после его приема. Препарат назначают 1 раз в день. Период полувыведения лизиноприла составляет 12 часов. При нарушенной функции почек он может накапливаться в крови, т.к. период полувыведения удлинится до 50 часов (требуется коррекция дозы) [1, 3]. В отличие от всех других длительно действующих ингибиторов АПФ данный препарат является активным действующим веществом, а не пролекарством, следовательно, не происходит его метаболизма в печени. Это является большим клиническим преимуществом лизиноприла, по-

скольку он может в той же дозе назначаться пациентам с любой сопутствующей патологией печени без потери клинического эффекта, в отличие от всех других иАПФ.

Беназеприл. В печени превращается в беназеприлат. Период полувыведения составляет 11 часов. Выводится почками [1, 3].

Квинаприл быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, прием пищи не влияет на абсорбцию. Максимальная концентрация квинаприла в плазме достигается в течение 1 часа. В печени препарат метаболизируется в активный метаболит — квинаприлат. Максимальная концентрация квинаприлата в плазме достигается через 2 часа после приема внутрь. Выводится почками. Период полувыведения квинаприла примерно 1 час, квинаприлата — около 3 часов. У больных с почечной недостаточностью период полувыведения квинаприлата увеличивается (требуется коррекция дозы). Выведение квинаприлата снижается у пожилых людей, а также с алкогольным циррозом печени (за счет нарушения деэтерификации квинаприла) [1, 3].

Основные временные характеристики действия ингибиторов АПФ представлены в *таблице 3*.

Показания к применению и режим дозирования. Ингибиторы АПФ назначают при АГ (все, кроме каптоприла), ХСН (все ингибиторы АПФ) [1–3]. Некоторые ингибиторы АПФ (например, рамиприл) являются препаратами первого выбора при наличии диабетической нефропатии (особенно сахарного диабета I типа), протеинурии, недиабетической нефропатии. Некоторые ингибиторы АПФ применяют для лечения ИБС (острого инфаркта миокарда — рамиприл, постинфарктного кардиосклероза, стенокардии — периндоприл, рамиприл), дисфункции левого желудочка (например, эналаприл). Каптоприл применяют для лечения гипертонических кризов. Терапию начинают с минимальных доз (*табл. 4*), а затем титруют до средних. Использование в максимальных дозах в настоящее время считают нецелесообразным, альтернативой является применение комбинированной терапии. Оптимальными комбинациями при лечении АГ для ингибиторов АПФ является сочетание с тиазид-

Таблица 3. Основные временные характеристики действия ингибиторов АПФ

Препарат	Начало действия	Время наступления максимального эффекта	Продолжительность действия
Каптоприл	0,5—1 ч	1—3 ч	4—6 ч
Эналаприл	0,5—1 ч	4—6 ч	До 24 ч
Рамиприл	1—2 ч	3—6 ч	24 ч
Беназеприл	1—2 ч	3—6 ч	24 ч
Лизиноприл	1 ч	6 ч	24 ч
Мозексиприл	1—2 ч	3—6 ч	24 ч
Периндоприл	1 ч	3—6 ч	24 ч
Спираприл	45—60 мин	3—6 ч	24 ч
Квинаприл	1 ч	2—4 ч	24 ч
Цилазаприл	1—2 ч	3—6 ч	24 ч

Таблица 4. Рекомендуемые дозы ингибиторов АПФ для лечения АГ и ХСН

Препарат	Артериальная гипертензия Средняя суточная доза	Хроническая сердечная недостаточность	
		Начальная доза	Поддерживающая доза
Каптоприл	12,5—50 мг х 2—3 раза в сутки	6,25 мг	До 50 мг х 3 раза в сутки
Беназеприл	5—80 мг/сут в 1—2 приема	2 мг	5—20 мг х 1 раз в сутки
Эналаприл	5—40 мг/сут в 1—2 приема	2,5 мг	До 10 мг х 2 раза в сутки
Цилазаприл	1,25—5 мг/сут х 1 раз в сутки	0,5 мг	0,5—5 мг х 1 раз в сутки
Периндоприл	4—16 мг х 1 раз в сутки	2 мг	2—8 мг х 1 раз в сутки
Квинаприл	5—20 мг 1—2 раза в сутки	5 мг	5—40 мг/сутки в 1—2 приема
Рамиприл	2,5—10 мг 1 раз в сутки	1,25 мг	2,5—5 мг х 1 раз в сутки
Лизиноприл	10—40 мг х 1 раз в сутки	2,5 мг	2,5—40 мг х 1 раз в сутки
Фозиноприл	10—40 мг х 1 раз в сутки	2,5—5 мг	До 40 мг в сутки
Спираприл	6—12 мг х 1 раз в сутки	3 мг	До 12 мг в сутки
Трандолаприл	0,5—2 мг х 1 раз в сутки	0,25—0,5 мг	До 2 мг в сутки

ными диуретиками или с антагонистами кальция, особенно с амлодипином, являющимся эталонным антагонистом кальция [1—3].

Эналаприлат для внутривенного введения применяют для лечения гипертонических кризов, а также в комплексной терапии отека легких [1].

Ингибиторы АПФ являются одним из основных классов препаратов, применяемых для лечения ХСН. Их обязательно назначают всем пациентам с сердечной недостаточностью независимо от исходного уровня АД (повышенное или нормальное), этиологии и стадии ХСН. Начальная доза у пациентов с сердечной недостаточностью ниже, чем при лечении АГ, в дальнейшем необходимо титрование дозы до максимальной (табл. 4). Ингибиторы АПФ не только уменьшают выраженность симптомов сердечной недостаточности, но и увеличивают среднюю продолжительность жизни пациентов с данным недугом [1, 3].

Некоторые показания являются уникальными и имеются лишь у 1—2 представителей класса ингибиторов АПФ. Так, например, показание «профилактика повторного инсульта» имеет лишь периндоприл, показание «снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов высокого риска» — рамиприл. Только эти два препарата применяют для лечения стабильных форм ИБС (стенокардии и/или постинфарктного кардиосклероза) [1—4].

При наличии ХПН доза большинства ингибиторов АПФ снижается (табл. 5).

Побочные эффекты и противопоказания к назначению. Ингибиторы АПФ обычно хорошо переносятся. Побочные эффекты (головокружение, головная боль, усталость, тошнота, снижение аппетита) обычно выражены незначительно и быстро исчезают. Однако возможно развитие более тяжелых побочных эффектов, особенно при применении максимальных доз препаратов [1, 3].

Могут отмечаться артериальная гипотония вплоть до коллапса (часто после приема первой дозы препарата — «гипотония первой дозы»), тахикардия на фоне снижения

Таблица 5. Изменение режима дозирования ингибиторов АПФ при ХПН

Препарат	Изменение режима дозирования при ХПН
Каптоприл	Снижение дозы
Эналаприл	Снижение дозы
Рамиприл	Снижение дозы
Лизиноприл	Снижение дозы
Беназеприл	Не требуется
Моэксиприл	Снижение дозы
Периндоприл	Снижение дозы
Спираприл	Снижение дозы
Квинаприл	Снижение дозы
Цилазаприл	Снижение дозы
Фозиноприл	Не требуется
Трандолаприл	Не требуется

АД (особенно у больных с гипонатриемией или получающих диуретики). Также могут появляться или усиливаться нарушения функции почек (особенно при сочетании с диуретиками), протеинурия [1].

Со стороны органов дыхания отмечаются сухой кашель, очень редко — бронхит, удушье, синусит, ринит, бронхоспазм. Сухой кашель является одним из самых известных побочных эффектов ингибиторов АПФ, хотя его частота возникновения невелика. Его появление связано с накоплением брадикинина, участвующего в метаболизме брадикинина, что является следствием блокады АПФ. В таких ситуациях следует назначить антагонисты рецепторов ангиотензина II, т.к. они нейтрализуют активность РААС не за счет блокады АПФ, а путем воздействия на рецепторы к ангиотензину II, в связи с чем метаболизм брадикинина не меняется [1].

При вовлечении печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта наблюдаются тошнота, боли в эпигастриальной области, рвота, диарея, запоры, дисфагия, поте-

ря аппетита (редко); при применении препаратов, метаболизирующихся в печени, — повышение содержания в крови ферментов печени, билирубина, а также гепатит, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность. Могут наблюдаться дерматологические побочные эффекты — сыпь, фотосенсибилизация [1].

Также могут возникать тревожность, депрессии, нарушения сна, снижение слуха, нарушение зрения, невралгии, невропатии, парестезии, тремор, головокружение, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек, гиперкалиемия. Очень редко наблюдается лейкопения, агранулоцитоз (особенно опасен у больных с аутоиммунными заболеваниями), анемия [1]. Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности, лактации, в детском возрасте, при выраженном нарушении функции почек, гиперкалиемии, состоянии после трансплантации почек, первичном гиперальдостеронизме, ангионевротическом отеке при лечении ингибиторами АПФ в анамнезе, двухстороннем стенозе почечных артерий, гипертрофической кардиомиопатии. С осторожностью следует назначать эти препараты больным с нарушением функции печени и почек, находящимся на гемодиализе [1–3].

Контроль лабораторных показателей. До начала терапии ингибиторами АПФ и систематически во время лечения необходимо проводить общий анализ крови и контроль содержания электролитов, мочевины и креатинина, а также билирубина и ферментов печени в плазме крови [1].

Взаимодействие с некоторыми другими лекарственными средствами. При использовании в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными препаратами наблюдается увеличение эффекта. Если ингибиторы АПФ

используют в сочетании с диуретиком, вызывающим потерю калия, происходит уменьшение гипокалиемии, вызванной его приемом. Одновременное применение с ингибиторами АПФ калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия у больных с нарушением функции почек может привести к существенному повышению калия в сыворотке [1–3].

Таким образом, ингибиторы АПФ являются самой часто назначаемой в России группой препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на общий механизм действия, для всех представителей данной группы имеются не только общие показания — АГ, ХСН, но и различия в показаниях. Так, только некоторые ингибиторы АПФ можно назначать при диабетической и недиабетической нефропатии (например, рамиприл), острой стадии инфаркта миокарда (например, рамиприл, лизиноприл), дисфункции левого желудочка (например, эналаприл). Некоторые показания являются уникальными и имеются лишь у 1–2 препаратов из группы. Так, при стабильных формах ИБС (стенокардии и/или постинфарктном кардиосклерозе) доказана эффективность лишь периндоприла и рамиприла, для профилактики повторного инсульта (т.е. больным, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку) может назначаться только периндоприл, а с целью снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов высокого риска — рамиприл. Дифференцированный подход к выбору препарата внутри группы позволяет повысить эффективность лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1–3].



ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса, издание 4, Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2008. — С. 392–395.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
3. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. — М.: Медиа Медика, 2005. — 784 с.
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 7 (6), приложение 4, с. 4–40.
5. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
6. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.