Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

последние 20 лет в медицинскую практику внедрены уникальные лекарственные средства, благодаря которым пересмотрены пессимистические В взгляды на прогноз некоторых тяжелых заболеваний. В ряду таких средств особое место занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – краеугольный камень современной кардиологии. Однако многие врачи при назначении этих препаратов допускают серьезные ошибки, существенно снижающие эффективность терапии. Цель предлагаемой публикации – напомнить врачу-практику основы клинической фармакологии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и тем самым помочь в выборе верной тактики при их использовании «у постели больного».

Что такое ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)?

АПФ – ключевой энзим ренин-ангиотензиновой системы, обладающий двояким действием. С одной стороны, он катализирует превращение неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II (АТ II). С другой стороны, АПФ способствует разрушению брадикинина.



Каковы механизмы фармакологических эффектов ингибиторов АПФ (ИАПФ)?

Основными механизмами, опосредующими эффективность ИАПФ, являются снижение плазменной и тканевой концентрации AT II, а также повышение уровня брадикинина. Перечисленные эффекты связаны с AT II (секреция альдостерона, вазопрессия, симптоматическая активность, трофические эффекты и т. д.) и брадикинином (NO, вазоактивные



Какие фармакологические эффекты ИАПФ наиболее важны для клинической

Антигипертензивный и органопротекторный (кардио-, вазо- и нефропротекторный).



эффекта ИАПФ?

Снижение уровня АД происходит за

счет:

- снижения общего периферического сопротивления сосудов;
 - увеличения натрийуреза;
- уменьшения гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и стенки левого желудочка;
- симпатолитического эффекта;
- повышения уровней вазодилататоров (брадикинина, простагландинов).



Чем обусловлен кардиопротекторный эффект ИАПФ?

Кардиопротекторный эффект ИАПФ реализуется за счет гемодинамического и тканевого действия данных препаратов. Гемодинамическое действие связано со снижением постнагрузки (дилатация артериол) и преднагрузки (дилатация венул) на левый желудочек (ЛЖ). Тканевое действие сводится к уменьшению гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. В частности, ИАПФ нивелируют трофическое, пролиферативное и токсическое влияние AT II на миокард. В результате процессы гипертрофии, фиброзирования, апоптоза и некроза в сердечной мышце замедляются. Благодаря этому ИАПФ ограничивают дилатацию и сферизацию ЛЖ. Клинически значимым следствием кардиопротекторного эффекта ИАПФ служит замедление прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН).



Какие свойства ИАПФ объясняют какие своиства и АТТФ ооъясня их вазопротекторный эффект?

ИАПФ уменьшают эндотелиальную дисфункцию артерий и замедляют образование фиброатеромы. Кроме того, они обладают противовоспалительными и антитромботическими свойствами. За счет этого ИАПФ стабилизируют атеросклеротическую бляшку и предупреждают развитие острого коронарного синдрома.



Каков главный механизм

нефропротекторного эффекта ИАПФ? Основу нефропротекторного эффекта

ИАПФ составляет гемодинамический механизм преимущественная дилатация эфферентной артериолы почечного клубочка. Это приводит к снижению внутриклубочкового гидростатического давления и, следовательно, фильтрационной нагрузки на нефрон. Тем самым устраняется главный нефрогенный «яд» – гиперфильтрация, которая ответственна за развитие протеинурии (в том числе микроальбуминурии). Протеинурия,

в свою очередь, оказывает токсическое действие на почечный интерстиций, вызывая его воспаление и фиброз. Таким образом, ИАПФ уменьшают гиперфильтрацию и вызванную ею протеинурию, что замедляет прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН).



Что известно о метаболических эффектах ИАПФ?

Влияние ИАПФ на метаболический профиль изучено недостаточно и в целом характеризуется как благоприятное. Наиболее существенным метаболическим эффектом ИАПФ служит уменьшение инсулинорезистентности и коррекция гипергликемии. В частности, показано, что ИАПФ снижают риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа у лиц с высоким сердечнососудистым риском. Кроме того, ИАПФ не нарушают обмена липидов, а по некоторым данным. даже повышают плазменный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. Наконец. нельзя исключить, что ИАПФ могуть снижать концентрацию мочевой кислоты в крови.



При каких заболеваниях показано назначение ИАПФ?

ИАПФ используют для лечения и/или профилактики ХСН, ишемической болезни сердца (ИБС), АГ и хронических нефропатий различного генеза.



Какие клинические исследования, построенные на принципах доказательной медицины, обосновывают использование ИАПФ при ХСН?

Исследования CONSENSUS, VHeFT II, SOLVD (клиническая и профилактическая ветви), ATLAS (все исследования проведены с эналаприлом).



Какие ИАПФ имеют наиболее прочную доказательную базу для использования у больных ХСН?

Каптоприл, эналаприл, лизиноприл, ра-



Каковы должны быть стартовые дозы ИАПФ, назначаемых больным ХСН?

Каптоприл -6,25 мг 3 р/сут. Эналаприл — 2,5 мг 1-2 p/сут. Лизиноприл -2,5 мг 1 р/сут. Рамиприл — 1 мг 1 р/сут.



Что служит критерием что служит критерием для определения оптимальной дозы ИАПФ у больных ХСН?

Данные доказательной медицины и индивидуальная переносимость препарата. Во всех случаях врач должен стремиться назначить целевую дозу ИАПФ. Под ней понимают ту дозу, которая, по результатам эталонных исследований, обеспечивает наиболее выраженный клинический эффект (прежде всего, в отношении выживаемости). Если на фоне приема ИАПФ у пациента развиваются побочные реакции, дозу препарата следует снизить до максимально переносимой. Улучшение самочувствия больного и/или стабилизация клинической картины ХСН не могут служить ориентирами для определения оптимальной дозы ИАПФ.



Каковы должны быть целевые дозы ИАПФ, назначаемых больным ХСН?

Каптоприл -150 мг в 3 приема. Эналаприл — 20-40 мг/сут в 1-2 приема.Лизиноприл — 20-40 мг в 1 прием. Рамиприл -10 мг в 2 приема.



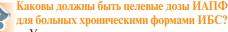
Какие клинические исследования, построенные на принципах доказательной медицины, обосновывают использование ИАПФ при ИБС?

Исследования SAVE (каптоприл), AIRE (рамиприл), GISSI-3 (лизиноприл) и ISIS-4 (каптоприл), HOPE (рамиприл), EUROPA (периндоприл).



Какие ИАПФ имеют доказательную базу для использования у больнохроническими формами ИБС?

Рамиприл и периндоприл.



Учитывая результаты клинических исследований, эксперты рекомендуют 10 мг/сут для рамиприла и 10 мг/сут для периндоприла.



Снижает ли аспирин в низких дозах (80-100 мг/сут) эффективность ИАПФ?

Скорее всего нет, хотя этот вопрос окончательно не разрешен. Иногда – для профилактики возможных неблагоприятных взаимодействий - прием данных препаратов рекомендуют разделять 12-часовым интервалом.



Какие клинические исследования, построенные на принципах доказательной медицины, обосновывают использование ИАПФ при АГ?

Исследования ТОМНS (эналаприл), CAPP (каптоприл), АВСД (эналаприл), FACET (фозиноприл), PROGRESS (периндоприл) и HOPE (рамиприл).



Каковы должны быть целевые дозы ИАПФ **v** больных АГ?

При АГ оптимальная доза ИАПФ определяется целевым уровнем АД (<140/90 мм рт. ст. для большинства пациентов).



Какие клинические исследования. построенные на принципах доказательной медицины, обосновывают использование ИАПФ для нефропротекции?

Исследования GISEN и REIN (рамиприл), AIPRI (беназеприл), EUCLID (лизиноприл) и MICRO-HOPE (рамиприл).

При каких состояниях ИАПФ повышают выживаемость больных?

- ХСН (фракция выброса (ФВ) ≤45%) вне зависимости от наличия клинической симп-
- томатики: • ОИМ (особенно передней локализации) в анамнезе вне зависимости от значения ФВ;
 - АГ с гипертрофией ЛЖ;
- СД 1 и 2 типа вне зависимости от функционального состояния почек;
- нефропатия любого генеза при наличии АГ или протеинурии (включая микроальбуминурию);
- высокий и очень высокий серлечно-сосулистый риск (определенный по шкале SCORE).

Как долго следует принимать ИАПФ? Отмена ИАПФ довольно быстро ниве-

лирует достигнутые ранее положительные результаты терапии. Поэтому ИАПФ нужно принимать пожизненно, отменяя их лишь в случае развития побочных реакций.



Каковы абсолютные противопоказания для назначения ИАПФ?

• Двусторонний стеноз почечных артерий (опасность неконтролируемой артериальной гипотензии).

- Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе идиопатический отек Квинке и т. д.
- Беременность (риск внутриутробной смерти плода) и лактация.



Какие побочные эффекты ИАПФ пегистпипуются чаша всего? регистрируются чаще всего?

Сухой кашель, ангионевротический отек, артериальная гипотензия, ухудшение функции почек, гиперкалиемия.

Является ли сухой кашель, индуцированный ИАПФ, признаком опреного эте дыхательной системы?

Нет. Бронхиальной обструкции ИАПФ не вызывают и потому могут применяться как при хронической обструктивной болезни легких, так и при бронхиальной астме. Причиной же кашля является накопление брадикинина, который раздражает соответствующие рецепторы. Появление такого кашля часто вынуждает снизить дозу ИАПФ, а иногда полностью их



У каких категорий повышен риск артериальной гипотензии, ухудшения функции почек и гиперкалиемии?

У больных тяжелой ХСН, диабетической нефропатией, ХПН и у лиц, принимающих нестероидные противовоспалительные средства.



Как предупредить возникновение артериальной гипоточен артериальной гипотензии, ухудшения функции почек и гиперкалиемии?

Для этого следует придерживаться следующих

- перед назначением первой дозы ИАПФ отменить прием или снизить дозу диуретиков (особенно калийсберегающих), органических нитратов, препаратов калия, нестероидных противовоспалительных средств;
- не назначать ИАПФ, если систолическое АД <90 мм рт. ст., калиемия >5,5 ммоль/л, уровень плазменного креатинина >220 мкмоль/л или расчетная (по формуле Кокрофта-Голта) скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин;
- на этапе титрации (после приема каждой новой дозы ИАПФ) в течение 2-3 ч принять горизонтальное положение;
- постоянно контролировать АД, а также измерять плазменные уровни калия и креатинина через 1-2 нед после каждого повышения дозы ИАПФ, затем спустя 3 мес приема целевой дозы, а в последующем 1 раз в 6 мес.

Какой должна быть тактика врача при развитии автериет — " при развитии артериальной гипотензии?

При отсутствии симптоматики - режим приема ИАПФ не изменять (в том числе не увеличивать дозу). При возникновении общей слабости и/или эпизодов синкопе - уменьшить дозу или отменить прием диуретиков и органических нитратов. Если эти мероприятия окажутся неэффективными, уменьшить дозу ИАПФ



Какой должна быть тактика врача при развитии преренальной азотемии?

При повышении уровня креатинина до 50% от исходного (но не более 250 мкмоль/л) дальнейший мониторинг показателя, до 300 мкмоль/л - снижение дозы ИАПФ вдвое с дальнейшим мониторингом показателя. При уровне креатинина >300 мкмоль/л отмена ИАПФ с дальнейшим мониторингом показателя.



Какой должна быть тактика врача при развитии гиперкалиемии?

При калиемии >5,5 ммоль/л - снижение дозы ИАПФ вдвое, отмена калийсберегающих диуретиков и дальнейший мониторинг показателя. При калиемии >6,0 ммоль/л — отмена ИАПФ с дальнейшим мониторингом показателя.



Что делать, если ИАПФ противопоказаны?

В случае противопоказаний к приему ИАПФ дальнейшая тактика зависит от диагноза и лолжна соответствовать современным рекоменлациям по ведению соответствующих больных.

Подготовил Глеб Данин



