

Особенности фармакологии современных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (на примере моэксиприла)

Д.П. Хлопонин, Ю.Н. Кротова, И.В.Иванов

Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Pharmacology of modern ACE inhibitors: moexipril example

D.P. Khloponin, Yu.N. Krotova, I.V. Ivanov

Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — группа препаратов, нашедших широкое применение при лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и ряда других сердечно-сосудистых заболеваний. Статья посвящена фармакологии ИАПФ и их рациональному применению в клинической практике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, моэксиприл.

ACE inhibitors are widely used in the treatment of arterial hypertension, chronic heart failure, and other cardiovascular pathology. The article is devoted to ACE pharmacology and their optimal use in clinical practice.

Key words: Cardiovascular disease, ACE inhibitors, moexipril.

За последнюю четверть XX века ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) остаются самым большим достижением в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эпоха ИАПФ началась в 1971 г с создания на основе яда бразильской змеи *Bothrops Jaraguá* первого представителя этой группы — тепротиды. Этот препарат, несмотря на устойчивое антигипертензивное действие, широкого применения в клинической практике не нашел. Причиной этому стали его высокая токсичность, кратковременность действия и возможность исключительно внутривенного введения. В результате дальнейших изысканий Cushman D и Ondetti M в 1975 г синтезировали первый пероральный ИАПФ, получивший название «каптоприл». В настоящее время этот класс препаратов насчитывает более десятка различных по химической структуре представителей, общим свойством которых является способность ингибировать ангиотензин I-превращающий фермент.

Сегодня в мире не существует общепринятой градации ИАПФ. Их можно классифицировать по самым разным критериям — по химической структуре, особенностям фармакокинетики (таблица 1), по поколениям, наличию/отсутствию тканеспецифичности и т.д. По строению ИАПФ могут быть разделены на 4 группы в зависимости от вида цинк-лиганда-хи-

мической группировки в их молекуле, связывающей с ионом цинка в активном центре АПФ [12,13]:

- препараты, содержащие сульфгидрильную (SH) группу (каптоприл);
- препараты, содержащие карбоксильную (COOH) группу: беназеприл, квинаприл, лизиноприл, моэксиприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, цилазаприл, эналаприл;
- препараты, содержащие фосфонильную группу (фозиноприл);
- препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

В зависимости от фармакокинетических особенностей и активности ИАПФ можно классифицировать на следующие классы [13]:

Первый — липофильные ИАПФ, обладающие фармакологической активностью и метаболизирующиеся в печени (каптоприл);

Второй — липофильные пролекарства, приобретающие активность после биотрансформации (гидролиза) в печени и других органах (эналаприл, моэксиприл, трандолаприл, фозиноприл);

Третий — гидрофильные препараты, обладающие фармакологической активностью, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизменном виде (лизиноприл).

Различают ИАПФ с короткой (2-8 ч), средней (9-14 ч) и большой (> 20 ч) длительностью периода полупериода элиминации.

Большая часть вышеуказанных фармакокинетических свойств ИАПФ оказывает непосредственное влияние на их фармакодинамику и особенности клинического применения. Ряд параметров этой группы и их значение иллюстрирует таблица 2.

Одни и те же характеристики препаратов могут играть как положительную, так и отрицательную роль. Таким образом, для достижения наилучшего эффекта при подборе схемы фармакотерапии необходимо сопоставлять преимущества и недостатки не группы ИАПФ в целом, а отдельно взятого их представителя в конкретной клинической ситуации, приводя к оптимуму показатель польза/риск.

Рассмотрим фармакологическую характеристику ИАПФ на примере одного из последних ИАПФ моэксиприла (Моэкс®, ШВАРЦФАРМА, Германия).

Фармакодинамика

Первичная фармакологическая реакция, являющаяся пусковым звеном молекулярного механизма действия моэксиприла и других современных ИАПФ, заключается в конкурентной блокаде АПФ и торможении активности гуморальной и тканевых (сердечной, сосудистой, почечной и др.) ренин-ангиотензин-альдостероновых систем (РААС) организма [10,22,31].

АПФ (ангиотензин-превращающий фермент, кининаза-II, дипептидил-карбоксипептидаза и т.д.) представляет собой цинк-содержащую протеазу, ген которой картирован в хромосоме 17q23. По локализации АПФ может быть как мембранно-связанным, ассоциированным с мембранами клеток многих тканей и органов, так и растворимым в разнообразных биологических жидкостях организма (кровь, лимфа, ликвор и т.д.) [34].

В результате снижения активности АПФ на фоне моэксиприла в системном кровотоке и, особенно в тканях (сердце, эндотелий и др.), нарушается образование важного нейрогуморального регулятора многих физиологических функций ангиотензина-II (АТII), в спектре действия которого следует особо отметить мощный вазоконстрикторный эффект [22, 23,34].

Известно, по меньшей мере, четыре типа рецепторов АТII — АТ₁, АТ₂, АТ₃ и АТ₄, из которых хорошо изучены только первые два. Большинство известных физиологических эффектов АТ II и III опосредовано через АТ₁-рецепторы (рисунок 1).

РААС организма включает в себя циркуляторное и локальные (тканевые) звенья, обладающие определенными функциональными различиями. Циркуляторное звено РААС выступает как система «быстрого реагирования», основной целью которой является поддержание системного артериального давления (АД) и кровотока достаточного уровня в жизненно важных органах — головном мозге, серд-

це, почках и печени. Это достигается за счет многообразия эффектов АТII:

- мощного вазоконстрикторного действия на вены и артерии;
- стимуляции в коре надпочечников биосинтеза и секреции альдостерона;
- регуляции баланса жидкости путем влияния на реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев и изменения тонуса клубочковых артериол;
- увеличения объема циркулирующей крови за счет стимуляции жажды и повышения секреции гипоталамического вазопрессина (АДГ);
- стимуляции высвобождения катехоламинов (КА) из мозгового вещества надпочечников и симпатических нервных окончаний.

Активация тканевых РААС вызывает хронические, неблагоприятные и трудноустраняемые последствия. В миокарде локально синтезирующийся АТII активизирует протоонкогены (факторы, регулирующие процессы клеточного деления и роста), вызывает развитие гипертрофии кардиомиоцитов и изменение миокардиальной цитоархитектоники, способствуя кардиососудистому ремоделированию. На уровне сосудов АТII также принимает активное участие в атерогенезе (подробнее его роль в этом процессе будет рассмотрена ниже), тем самым создавая предпосылки для развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [22,23,32,34].

Таким образом, тормозя выработку АТII, моэксиприл обуславливает не только антигипертензивный, но и реализацию долговременных эффектов ИАПФ, результатом которой является положительное влияние на прогноз кардиологических больных [22,28].

Однако, благотворное воздействие моэксиприла на динамику ССЗ нельзя объяснить только с позиции блокады синтеза АТII, поскольку доказано, что существенную роль в преобразовании АТI в АТII на уровне локальных РААС играет ряд других, отличных от АПФ ферментов. На долю АПФ-зависимого образования приходится только ~ 10%-15% пептида ответственны химазы, катепсин G, тонин, пептидилдипептидаза эндотелиоцитов и почечная карбоксипептидаза. С учетом вышеизложенного логично предположить, что существует еще и другая точка приложения ИАПФ [34].

Известно, что АПФ не является исключительно АТII-специфическим ферментом. Участие этого энзима необходимо для инактивации брадикинина. Способность влияния на метаболизм калликреин-кининовой системы наряду с модуляцией синтеза АТII рассматривается в настоящее время в качестве основного механизма действия ИАПФ [22,34].

В последнее время кининам отводится особая роль в функционировании сердечно-сосудистой системы (ССС). Брадикинин, образующийся из ки-

Таблица 1

Фармакокинетические свойства основных ИАПФ [12 с изменениями]

Международное непатентованное название	Наличие про-лекарства	Цинк-лиганд	Степень липофильности	Биодоступность при пероральном приеме, %	Основной путь элиминации	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч
Беназеприл	+	COOH	+	28-37	Печень	1,5	11,0
Каптоприл	-	SH	+	70	Печень	1,0	2,0
Квинаприл	+	COOH	++	60	Печень	1,0-2,0	3,0
Лизиноприл	-	COOH	0	25	Печень	6,0-7,0	10,0-13,0
Моэксиприл	+	COOH	+	70	Почки (85%) Печень (15%)	1,5	12
Периндоприл	+	COOH	+	75	Печень	2,0-6,0	7,0-9,0
Рамиприл	+	COOH	+	30	Печень (60%) Почки (40%)	2,0-3,0	10,0-16,0
Спираприл	+	COOH	+	40-50	Печень (15%) Почки (85%)	2,5	30,0
Трандолаприл	+	COOH	+	11	Печень (34%) Почки (66%)	4,0-8,0	16-24
Фозиноприл	+	Фосфонильная группа	+++	25-29	Печень (50%) Почки (50%)	3,0	12,0
Цилазаприл	+	COOH	+	45-75	Печень	1,0-2,0	1,0-2,0
Эналаприл	+	COOH	++	40-60	Печень	3,0-4,0	11,0

Примечание: T_{max} - время достижения максимальной концентрации в плазме крови; T_{1/2} - период полувыведения препарата.

ниногена под действием фермента калликреина, обладает целым рядом благоприятных кардиоваскулярных эффектов. В первую очередь, следует отметить его прямое вазодилатирующее действие, опосредованное через активацию β_2 -рецепторов и увеличение продукции оксида азота (NO). Как стимулятор синтеза простациклина (PGI₂), NO и тканевого активатора плазминогена брадикинин играет важную роль в поддержании фибринолитического равновесия крови и торможении агрегации тромбоцитов. Следует отметить, что вазодилатирующий потенциал кининов, по всей видимости, может быть также связан со стимуляцией синтеза фактора гиперполяризации эндотелия, представляющего собой по современным данным H₂O₂. Не стоит забывать о способности брадикинина тормозить процесс гипертрофии кардиомиоцитов и вызывать регресс кардиофиброза, повышать натрий и диурез, оказывая за счет этого позитивное влияние на динамику тканевого ремоделирования в ССС [34].

Таким образом, в контексте вышеизложенного следует подчеркнуть, что эффективность моэксиприла обусловлена не только блокадой РААС, но и накоплением брадикинина со всеми вытекающими из этого позитивными последствиями [22,23].

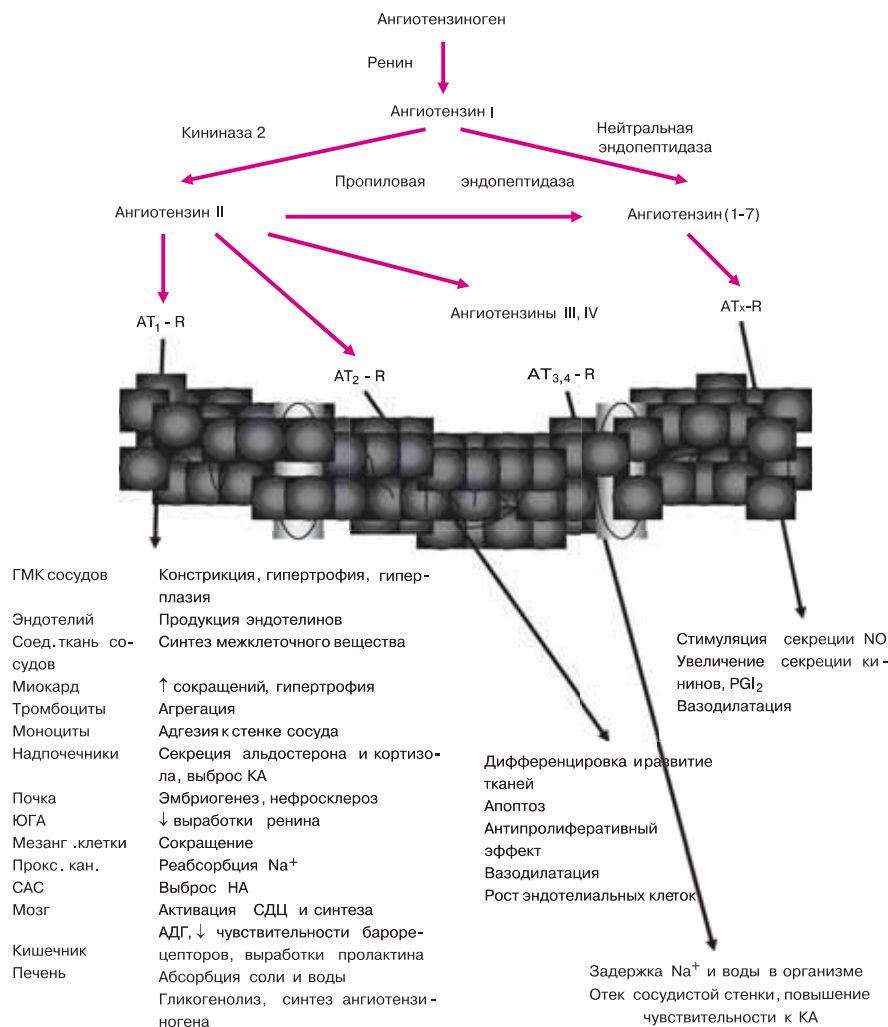
Согласно последним данным, ИАПФ определяют содержание не только АПГ и кининов в организме, но и влияют на метаболизм предсердных натрийуретических пептидов (НУП), субстанции Р, энкефалинов, β -цепи инсулина, β -липотропина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и гонадотропин-рилизинг-фактора [22,23,28].

Можно сделать вывод, что эффекты ИАПФ, в т.ч. моэксиприла, опосредуются двумя основными механизмами — торможением активности РААС на уровне образования АПГ и угнетением метаболизма брадикинина, что и лежит в основе высокой клинической эффективности этой группы лекарственных средств [22].

Таблица 2

Клиническое значение ряда свойств ИАПФ [12 с изменениями]

Характеристика	Клинические последствия	
	Благоприятные	Неблагоприятные
Наличие SH-группы	Антиокислительный эффект (способность к захвату свободных радикалов)	Повышение токсичности Нарушение вкуса Протеинурия
Наличие пролекарства	Улучшение всасывания Увеличение продолжительности действия	Замедление развития эффекта Индивидуальная вариабельность эффекта Дисфункции печени Торможение биотрансформации
Особенности тканевой абсорбции	Возможность конкуренции между пролекарством и активным метаболитом за связывание с АПФ	
Особенности элиминации	Индивидуальный подход к выбору препарата при поражении печени и почек	



Примечание: ЮГА – юктагломерулярный аппарат; Прокс. кан. – проксимальные каналы; САС – симпатoadренальная система; НА – норадреналин; СДЦ – сосудодвигательный центр.

Рис. 1 Физиология РААС.

Гемодинамические эффекты

Влияние моэксиприла на гемодинамику состоит в снижении тонуса резистивных сосудов, что уменьшает величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и, соответственно, АД. Антигипертензивное действие препарата не сопровождается значительным изменением частоты сердечных сокращений. В отличие от большинства вазодилаторов ИАПФ не вызывают рефлекторной тахикардии, что, видимо, обусловлено снижением симпатического тонуса и чувствительности барорецепторов. Сердечный выброс у больных, принимающих ИАПФ, при отсутствии у них сердечной недостаточности (СН) почти не изменяется [17,18,20,22].

Моэксиприл приводит к артериальной и венозной вазодилатации. Снижение тонуса вен и венул сопровождается повышением емкости венозного русла, ограничением венозного возврата крови и, соответственно, уменьшением преднагрузки на сердце. Это, в свою очередь, способствует снижению давления в правом предсердии и в легочной артерии, уменьшению давления заклинивания в легочных ка-

пиллярах, объемов и давления наполнения в левом желудочке (ЛЖ). Снижение тонуса артерий и артериол уменьшает ОПСС и, соответственно, постнагрузку на сердце. Вышеописанные гемодинамические изменения создают благоприятные условия для увеличения сердечного выброса. За счет уменьшения преднагрузки и ослабления симпатических влияний на сердце моэксиприл способствует улучшению диастолической функции сердца [14,17,22,26].

Органопротективные свойства ИАПФ

Вазопротективный эффект. Поскольку содержание АПФ в интимах сосудов намного превышает его уровень в циркулирующей крови, основной точкой приложения действия ИАПФ, по всей видимости, является эндотелий [21,22].

В настоящее время известно, что помимо барьерной функции эндотелий выполняет еще ряд других важных функций, в частности, участвует в регуляции тонуса сосудов, росте их гладких миоцитов, в тромбообразовании и фибринолизе. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса осуществляется посредством высво-

бождения сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов и модуляции сократительной активности гладкомышечных клеток (ГМК). К эндотелиальным вазодилатирующим факторам относятся, прежде всего, NO, фактор гиперполяризации эндотелия, PGI₂, кардиальные НУП, аденомедуллин. В качестве основных вазоконстрикторных факторов ныне рассматриваются эндотелины, тромбоксан A₂, простагландин F₂, компоненты локальной РААС и др. [21,22].

В норме в системе эндотелиальных вазоактивных регуляторов сохраняется равновесие. Однако в условиях ССЗ начинают преобладать вазоконстрикторные влияния, что приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазорелаксации, т.е. к формированию эндотелиальной дисфункции. Длительный прием моэксиприла способствует восстановлению баланса между уровнем вазоконстрикторов и вазодилататоров в крови. В основе этого, с одной стороны, лежит уменьшение активности локальной РААС и образования эндотелинов (ЭТ), а с другой — накопление кининов с последующим увеличением высвобождения NO и PGI₂ [6,18,22].

Следует отметить, что длительное применение препаратов этой группы способствует торможению развития атеросклероза. Связано это со способностью ИАПФ оказывать защитное действие на эндотелий сосудов, а также с антимитогенным, антиромботическим и антиокислительным эффектами [11,18,22,24,25].

Теоретические предпосылки антиатеросклеротического действия ИАПФ складываются, прежде всего, из снижения синтеза АПГ, который, помимо всех ранее перечисленных эффектов, принимает непосредственное участие в атерогенезе и способствует [9,18]:

- высвобождению молекул клеточной адгезии;
- трансформации моноцитов в макрофаги;
- развитию окислительного стресса;
- модификации липопротеидов низкой плотности (ЛНП);
- формированию «пенистых клеток»;
- миграции и пролиферации ГМК сосудов.

В эндотелиальных клетках за счет стимуляции АТ₁-рецепторов АПГ вызывает повышение продукции свободных радикалов, инактивирующих NO и стимулирующих окисление атерогенных фракций липопротеидов (ЛП) крови. АПГ также индуцирует экспрессию LOX-1 рецепторов, участвующих в захвате модифицированных, окисленных ЛНП эндотелиальными клетками. Повышенный захват данных ЛП приводит к повреждению и, возможно, апоптозу эндотелиоцитов сосудов. Усиливая окисление ЛНП и захват их макрофагами, АПГ вносит свой вклад в формирование «пенистых клеток». В гладких миоцитах стенки сосудов АПГ активирует факторы роста фибробластов, тромбоцитов и трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β) [6,9,11].

Недавно было установлено, что АПГ посредством АТ₁- и АТ₂-рецепторов активирует транскрипционный фактор NF-κB. Последний регулирует экспрессию целого ряда провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов-6 и -8, а также хемокинов и молекул клеточной адгезии, что играет важную роль в процессах атерогенеза и кардиососудистого ремоделирования. NF-κB также является одним из регуляторов индуцибельной NO-синтазы, активация которой приводит к синтезу чрезмерного количества NO, который в таких концентрациях проявляет негативные эффекты. Таким образом, применение моэксиприла позволяет не только нормализовать функцию эндотелия, но и уменьшить последствия системного воспалительного ответа при ССЗ [9,22,23].

Кардиопротективный эффект. Влияние на ремоделирование ЛЖ. Известно, что за счет своих нейрогормональных и гемодинамических эффектов ИАПФ благотворно влияют на ремоделирование ЛЖ и повышают его сократительную способность [11].

Моэксиприл предотвращает пролиферативные действия АПГ как прямые, так и опосредованные стимуляцией синтеза ЭТ-1 и ЭТ-3, ТФР-β, активацией протоонкогенов c-fos, c-jun и c-myc. На фоне ИАПФ уменьшаются явления фиброза миокарда, т.к. АПГ наряду с ЭТ и альдостероном служит сигнальной молекулой, индуцирующей усиленное коллагенообразование фибробластами. Следует отметить, что на фоне моэксиприла возникают теоретические предпосылки (гемодинамическая разгрузка, а также снижение уровней АПГ и провоспалительных цитокинов) для торможения процесса апоптоза — одного из важнейших компонентов кардиососудистого ремоделирования [3,18,22,23,33].

С другой стороны, влияние ИАПФ на цитоархитектонику стенки сердца и кровеносных сосудов реализуется через накопление брадикинина, который непосредственно и через повышение продукции простагландинов и NO, проявляет антипролиферативную активность [11, 22].

Антиишемическое действие. Механизм антиишемического действия ИАПФ складывается из нескольких компонентов. Во-первых, предупреждая положительный инотропный эффект АПГ, моэксиприл уменьшает потребность миокарда в O₂. Снижение активности РААС на фоне ИАПФ отражается на активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, что также способствует экономии работы сердца. Во-вторых, он способен увеличивать доставку O₂ к миокарду. С одной стороны, это связано с предупреждением мощного вазоконстрикторного действия АПГ и коррекцией гиперальдостеронизма, а с другой — с накоплением брадикинина и субстанции P, а также высвобождением NO и других релаксирующих факторов из эндотелия, что сопровождается улучшением коронарного кровотока и падением ОПСС [4,11,16,17,22,23].

Антиаритмическое действие. Не являясь истинным антиаритмиком, моэксиприл, тем не менее, действует противоаритмически. Основой для этого служат улучшение функционального состояния сердца, повышение содержания ионов K^+ и Mg^{2+} , а также снижение уровня КА в сыворотке крови [18,22].

Нефропротективный эффект. ИАПФ являются не только эффективными антигипертензивными препаратами, но и оказывают благотворное действие на внутривисцеральную гемодинамику. Моэксиприл и другие представители этой группы ослабляют вазоконстрикторные влияния АТII на эфферентные артериолы почечных клубочков, что способствует снижению повышенного внутривисцерального давления. Скорость клубочковой фильтрации может снижаться в начале терапии ИАПФ, однако при длительном применении возвращается к прежним значениям или даже несколько повышается [18,19,33].

Моэксиприл и другие современные ИАПФ уменьшают экскрецию альбумина с мочой, что объясняется не только снижением внутривисцерального давления, но и проницаемости стенки клубочковых капилляров [22].

Моэксиприл обладает натрийуретическим действием, которое объясняется улучшением кровоснабжения почек и уменьшением прямого торможения канальцевого транспорта ионов Na^+ и угнетением его дистальной реабсорбции. По некоторым данным, ИАПФ способны тормозить метаболизм кардиальных НУП — мощных диуретических и натрийуретических факторов [22,23].

Наконец, нефропротективное действие этой группы препаратов может быть связано с уменьшением реализации ими пролиферативных и профиброгенных эффектов АТII [16,18].

Антитромботический эффект. Моэксиприл оказывает антитромботический эффект, который наряду с антиатерогенным важен для поддержания нормальных реологических свойств крови, предотвращения стенозирования сосудов, ишемических и тромбозных поражений органов. Антитромботическое действие ИАПФ связано, с одной стороны, с активацией синтеза PGI_2 в эндотелии, торможением адгезии и агрегации тромбоцитов, а с другой — с преобладанием образования тканевого активатора плазминогена над образованием его ингибитора, что способствует повышению фибринолитической активности крови [11,16,18,22,23].

Метаболические эффекты. Среди фармакологических эффектов ИАПФ необходимо отметить влияние этой группы препаратов на обмен липидов, углеводов и пуринов.

Лечение моэксиприлом снижает ИР, что связывают с увеличением образования брадикинина и улучшением микроциркуляции. Однако оптимизация транспорта инсулина и глюкозы в ткани с повышением чувствительности клеток к инсулину и увеличением утилизации глюкозы под влиянием фарма-

котерапии ИАПФ может быть настолько выраженной, что требует гликемического контроля [19,22,23].

Положительное влияние моэксиприла на липидный обмен у больных АГ с сахарным диабетом (СД), при лечении пациентов с постменопаузальной АГ проявляется тенденцией к умеренному уменьшению уровня холестерина, триглицеридов при снижении индекса атерогенности. ИАПФ могут способствовать метаболическому обеспечению транспорта O_2 , активизируя процессы синтеза макроэргических соединений в эритроцитах [22].

ИАПФ увеличивают почечную экскрецию уратов, поэтому являются препаратами первого выбора у больных АГ в сочетании с подагрой. Однако особенности индивидуальной реакции на их прием у отдельных пациентов могут, тем не менее, приводить к образованию подагрических камней [16,18,23].

Влияние на центральную нервную систему. Замечено, что на фоне приема ИАПФ возможны изменения настроения и поведения пациентов, появление ощущения благополучия. Такой эффект может быть объяснен с позиции способности некоторых ИАПФ, проникающих через гематоэнцефалический барьер, влиять на активность дипептидилкарбоксилазы — фермента, участвующего в обмене энкефалинов [18].

Применение ИАПФ

Показания к назначению ИАПФ отражены в таблице 3.

Противопоказания к назначению ИАПФ. Список противопоказаний к назначению моэксиприла и других ИАПФ непрерывно уточняется и пополняется. Не рекомендуется использовать эту группу препаратов в качестве антигипертензивных средств при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, тяжелой почечной недостаточности (уровень креатинина в сыворотке > 300 мкмоль/л, или 3,5 мг/дл), выраженной гиперкалиемии ($> 5,5$ ммоль/л), во время беременности и в детском возрасте, а также при индивидуальной гиперчувствительности к ИАПФ [12,22].

С большой осторожностью моэксиприл и другие ИАПФ следует назначать больным облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (из-за частого сочетания стенозирующего поражения периферических и почечных артерий), умеренной почечной недостаточностью, умеренной гиперкалиемией (5,0-5,5 ммоль/л), циррозом печени или хроническим активным гепатитом, а также у женщин детородного возраста, учитывая возможное неблагоприятное влияние препаратов на внутриутробное развитие плода [12,23].

У больных ХОБЛ кашель, нередко вызываемый ИАПФ, может затруднять своевременную диагностику обострения заболевания [1,22].

У страдающих подагрой ИАПФ, обладающие урикозурическим действием, могут ускорять рост уратных камней. Следует учитывать нежелательное

Таблица 3

Показания к назначению ИАПФ

Традиционные показания	Новые показания
1. АГ [2,5,7,8,15,22,23,30]	1. Ишемическая болезнь сердца
2. СН различной этиологии на всех стадиях [4,18,19,23,27]	а) острый ИМ (профилактика СН и реперфузионных аритмий) [4,11,19,35]
	б) стенокардия [11,19]
	2. Заболевания, ассоциированные с гипертрофией ЛЖ [11,19,22,23,29,30]
	3. Гипертонический криз [2,5]
	4. Диабетическая нефропатия [11,19]
	5. «Летальный квартет» - ожирение, СД, гиперлипидемия, АГ [19]
	6. Реноваскулярная гипертензия [19]

взаимодействие этой группы препаратов с используемыми при лечении подагры аллопурином и пробенецидом. При наличии достаточного выбора антигипертензивных препаратов нет необходимости использовать именно ИАПФ для лечения АГ у больных с сопутствующими ХОБЛ или подагрой [18,22].

Нежелательные эффекты ИАПФ и врачебная тактика при их появлении. Нежелательные эффекты при приеме ИАПФ, в т.ч. моэксиприла, встречаются сравнительно редко. Возможно выраженное снижение АД. После первых приемов ИАПФ могут развиваться головокружение, рефлекторная тахикардия, особенно при использовании препаратов I поколения [18].

У некоторых пациентов имеет место диспепсия в виде незначительной сухости во рту, изменения вкусовых ощущений, чаще в пожилом возрасте. Иногда встречается повышение активности печеночных трансаминаз [18,22].

Сухой кашель, не поддающийся коррекции, наблюдается у 5-10% пациентов; его появление объясняется накоплением брадикинина и субстанции Р, сенсibiliзирующих кашлевые рецепторы [18].

При приеме моэксиприла и других ИАПФ изредка имеют место аллергические реакции, в т.ч. отек Квинке, кожная сыпь, зуд, набухание слизистой оболочки носа (преимущественно на каптотрил). Ангионевротический отек может быть связан с накоплением брадикинина и его метаболитов, угнетением ингибитора комплемент-1-эстеразы [18,19,22,23].

В начале лечения моэксиприлом возможны преходящие гиперкалиемия, одна из существенных причин которой – уменьшение уровня альдостерона в крови; особенно вероятна гиперкалиемия в пожилом возрасте, при поражении почек, СД; повышение концентрации креатинина в плазме крови и протеинурия при исходном нарушении функции почек. Особенно вероятно нарушение функционального состояния почек при сочетании ИАПФ с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), препаратами калия, калий-сберегающими диуретиками, гепарином. Иногда отмечается такое опасное осложнение, как острая почечная недостаточность (ОПН) [18,22].

При беременности, особенно во втором и третьем триместрах, ИАПФ способны уменьшить количество амниотической жидкости, замедлить рост плода, вызвать гипоплазию легких, аномалии развития почек, анурию в неонатальном периоде. Возможна даже гибель плода. И у экспериментальных животных, и у человека ИАПФ легко проникают в грудное молоко и создают в нем значительные концентрации [18,19].

Взаимодействия с другими препаратами. Рациональные комбинации. ИАПФ хорошо сочетаются с блокаторами кальциевых каналов, β -адреноблокаторами, фуросемидом и тиазидными диуретиками (в малых дозах), с α -адреноблокаторами. Можно комбинировать их с сердечными гликозидами, особенно в случаях недостаточной эффективности ИАПФ, но при этом важно учитывать, что плазменная концентрация дигоксина в таких случаях имеет тенденцию к повышению [12,18,19,22].

Нерациональные и опасные комбинации. Нельзя сочетать моэксиприл и другие ИАПФ с любыми препаратами калия; опасны комбинации с калий-сберегающими диуретиками, т.к. возникает риск развития гиперкалиемии. Лишь у отдельных больных в условиях тщательного лабораторного контроля в стационаре комбинируют ИАПФ со спиронолактоном. Опасно сочетать моэксиприл с высокими дозами петлевых и тиазидных диуретиков, поскольку вызываемые ими гиповолемия и обезвоживание повышают риск развития ОПН. Он возрастает при комбинировании моэксиприла и других ИАПФ с такими нефротоксичными препаратами, как циклоспорин, аминогликозидные антибиотики. Нерационально одновременно с ИАПФ назначать препараты глюкокортикоидов и НПВС [12,18,19,23].

Заключение

Среди большого числа сердечно-сосудистых средств ИАПФ оправданно занимают лидирующую позицию по частоте назначения врачами терапевтического профиля. Это объясняется не только наличием у них высокой клинической эффективности и относительно малым числом нежелательных эффектов и противопоказаний, но и способностью положительно влиять на прогноз кардиологических больных. Несмотря на то, что прошло всего ~

30 лет с момента создания первого ИАПФ эта группа препаратов прочно вошла в отечественные и зарубежные стандарты лечения ряда ССЗ. В настоящее время проводится большое количество исследований, которые создают теоретическую базу для

регистрации новых показаний к применению этой группы, а почти повсеместное внедрение ИАПФ в клиническую практику позволило кардиологам назвать конец XX века началом «эры ингибиторов АПФ».

Литература

- Архипов В.В. Применение ИАПФ при бронхообструктивных заболеваниях: безопасность и нежелательные лекарственные реакции. *Качеств клин практ* 2003; 2: 101-7.
- Барт Б.Я., Беневак В.Ф., Бороненков Г.М. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: медико-социальная значимость и результаты терапии моэксиприлом в поликлинических условиях. *Кардиология* 2004; 9: 92-6.
- Драпкина О.М., Клименко А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ. *РКЖ* 2003; 1(39): 81-6.
- Дунаев В.В., Березин А.Е. Сопоставление клинической эффективности аналогов эналаприла малеата у больных сердечной недостаточностью с ишемической болезнью сердца. *Экспер клин фармакол* 1998; 61(4): 20-2.
- Ивлева А.Я. Изучение эффективности сердечно-сосудистых лекарственных средств у женщин. *Кардиология* 2006; 3: 92-6.
- Карпов Ю.А. Эндотелий — новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Тер архив* 2004; 6: 94-6.
- Кириченко А.А., Демельханова Т.С., Рязанцев А.А. и др. Терапия моэксиприлом женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе и его влияние на остеопороз. *Кардиология* 2005; 7: 40-3.
- Литвинович Е.Ф. Моэксиприл для лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузальном периоде. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(2): 44-8.
- Лутай М.И. Ангиопротекторное, противоатеросклеротическое действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Укр кардиол ж* 2002; Дб: 4-12.
- Маколкин В.И., Голикова Е.П., Николаева Н.Ю. Динамика активности ангиотензинпревращающего фермента сыворотки крови под действием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с гипертонической болезнью. *Кардиология* 2001; 10: 34-7.
- Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных коронарной болезнью сердца. *Кардиология* 2004; 12: 4-14.
- Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. *ФАРМиндекс-Практик* 2005; 7: 21-31.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.Б., Савина Н.М. О современной классификации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Кардиология* 1998; 6: 82-5.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диапазон клинического применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла. *Кардиология*, 1998 3: 85-90.
- Сидоренко Б.А., Сополева Ю.В. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента моэксиприл в лечении артериальной гипертензии у женщин в период после менопаузы. *Кардиология* 1997; 6: 87-92.
- Стуров Н.В. Плейотропные эффекты ИАПФ. *Трудный пациент* 2006; 7: 18-21.
- Тепляков А. Т., Пчельников А. В., Гарганеева А. А., Кривоногов Н. Г. Гемодинамическая и антиишемическая эффективность моэксиприла у больных с постинфарктной дисфункцией сердца и умеренно выраженной левожелудочковой сердечной недостаточностью. *Клин мед* 2005; 1: 50-4.
- Штрыголь С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечной недостаточности. *Провизор* 2005; 17: 25-9.
- Bicket DP. Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician* 2002; 66(3): 461-8.
- Blacher J, Raison J, Amah G, et al. Increased arterial distensibility in postmenopausal hypertensive women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moexipril. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 12(4): 409-14.
- Chrysant SG. Vascular remodeling: The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *AHJ* 1998; 135(2).
- Chrysant SG, Chrysant GS. Pharmacological and clinical profile of moexipril: a concise review. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 827-36.
- Chrysant SG, Chrysant GS. Pharmacological profile and clinical use of moexipril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(3): 345-52.
- Eickels M, Vetter H, Grohe C. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition attenuates insulin-like growth factor-I (IGF-I) induced cardiac fibroblast proliferation. *Br Pharmacology* 2000; 131: 1592-6.
- Erturk S, Cetin SM, Atmaca S. Simultaneous determination of moexipril hydrochloride and hydrochlorothiazide in tablets by derivative spectrophotometric and high-performance liquid chromatographic methods. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33(3): 505-11.
- Lucas CP, Darga LL, Fox AA, Stimpel M. A study of the efficacy and safety of moexipril in mild to moderate hypertension. *Am J Ther* 2002; 2(11): 886-92.
- Mulder P, Devaux B, Vincent R, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition in experimental chronic heart failure effects on survival, hemodynamics, and cardiovascular remodeling. *Circulation* 1997; 95: 1314-9.
- Pines A, Fisman E.Z. ACE Inhibition with Moexipril: a review of potential effects beyond blood pressure control. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3(5): 351-60.
- Sayegh F, Topouchian J, Hlawaty M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy with moexipril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in hypertensive patients. *Am J Ther* 2005; 12(1): 3-8.
- Spinar J, Vitovec J, MORE Investigators. MORE—MOexipril and REgression of left ventricle hypertrophy in combination therapy. A multicentric open label clinical trial. *Int J Cardiol* 2005; 100(2): 199-206.
- Stanisz B. The influence of relative humidity and temperature on stability of moexipril hydrochloride in solid phase. *Acta Pol Pharm* 2004; 61(2): 91-6.
- Stimpel M, Jee WS, Ma Y, et al. Impact of antihypertensive therapy on postmenopausal osteoporosis: effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor moexipril, 17beta-estradiol and their combination on the ovariectomy-induced cancellous bone loss in young rats. *J Hypertens* 1997; 13(12 Pt 2): 1852-6.
- Torsello A, Locatelli V, Cella SG, et al. Moexipril and quinapril inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the rat: evidence for direct effects in heart, lung and kidney and stimulation of prostacyclin generation. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(1): 79-83.
- Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *AHJ* 2000; 139(1) part 2.
- Zhu Yi Zhun, Lee How Sung. Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2000; 8: 85-90.

Поступила 18/04-2007