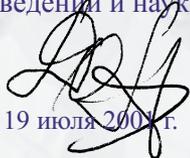


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

СОГЛАСОВАНО

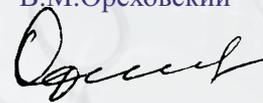
Заместитель начальника  
Главного управления кадровой политики,  
учебных заведений и науки Н.И. Доста



19 июля 2001 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М.Ореховский



6 августа 2001 г.  
Регистрационный № 83-0601

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ  
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Минск 2001

[Перейти к оглавлению](#)

**Учреждения-разработчики:** Белорусская медицинская академия последипломного образования, РНПЦ «Кардиология»

**Авторы:** канд. мед. наук, доц. И.Е. Атрощенко, д-р мед. наук Е.С. Атрощенко

**Рецензенты:** д-р мед. наук, проф. В.В. Горбачев, канд. мед. наук, доц. М.П. Королевич

В методических рекомендациях представлены классификация, характеристика, основные фармакокинетические параметры ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, их механизм действия, особенности применения у больных с хронической сердечной недостаточностью, тактика использования и критерии эффективности, противопоказания и побочные эффекты препаратов, возможности их сочетанного использования с другими лекарственными средствами, представлен свой опыт их применения при сердечной недостаточности.

Предназначены для широкого круга практикующих врачей-терапевтов и кардиологов, а также ординаторов, курсантов и студентов, занимающихся проблемами кардиологии.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

# Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>КЛАССИФИКАЦИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ИАПФ .....</b>	<b>6</b>
<b>МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИАПФ .....</b>	<b>11</b>
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ИАПФ .....</b>	<b>20</b>
<b>ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АПФ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....</b>	<b>23</b>
<b>ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ИАПФ .....</b>	<b>27</b>
<b>КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИАПФ ПРИ СН .....</b>	<b>31</b>
<b>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИАПФ ПРИ СН .....</b>	<b>32</b>
<b>Противопоказания: .....</b>	<b>32</b>
<b>I. Документально доказанные показания .....</b>	<b>33</b>
<b>II. Возможные, но окончательно не доказанные показания .....</b>	<b>34</b>
<b>III. Не доказанные и потенциально опасные (или противопоказания к применению ИАПФ) .....</b>	<b>34</b>
<b>ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИАПФ .....</b>	<b>35</b>
<b>СОЧЕТАНИЕ ИАПФ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ .....</b>	<b>36</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым и серьезным осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний и представляет собой огромную медико-социальную и экономическую проблему.

Важность экономического аспекта заключается в следующем. В США насчитывается около 5 млн пациентов с этой патологией. За период наблюдения сроком от 3 до 6 мес. 20–50% больных нуждаются в повторной госпитализации, стоимость которой в 1991 г. составила 5,45 млрд долларов, что много выше расходов на стационарное лечение больных с острым инфарктом миокарда (3,2 млрд долларов) и онкологических пациентов (2,24 млрд). То есть, несмотря на то, что распространенность СН много ниже (1–2% населения промышленно развитых стран), чем, например, артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца, расходы на лечение СН много выше.

Несмотря на успехи современной фармакотерапии, прогноз при СН остается пессимистическим. По данным РК НПК МЗ РФ, даже при 1 функциональном классе (ФК) тяжести СН (по NYHA) ежегодная летальность составляет до 12%, а при более тяжелом течении (ФК 2, 3 и 4) много выше (до 25, 40 и 60% соответственно).

К настоящему времени в лечении СН определились три задачи: симптоматическая терапия, улучшение качества жизни, улучшение отдаленного прогноза, то есть увеличение продолжительности жизни пациентов.

Симптоматическая терапия направлена на решение тактических задач (например, использование диуретиков при одышке или появлении у пациентов отеков).

Улучшение качества жизни — организация жизни пациентов, подобно их здоровым сверстникам, что достигается путем приема лекарств.

Под улучшением отдаленного прогноза понимают увеличение выживаемости пациентов.

## *Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении хронической...*

Эти задачи достигаются при использовании сравнительно нового класса препаратов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), первый представитель которых (каптоприл) был синтезирован в 1977 г. как гипотензивное средство и используется в течение последних 15 лет как средство для лечения ХСН.

## КЛАССИФИКАЦИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ иАПФ

В зависимости от особенностей химического строения известные к настоящему времени иАПФ объединены в 4 основные группы: 1) содержащие тиоловую (сульфгидрильную) группу; 2) содержащие карбоксильную группу, 3) фосфорсодержащие иАПФ, 4) содержащие гидроксамовую группу (табл. 1).

Объединение иАПФ по наличию в их составе тех или иных химических групп, лигандных по цинку, важно с клинической точки зрения: для каждой из подгрупп характерны свои клинические особенности. В частности, каптоприл, имея в своей структуре SH-группы, обладает антиоксидантным, кардиопротекторным и в меньшей мере нефропротекторным эффектом; его применение ведет к повышению чувствительности инсулиновых рецепторов, что позволяет снизить дозы инсулина у больных с сахарным диабетом. В то же время применение каптоприла чаще, чем других иАПФ, может приводить к таким побочным эффектам, как кашель, нейтропения, агранулоцитоз, протеинурия.

Наиболее часто используется классификация иАПФ в зависимости от их липофильных свойств (Orie L., 1994):

Класс 1 — *липофильные лекарства*:

– каптоприл (капотен).

Класс 2 — *липофильные пролекарства*:

Подкласс А — препараты активные, метаболиты которых выводятся преимущественно через почки:

– квинаприл (аккупро),

– периндоприл (престариум),

– эналаприл (энап).

Подкласс Б — препараты активные, метаболиты которых имеют два основных пути элиминации — через почки и печень:

- мозексиприл (мозкс),
- рамиприл (тритаце),
- фозиноприл (моноприл).

Класс 3 — *гидрофильные лекарства*:

- лизиноприл (диротон).

Важным вопросом является выявление принадлежности иАПФ к группе лекарств или пролекарств, что во многом определяет особенности их действия и применения.

*Сравнительные фармакокинетические параметры основных ингибиторов*

Препараты и их активные группы	Принадлежность к пролекарствам	Биоусвояемость (биодоступность на тощак) (%)	Время достижения максимума концентрации (ч)	Длительность гемодинамических эффектов (ч)	Связывание с протеинами плазмы	Пути выведения	Суточная доза (мг)	Количество приемов в день
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Содержащие сульфгидрильную группу: каптоприл	нет	70	0,5–1,0	6–12	23–31	почки	25–100,0	дважды, реже — трижды
алацеприл	да		1,0			почки, пищеварительный тракт	12,5–25	дважды в день
фентиаприл	нет					почки	7,5–30,0	однократно
пивалоприл	да						10–50,0	дважды
зофеноприл	да	80		12–24	85	почки, печень	5–10,0	однократно
Другие: метиоприл, мовелтиприл (алтиоприл)								

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2. Содержащие карбоксильную группу:								
эналаприл	да	50	3,5	12–24	около 50	почки	5–40,0	однократно
лизиноприл	нет	25	5,0–8,0	90–24	3–10	почки	10–80,0	однократно
рамиприл	да	54–65	1,5–3,0	12–24	56,0 ± 2, 0	почки	2,5–10,0	однократно
периндоприл	да	66–95	2,0–4,0	12–24	9–20	70% почки	4,0–8,0	однократно
цилазоприл	да	45–75	1,0–2,0		24	80–99% почки, пищеварительный тракт	2,5–10	однократно
квинаприл	да	38–75	1,5–2,1		35–97	почки, печень	5,0–20,0	однократно
беназеприл	да	17	1,5		95	почки, печень	5,0–80,0	однократно
спираприл	да	80	2,0			печень	6–24	однократно
делаприл	да					почки	30,0–60,0	однократно
пентоприл	да						125,0– 200,0	дважды
трандолаприл	да	40–60	0,5–4,0– 6,0		80–94	почки, пищевари- тельный тракт	1,0–5,0	однократно
моэксиприл	да	22	1,0–2,1		72,2– 90,2	желудочно- кишечный тракт, почки, печень	7,5–30	однократно
3. Содержащие фосфорную группу:								
фозиноприл	да	24–29	3,0	12–24	95	50% печень, 50% почки	20–40,0	однократно
церанаприл	нет	40				почки		однократно
4. Препараты, со- держащие гидро- ксамовую группу:								
идраприл								

Пролекарство — это вещество, которое оказывает свое действие только после метаболических превращений (например, деэстерификации) в организме, а поэтому их абсорбция не зависит от приема пищи, в отличие от лекарств (например, каптогена), которые чаще всего всасываются в кишечный тракт. В то же время выделение каптоприла почками при нарушении их функций требует как минимум 2-кратного применения (у тяжелых больных СН — 3–4-кратного).

Длительность действия, как и побочных эффектов, карбоксиалкилдипептидов (кроме лизиноприла) определяется участием активных метаболитов, что позволяет их назначать 1–2 раза в сутки, но однократное назначение не гарантирует улучшения прогноза СН.

К настоящему времени известно более 100 иАПФ, многие из которых апробированы только в эксперименте; другие не нашли должного распространения в клинике. В табл. 2 приведена краткая характеристика основных иАПФ с их коммерческими названиями, указанием стран и фирм-изготовителей, вариантов фасовки.

## **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ иАПФ**

Высокий эффект иАПФ при лечении СН достигается за счет их влияния на основное патогенетическое звено развития и прогрессирования СН — ренин-альдостерон-ангиотензиновую систему (РААС), активность которой существенно повышается уже на начальной стадии. Механизм действия иАПФ представлен на **рис. 1**.

Результатом блокады АПФ является устранение вазоспастического, антидиуретического и антинатрийуретического действия ангиотензина-2 (АНГ-2), а накопление брадикинина ведет к усилению натрийуреза, диуреза и вазодилатации посредством влияния на эндотелий сосудов NO, что оказывает благоприятное действие на состояние коронарного кровотока и периферического кровообращения; при этом улучшается утилизация O<sub>2</sub> миокардом и скелетной мускулатурой.

иАПФ оказывают свое действие на органном и тканевом уровнях, поскольку там имеются свои РААС. В норме, то есть у здорового человека, АПФ, контролирующей продукцию АНГ-2, содержится только в эндотелиальных клетках сосудов. При появлении в интиме множества групп миоцитов/макрофагов, на этапе раннего атеросклеротического повреждения сосудов, АПФ появляются и в интиме сосудов. Образующийся здесь АНГ-2 индуцирует рост и миграцию гладкомышечных клеток, усиливая повреждение сосудов. Таким образом, на интимном уровне иАПФ могут играть роль средства профилактики атеросклеротического повреждения, что было освещено подробно ранее (Атрощенко Е.С., 1999). По данным Т. Vachetti и соавт. (1998), суть протекторного действия иАПФ заключается в следующем. Кроме усиления синтеза NO вследствие снижения распада брадикинина при назначении иАПФ, лекарства данной группы способствуют образованию NO-синтезирующего энзима, то есть NO-синтетазы эндотелия.

Известны следующие полезные эффекты иАПФ на сердце:

1. Улучшение насосной функции, предотвращение его дилатации, обратное развитие гипертрофии, антиремоделирование. иАПФ предотвращают развитие гипертрофии левого желудочка и вызывают ее регрессию в дозах, много меньших, чем нужно для достижения гипотензивного эффекта, что объясняется влиянием брадикинина посредством простаглицлина и NO. NO, простаглицлин и АПФ оказывают антипролиферативный эффект как на клетки миокарда, так и гладкомышечные клетки сосудов. Воздействие на последние является профилактическим в отношении развития атеросклероза сосудов.

2. Увеличение коронарного кровотока вследствие предотвращения вазоконстрикции, опосредуемой АНГ-2, влияния на уровни брадикинина и простаглицлинов. По данным G. Desideri и соавт. (1995), основным механизмом вазодилатирующего действия иАПФ является ингибция секреции эндотелина-1 посредством повышения продукции эндотелиального NO, обусловленного брадикинином. Коронародилатирующий эффект иАПФ доказан как в эксперименте, так в клинике путем интракоронарного введения иАПФ. У лиц с микрососудистой стенокардией (синдромом X), то есть больных с практически не пораженными коронарными артериями, но с положительными реакциями на нагрузочные тесты и клиникой, типичной ангинозной боли, отмечается повышенная активность АПФ, что связано с изменением генотипа таких пациентов. По некоторым данным полиморфизм гена АПФ (в частности, повышение содержания D аллели J, а также гена рецептора АНГ-2 тип 1) определяет повышенный риск возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ). Не исключено, что таким пациентам для профилактики ангинозных приступов (при синдроме X) и ОИМ могут применяться иАПФ.

*Краткая характеристика наиболее распространенных ингибиторов АПФ*

Международное название	Патентованные названия	Фирмы	Страны	Дозировки, формы выпуска (мг)
1	2	3	4	5
Каптоприл (Captopril)	ACE-Hemme-Radiopharm	Ратиофарм	Германия	12,5
	Acenorm	Азурфарма	Германия	25, 50
	Acenorm-Cor	Азурфарма	Германия	12, 5
	Acenorm-Tabletten	Бристоль-Майерс Сквибб	Германия, Австрия	25+12, 5 гидрохлортиазида
	Adocomp 50/25	ТАД ФАРМА	Германия	50+25 гидрохлортиазида
	Alkadil	Алкалоид	Македония	25, 50
	Angiopril	Торрент	Индия	25
	Аро- Capto	Апотекс	Канада	25, 50, 100
	Caposide	Бристоль-Майерс Сквибб	США	50+25 гидрохлортиазида
	Capoten	ХФК «Акрихин»	Россия	25, 50
	Capoten	Бристоль-Майерс Сквибб	США	12,5; 25, 50, 100
	Capto- dura	Дурахими	Германия	25, 0
	Captopril	Фармахим	Болгария	25
	Captohexal Cor	Гексал Фарма	Германия	12,5
	Capto-ISIS	Изис Фарма	Германия	12, 5; 25, 50
	Katopil	Галеника	Югославия	25, 50, 100
	Lopirin COR	Сквибб Гейден Фарма	Германия	12, 5
	Lopril	Бристоль-Майерс Сквибб	США	25; 50
	Tensiomin	Эгис	Венгрия	12,5; 25, 50, 100
	Tensobon	Шварц Фарма	Германия	50
Tensobon comp.	Шварц Фарма	Германия	50+25 гидрохлортиазида	
Tensostad	Шварц Фарма	Германия	25, 50	
Другие синонимы:	Ацеприл, Ацетен, Алопресин, Каприл, Каптолане, Проперил, Тенсопрел			

1	2	3	4	5
Эналаприл (Enalapril)	Co-Reniten  Ednit Эналаприл-Акри Enalapril Enalapril 5 Enam Enap Enap H Envas Invoril Kalpiren Olivin Pres Renitec Reniten	Мерк Шарп и Доум Шибрет Гедеон Рихтер ХФХ «Акрихин» Здравле Берлин-Хеми Д-р Реддис. лаб. КРКА КРКА Кадила Ранбакси Медохими Лиманол ЛЕК Бехрингер Ингельхейм Мерк, Шарп и Доуп Мерк, Шарп и Доуп Шибрет	Германия  Венгрия Россия Югославия Германия Индия Словения Словения Индия Индия Кипр Словения Германия США, Германия Бельгия	20+12,5 гидрохлортиазида  2,5; 5, 10, 20 5, 10 5, 10, 20 5 2,5; 5, 10, 20 5, 10, 20 10+25 гидрохлортиазида 5, 10, 15 5, 10 5, 10, 20 5, 10, 20 25, 5, 10+10 гидрохлортиазида 5, 20 5, 10, 20
Другие синони- мы:	Dynef, Enapren, Enaprin, Innovace, Lotrial, Nopri- lene, МК-421, Renital, Renivas, Vasotek, Ханеф и др.			

1	2	3	4	5
Лизино- прил (Lisinopril)	Acerbon Acercom Dapril Диротон Lisodura Prinzide  Prinivil Sinopril Zestril	Зенека Рейн Фарма Зенека Рейн Фарма Медохеми Гедеон Рихтер Меркдур Мерк  Мерк, Шарп и Доуп Эджаджибаши ИСИ Фарма	Германия Германия Кипр Венгрия Германия США  США, Германия Турция Бельгия, Франция	2,5;5, 10, 20, 30 21,8+12,5 гидрохлортиа- зида 5, 10, 20 5, 10, 20 10 10, 20+12,5 или 25 гид- рохлортиазида 5, 10, 20 5, 20 5, 20
Другие си- нонимы:	Coric, Longes, МК-521			
Рамиприл (Ramipril)	Arelix Delix Hypren Корприл Vesdil 2,5 plus Tritace	Кассела Редал Фарма Кассела Редал Фарма Астра Ранбакси Астра Хехст	Германия Германия Германия Индия Германия Германия	5+6 Piretanid (диуретик) 2,5 5 1,25; 2,5; 5,0 2,5+12,5 гидрохлортиа- зида 1,25; 2,5; 5,10
Другие синонимы:	Altace, НОЕ 498, Ramace, Triatec, Vesdil и др.			
Цилазаприл (Cilasapril)	Dynorm Inhibace	Мерк, Лифля, Рош Ф. Хоффман ля Рош	Германия Швейцария	0,5; 1; 2,5; 5 0,5; 1; 2,5; 5
Другие синонимы:	Inibace, Vaspace			

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Беназеприл (Benazepril)	Lotensin Cibacen	Сйба-Гейги Сйба-Гейги, Сйба- Фарма	Швейцария Швейцария	5, 10, 20 5, 10, 20
Другие сино- нимы:	Cibace, Cibacene			
Квинаприл (Quinapril)	Accupril	Парке-Девис (отделе- ние Варнер-ламберг)	Франция	5, 20
Другие сино- нимы:	Accupro Accuprin, Acuilix, Acuitel	Гедеке	Германия	5, 10, 20
Периндоприл (Perindopril)	Coversyl Prestarium Procartan	Сервье Сервье Стродер (Сервье)	Франция Франция Ирландия	4,0 4,0 4,0
Другие сино- нимы:	Aceon, Acertil, Coverene, Coverex, Coversum, Coversyl, Prexanil, Prexum, Procartan			
Трандола- прил (Trandolapril)	Gopten Udramil	Кноль, Минден Хехст	Германия Германия	1, 2, 5 2+180 мг Верапамила- ретард
Другие сино- нимы:	Udrik Mavik, Odrik	Альберт-Руссель Фар- ма	Германия	2

1	2	3	4	5
Фозинорм (Fosinorm)  Другие синонимы:	Eliten	Бристоль Майерс-Сквибб	Англия-Испания	20
	Fosinorm	Бристоль Арунеймитель	Германия	20
	Fosinorm TM	Бристоль Майерс-Сквибб	Англия	10, 20
	Fosipres 10	А. Менарини	Италия	10
	Staril	Бристоль Майерс-Сквибб	Европа	10, 20
	Monopril	Бристоль Майерс-Сквибб	Европа	10, 20
	Церонаприл			
Делаприл (Delapril) Другие синонимы:	Delapril  Adecut		Япония	30, 60
Мозкси- прил (Мо- ехуприл)	Моех	Шварц Фарма	Германия	7,5; 15
Спираприл (Spirapril)  Другие синонимы:	Quadropril  Renpress, Sandopril	Аста Медика	Германия	6,0

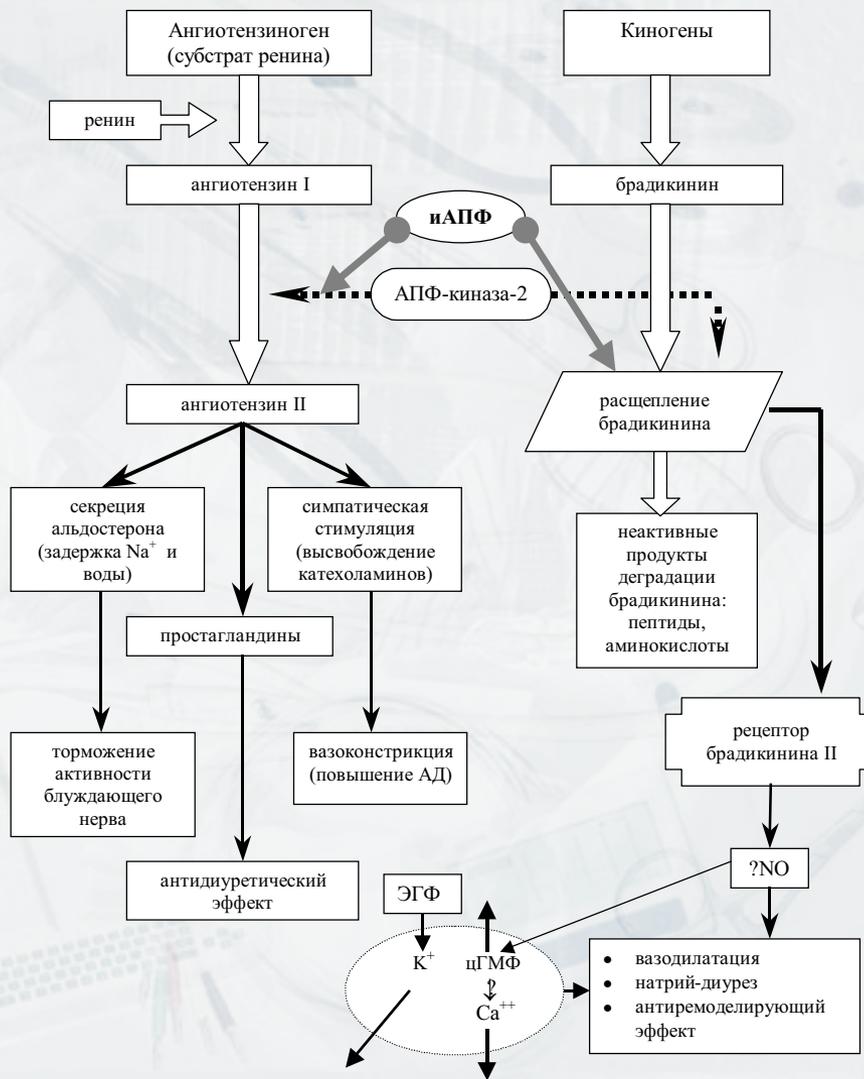


Рис. 1. Механизм действия иАПФ

3. Предупреждение сердечных аритмий, связанных с гипокалиемией, гипертрофией желудочков и дилатацией камер сердца, избытком катехоламинов.

4. иАПФ являются особым видом периферических вазодилататоров, оказывающих сосудорасширяющий эффект как на артерии, так и на вены. Известно, что одним из недостатков лечения вазодилататорами больных с СН является развитие «тахифилаксии», что происходит, в частности, вследствие активации РААС и симпатoadреналовой системы (САС). При использовании иАПФ не наблюдается активации САС, поэтому в ответ на вазодилатацию, вызываемую иАПФ, тахикардия не возникает.

Применение иАПФ у больных с СН ведет к снижению преднагрузки (конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка) и постнагрузки (периферического сопротивления), что способствует улучшению как систолической, так и диастолической функции сердца.

Сложное и многогранное влияние оказывают иАПФ на почки.

В почках выделяют три РААС, функционирующих одновременно: одна — в циркулирующей крови, вторая — в интерстициальной жидкости, третья — внутриклеточно. иАПФ действуют как на сосуды, так и на почечные клубочки, юкстамедуллярный аппарат, канальцы и мозговое вещество. Снижение уровня альдостерона в плазме крови и препятствие антидиуретическому и натрийуретическому действию АНГ-2, вызываемые иАПФ, способствуют увеличению натрий- и диуреза. При этом отмечается увеличение почечного кровотока и плазматочка и почечной фильтрации. иАПФ снижают почечное артериальное сопротивление и увеличивают кровообращение в почке.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ иАПФ**

В настоящее время в аптечной сети имеется достаточно большой выбор иАПФ. Приводим основные их характеристики.

Каптоприл (капотен) используется с 1977 г. Всасывается быстро: в крови определяется уже через 15 мин. Пик концентрации достигается через 1 ч. Метаболиты — дисульфиды каптоприла, каптоприла с аминокислотами (цистеином и глутатионом), а также каптоприла с эндогенными соединениями, имеющими SH-группу. Период полувыведения каптоприла — от 45 мин до 2 ч, его метаболитов — от 9 до 12 ч. До 75% препарата выводится почками, 25% — через пищеводный тракт.

При хронической почечной недостаточности (ХПН) используют более низкие дозы, чем при СН без ХПН, при сопутствующей артериальной гипертензии дозы обычно применяемых иАПФ выше. Средняя суточная доза при СН составляет 75–150 мг (в 2–3 приема).

Эналаприл (энап, эднит, ренитек) применяют в клинике с 1992 г. Это — пролекарство, которое гидролизуется в активную форму — эналаприлат (эналаприловую кислоту). Биоактивация происходит в печени, экскреция осуществляется почками.

Всасывание происходит уже через 30 мин, пик концентрации достигается через 3–4 ч, максимальная концентрация — через 3–4 ч; она пропорциональна принятой дозе. Прием пищи (как на пролекарство) на абсорбцию не влияет. Связывание эналаприловой кислоты с белками составляет 60–80%, биоусвояемость — 40%. Период полувыведения составляет 11–30 ч, что позволяет назначать препарат 1–2 раза в сутки. Назначается в разовой дозе 10–20 мг, при выраженной гипотензии — 2,5–5 мг дважды в день.

Эналаприлат (активная форма эналаприла) предназначен для внутривенного введения. Гипотензивное действие достигается через 5–10 мин, максимум — через 4 ч. Рекомендуемая доза — 1,35 мг каждые 6 ч.

Лизиноприл (диротон) — несulfгидрильный иАПФ, который не метаболизируется и не связывается с белками. Действующее вещество — дегидрат лизиноприла. Пик концентрации в крови определяется через 6–9 ч, гипотензивный эффект наблюдается спустя 2 ч, продолжительность действия — 24 ч. Всасывание происходит в пищеварительном тракте, выводится почками.

Начальная доза составляет 5 мг в сутки, поддерживающая — 10 мг в сутки, при артериальной гипертензии — до 20 мг в сутки, максимальная — до 40 мг в день.

Выпускается препарат и для внутривенного введения.

Рамиприл — мощный иАПФ, представляющий собой карбоксилированный дипептид. Является пролекарством. Быстро метаболизируется в активный диацид рамиприлат, который формирует комплекс «энзим—ингибитор» с очень низким уровнем диссоциации, поэтому оказывает очень длительный гипотензивный эффект. Пиковая концентрация в плазме крови достигается в течение 2 ч. Фармакокинетика полифазная, что обуславливает очень длительный период окончательного выведения. Выделяется преимущественно почками, что требует осторожности его применения при почечной недостаточности.

Периндоприл (престариум) является несulfгидрильным, карбоксилированным дипептидом иАПФ, существенно более мощным, чем традиционно применяемые в клинике эналаприл, каптоприл и лизиноприл. Он является пролекарством, которое хорошо абсорбируется, превращаясь в организме в активный диацид. Пик концентрации достигается спустя 2–4 ч от начала приема. Действует пролонгировано. Наиболее выгодно назначать лицам, склонным к гипотонии ввиду отсутствия у лекарства эффекта первой дозы — существенного снижения АД после его первого приема. Назначается в дозе 4–8 мг 1 раз в сутки.

Фозиноприл (моноприл) — это фосфор-цинксвязывающий иАПФ, несколько более активен, чем каптоприл, но уступает по своей активности новым карбоксилированным дипептидным иАПФ. Всасывается быстро и полностью. Прием пищи на всасывание лекарства влияния не оказывает. Является пролекарством, конвертируется тканевыми эстеразами в активный субстрат фозиноприлат, пиковая концентрация которого достигается после перорального приема в плазме крови через 2–3 ч. Лекарство вызывает длительное ингибирование как плазменных, так и тканевых АПФ (более чем на 24 ч), несмотря на короткий (4 ч) период полувыведения из плазмы. Уникальным свойством препарата является возможность его выведения при почечной недостаточности преимущественно печенью, при печеночной недостаточности — почками. В норме он на 50% выводится почками и на 50% печенью. Назначается однократно. Поддерживающая доза 5–10 мг, максимальная (при артериальной гипертензии) — до 40–80 мг в сутки.

Моэксиприл (моэкс) — это пролекарство, которое после всасывания гидролизуется в моэксиприлат, который (в эксперименте) в 1000 раз более активен, чем сам моэксиприл и в 4 раза — чем эналаприлат. Гипотензивное действие возникает через 1 ч после его приема, пик концентрации — спустя 2 ч, действия — спустя 3–6 ч, длительность — 24 ч; суточная доза 7,5–15 мг однократно. По нашим данным, гемодинамически эффективнее поддерживающая доза 15 мг в сутки.

Характеристика других иАПФ представлена в табл. 1.

## **ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АПФ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Если у больных ХСН наблюдается высокая активность РААС (высокоренинная СН), то применение как сердечных гликозидов, так и диуретиков неэффективно.

Деление дисфункции миокарда на диастолическую (когда сохранена систолическая функция миокарда, но нарушено диастолическое расслабление, например, при гипертрофии левого желудочка) и систолическую (когда наблюдается существенное увеличение камеры левого желудочка) позволило установить, что назначение сердечных гликозидов (или вазодилататоров) в первом случае лишено смысла, а во втором — показано. Дело в том, что при диастолической дисфункции левого желудочка, когда наблюдается увеличение массы контрактильных структур и нет увеличения объемов камер сердца (например, при гипертрофической кардиомиопатии), нарушены процессы расслабления и растяжения. Поэтому при применении тех же периферических вазодилататоров даже небольшие изменения объема полости левого желудочка могут вызвать значительные изменения объема и наоборот. Поэтому применение лекарств с положительным инотропным действием (например, сердечных гликозидов) неэффективно, так как они повышают давление наполнения левого желудочка и импеданс.

Венодилататоры также неэффективны и вызывают существенные осложнения у лиц с низким давлением наполнения левого желудочка при правожелудочковой дисфункции или инфаркте миокарда, поскольку дальнейшее снижение венозного возврата и преднагрузки вызывают не только гипотензию, но и повреждение сократительной функции миокарда.

Этих недостатков лишены иАПФ, назначение которых показано при любой степени тяжести СН. Хотя назначение иАПФ не влияет на прогноз заболевания у больных СН с выраженной систолической дисфункцией миокарда (то есть при ФВ < 35%), но не имеющих клинических проявлений СН, тем не менее они (в частности, эналаприл) замедляют прогрессирование СН и снижают риск госпитализаций на 37% (SOLVD). У лиц с диастолической дисфункцией миокарда, имеющих нормальную систолическую функцию, применение иАПФ продлевает время до развития декомпенсации и вынужденных госпитализаций (с 47 до 74 дней,  $p = 0,03$ ).

иАПФ показаны больным с СН с сопутствующими заболеваниями: артериальной и легочной гипертензией, сахарном диабете, в том числе при диабетической ангио- и нефропатии.

Кроме больных с ИБС, иАПФ эффективны при СН неишемического генеза: недостаточности клапанов сердца (но не стенозов), миокардитах, дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и хроническом легочном сердце.

Эффективны иАПФ при лечении детей с СН, возникающей вследствие ДКМП или пороков сердца, включая врожденные, но со сбросом «системная гемодинамика — малый круг». При обратном сбросе «малый круг — системное кровообращение» иАПФ не показаны, так как повышают шунтирующую и системную гипоксию.

Существуют особенности применения иАПФ в пожилом возрасте: более чем у 50% больных с СН старше 70 лет, страдающих СН, нет признаков систолической дисфункции миокарда, хотя годовичная смертность таких пациентов достигает 28%. У лиц старше 75 лет смертность от СН много выше, чем у более молодых. В целом вследствие СН количество дней, проведенных в больницах лицами старше 70 лет, в 10–15 раз превышает количество койко-дней более молодых пациентов, что во многом определяется не только характером течения основного заболевания, приведшего к развитию СН, но и особенностями тактики лечения таких пациентов.

Пожилым больным можно назначать иАПФ в случаях исключения обструктивных поражений сосудов, в том числе брахиоцефальных, что часто встречается у пожилых, гемодинамически значимых стенозов клапанного аппарата сердца и перенесенного инсульта давностью не менее 1 мес. Следует помнить, что у таких пациентов ослаблена чувствительность барорецепторов, поэтому они склонны к позиционной гипотензии. Вследствие этого иАПФ следует применять с большой осторожностью, в малых дозах и обязательно после снижения высоких доз диуретиков.

У пожилых пациентов с СН нередко наблюдаются нарушения функции почек, поэтому при назначении иАПФ она должна регулярно проверяться, а дозы препаратов корректироваться.

## *Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении хронической...*

Большинство больных с СН вынуждены принимать петлевые диуретики, что обязательно приводит к развитию вторичного гиперальдостеронизма. В связи с этим всем больным, получающим ежедневно 80 мг и более фуросемида, рекомендовано назначение иАПФ (нередко в сочетании с ингибитором альдостерона верошпироном) под контролем электролитного баланса крови.

## **ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ иАПФ**

При первичном применении или после долгого перерыва в приеме таблетированных иАПФ пробная доза должна быть небольшой (например, каптоприла — 6,25 мг, эналаприла — 2,5 мг, лизиноприла — 2,5 мг, престариума — не выше 2 мг).

Вначале отменяют или снижают дозы диуретиков в течение 3–4 дней, далее дается первая пробная доза в положении больного лежа (до 1–2 ч) и больного наблюдают в течение дня до 6–8 ч. При отсутствии негативных проявлений, в первую очередь гипотензии (в том числе и позиционной), лечение назначают с небольших доз (например, каптоприл — 6,25–12,5 мг 2–3 раза в день, эналаприл 2,5–5 мг 2 раза в сутки). При отсутствии артериальной гипертензии любого генеза (но не вследствие стеноза почечных сосудов) дозы иАПФ повышают в 2–3 раза, что определяется эффективностью их гипотензивного действия. При недостаточном эффекте дозы иАПФ увеличивают через 3–5 дней («титруют») до максимально переносимой (для каптоприла такая доза составляет 150–300 мг в сутки, эналаприла — 20–40 мг в сутки). Опыт показывает, что необходимость (а нередко и возможность) назначения каптоприла в дозе, превышающей 150 мг в сутки, редка; в реальной практике используются меньшие дозы.

Целесообразно использовать каптоприл для длительного применения больным СН с нарушениями функции почек, поскольку, например, установлено, что применение лизиноприла в течение 3 мес. у таких пациентов может приводить к существенному повышению уровня мочевины крови. Это не касается новых препаратов, выделяемых печенью.

Внутривенное введение иАПФ (эналаприлата, каптоприла) рекомендуется в случаях, когда пациент не способен применять лекарство перорально, в случаях плохой абсорбции иАПФ, а также для достижения быстрого эффекта. Внутривенное введение периндоприлата используется в качестве антиишемической защиты миокарда, что эффективно у больных с левожелудочковой (особенно бессимптомно протекающей) дисфункцией левого желудочка и нормальном системном давлении. Сублингвальный прием каптоприла рекомендуется использовать только при острой СН.

При длительном лечении иАПФ, независимо от используемых доз препаратов, блокада образования АНГ-2 становится неполной, что ведет к снижению эффекта лекарств. На **рис. 2а** показано, что АНГ-2 может образовываться не только под влиянием АПФ, но и через другие механизмы. Назначение иАПФ способствует активации иных путей образования АНГ-2, например, химазного (2б), что наряду с интенсивной диуретической терапией способствует появлению гиперальдостеронизма.

Предотвращение развития гиперальдостеронизма достигается добавлением к иАПФ бета-адреноблокаторов и/или ингибитора альдостерона спиронолактона (верошпирона) в небольших дозах (25–75 мг), но не антагонистов рецепторов АНГ-2.

Бета-адреноблокаторы снижают активность симпатической нервной системы и РААС, уменьшают повреждающее действие норадреналина; спиронолактон как нейромодулятор также оказывает защитное действие на сосуды и миокард, уменьшает процесс ремоделирования, апоптоза (программируемой гибели клеток) и онкоза (коагуляционного некроза) миоцитов.



*Рис. 2а. Пути активации РААС (по А.Я. Ивлевой, 1998)*

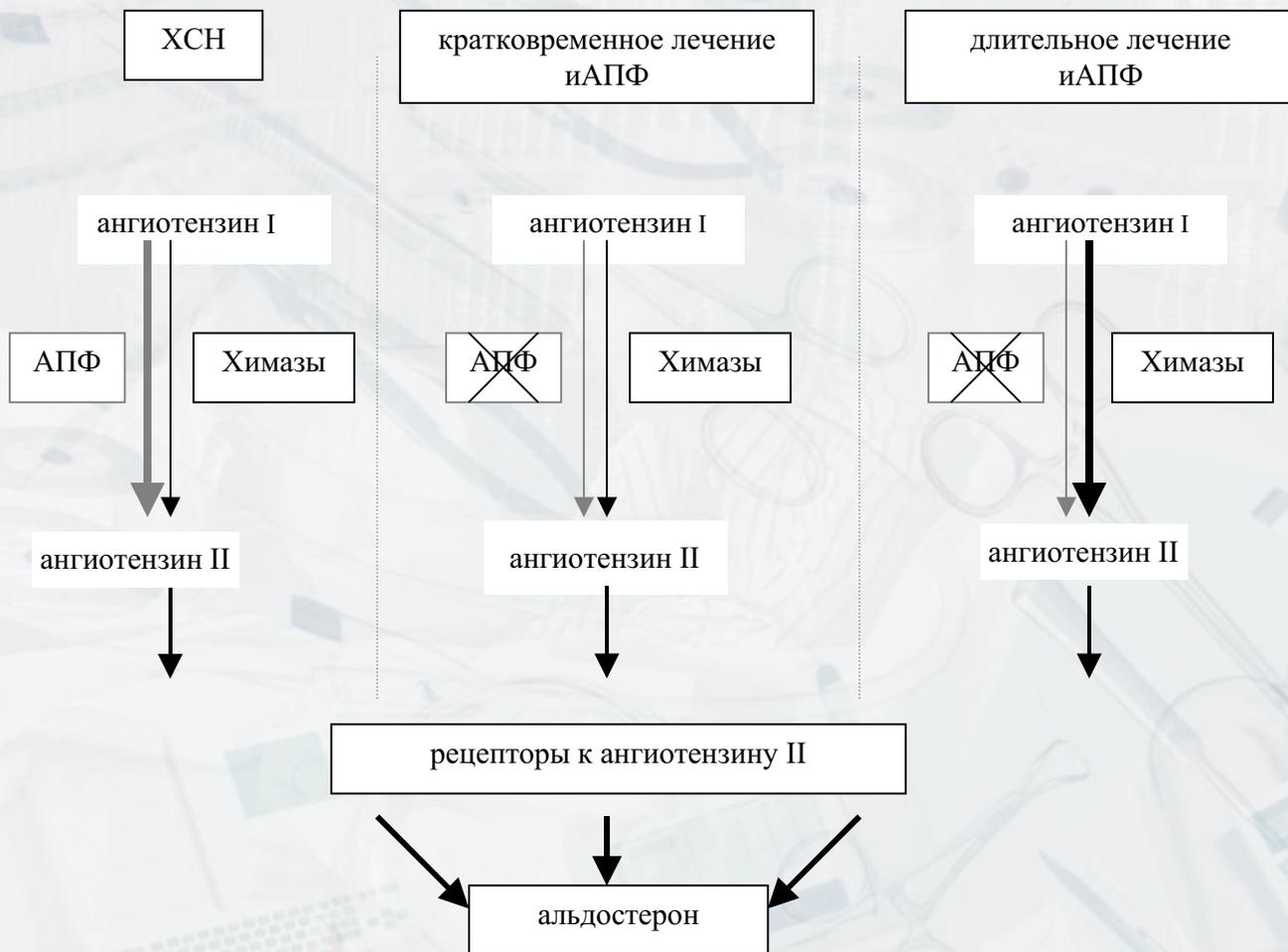


Рис. 26. «Ускользание» нейрогормональных эффектов иАПФ (по В.Ю. Марееву)

## **КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ иАПФ ПРИ СН**

Основным критерием эффективности лечения больных СН с помощью любого препарата, в том числе и иАПФ, является динамика клинической картины заболевания, (то есть уменьшение одышки, исчезновение отеков и т.д.).

Объективными гемодинамическими критериями предполагаемого быстрого эффекта применения иАПФ являются: 1) СН  $< 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, 2) ФВ  $< 40\%$  (но не ниже 25–30%), 3) давление заклинивания легочных капилляров более 20 мм рт. ст., 4) диаметр левого желудочка более 60 мм. Лечение иАПФ считается наиболее эффективным, если наряду с улучшением клинической картины (чему могут способствовать диуретики или сердечные гликозиды) наблюдается повышение ФВ, сердечного индекса, уменьшается размер левого желудочка и снижается давление заклинивания легочных капилляров (не ниже 15 мм рт. ст.). Важным критерием эффективности лечения больных с СН является увеличение переносимости физических нагрузок. Контроль за эффективностью применения вазодилататоров (иАПФ-вазодилататоры непрямого, опосредованного действия) можно осуществлять достаточно простым способом — при недостаточной эффективности иАПФ во время нагрузки отмечается чрезмерное увеличение ЧСС и снижение систолического АД.

Ингибирование положительного инотропного эффекта АНГ-2 и эффект депонирования крови (снижение преднагрузки) при приеме иАПФ может приводить к снижению показателей сердечного выброса. Оптимальными считаются дозы иАПФ, когда в результате лечения снижается давление левого желудочка, повышается сердечный выброс и поддерживается рабочее системное АД без появления тахикардии.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ иАПФ ПРИ СН**

Особая осторожность требуется при назначении иАПФ больным СН с явлениями гипонатриемии, возникающей, например, при частой рвоте, а также лицам, склонным к гипотензии, принимающим диуретики в больших дозах, а также азотемии, гиперкалиемии.

### **Противопоказания:**

- повышенная индивидуальная чувствительность к этим препаратам;
- беременность (многие иАПФ проникают через плаценту);
- лактация (выделяется с молоком матери);
- состояние после трансплантации почки;
- гемодинамически значимый билатеральный стеноз почечных артерий или единственной почки (опасность угрожающего жизни падения АД и резкого ухудшения функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности).

При клинически значимых субаортальном и клапанных стенозах назначение иАПФ, как и при билатеральном стенозе почечных артерий, не показано. Наиболее грозным проявлением гиперчувствительности к иАПФ является сосудистый («ангионевротический») отек глотки или гортани. Такой же отек может появиться на лице, губах, языке или конечностях, причем в любое время от начала терапии иАПФ. Гиперчувствительность к ним — абсолютное противопоказание к назначению иАПФ.

Назначение иАПФ не показано беременным, особенно во II и III триместре, поскольку это может привести к резкому снижению веса, оссификации и гибели плода.

Не назначают иАПФ лицам с гиперкалиемией, когда уровень калия в плазме крови достигает 5,5–5,7 ммоль/л. Не рекомендуется сочетать лечение иАПФ с аспирином и нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикоидами, поскольку они существенно снижают эффективность иАПФ (за счет блокады простагландинов) и могут вызывать гиперкалиемию.

У ряда пациентов при стенозирующем и коронарном атеросклерозе при резком снижении системного АД возможно обострение стенокардии.

Суммируя литературные сведения, обобщающие результаты многих кооперативных программ по применению иАПФ у больных с ХСН, K. Swedberg и N. Sharpe (1996) предложили свою классификацию показаний к их назначению больным с СН.

### **I. Документально доказанные показания**

1. Хроническая симптоматическая СН и документированная систолическая дисфункция миокарда. При этих состояниях доказаны как улучшение выживаемости пациентов, принимающих иАПФ, так и снижение смертности, улучшение клинической картины заболевания и повышение толерантности к физической нагрузке.

2. Ранее перенесенный инфаркт миокарда и существенное снижение систолической функции сердца (то есть при ФВ < 35–40%). Для этой категории пациентов доказан полезный иАПФ в плане снижения смертности, улучшения клинической картины течения СН и повышения выживаемости больных.

3. После острой стадии инфаркта миокарда, протекающего с клиническими проявлениями СН или систолической дисфункцией миокарда (ФВ < 40%). У таких больных под влиянием лечения иАПФ улучшается выживаемость и снижается показатель смертности пациентов.

4. Острый инфаркт миокарда, гемодинамически стабильный в течение 24 ч. Установлено кратковременное улучшение выживаемости (5–7 недель) по сравнению с лицами, не получавшими иАПФ.

**II. Возможные, но окончательно не доказанные показания**

1. Больные с ранее перенесенным инфарктом миокарда с целью снижения частоты повторных инфарктов миокарда или эпизодов нестабильной стенокардии.
2. Сердечная недостаточность с диастолической дисфункцией.

**III. Не доказанные и потенциально опасные (или противопоказания к применению иАПФ)**

1. Лечение больных с СН с выраженным аортальным или митральным стенозом.
2. Лечение больных с гипотензией (то есть при уровне систолического АД < 80 мм рт. ст.).
3. Лечение больных с выраженной дисфункцией почек.

## **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ иАПФ**

Для иАПФ, в отличие от большинства лекарственных препаратов, характерна хорошая переносимость. Основные побочные действия обусловлены двумя причинами: гипотензивным эффектом (ортостатическая гипотензия, головокружения) и ингибированием АПФ (кожная сыпь, нарушение вкуса, головная боль, кашель, симптомы острого респираторного заболевания, диспепсия, снижение либидо, артралгии/артриты, миалгии, астенизация). При длительном лечении иАПФ возможно развитие лейко- и нейтропении, агранулоцитоза, протеинурии, гипогликемии, повышение СОЭ.

Особое внимание должно быть уделено пациентам с систолическим АД ниже 100 мм рт. ст. На фоне лечения иАПФ допустимо снижение систолического АД до 90 мм рт. ст. у больных с выраженной дисфункцией миокарда, но без клинических проявлений СН, за исключением пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда вследствие стеноза коронарных артерий, когда снижение систолического АД менее 100 мм рт. ст. не желательно.

Эналаприл значительно реже, чем каптоприл оказывает побочные эффекты из-за отсутствия в его структуре сульфгидрильной группы. При назначении лизиноприла чаще повышается уровень мочевины в крови, возможно появление депрессии, не наблюдаемой при использовании капотена и эналаприла.

Вышеперечисленные осложнения довольно редки (от 0,1 до 0,6% пациентов); превалируют кожные высыпания, кашель (от 1 до 10%) и нарушения вкуса (от 0,5 до 7%).

## **СОЧЕТАНИЕ иАПФ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Все иАПФ хорошо сочетаются с большинством лекарств, используемых в кардиологической клинике (сердечными гликозидами, диуретиками, нитратами, антиаритмическими препаратами и антагонистами кальция). Их можно комбинировать и с бета-адреноблокаторами, празозином, гидралазином, негликозидными инотропными лекарствами, метаболическими лекарствами (например, предукталом). В случаях рефрактерной СН к классическому сочетанию АПФ + петлевой диуретик добавляют антагонист альдостерона (например, верошпирон). Это усиливает эффективность терапии, чего не наблюдается при сочетанном применении иАПФ и антагонистов рецепторов АНГ-2.

Рядом фирм разработаны препараты, содержащие иАПФ и небольшие дозы гидрохлортиазида (Ascenorm — Tabletten, Adocomp 50/25; Caposide, Tensobon (каптоприл); Co-Reniten, Enap H и Pres (эналаприл); Prinzide и Acercom (лизиноприл); Acuifix (квинаприл); Vesdil 2,5 plus (рамиприл) или пиретанида (Arelix — рамиприл)). Для лечения артериальной гипертензии выпускаются препараты, содержащие иАПФ и антагонисты кальция (например, Udramil, содержащий 2 мг трандолаприла и 180 мг верапамила ретарда).