**Лечение артериальной гипертонии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента**

Профессор Ю.А. Карпов, Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Целенаправленное создание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) является огромным достижением в лечении артериальной гипертонии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Они сочетают в себе преимущества в плане эффективности, низкой частоты побочных эффектов, обеспечения высокого качества жизни с доказанным кардио-, васкуло- и ренопротективным действием, а также, что особенно важно, снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни больных при длительном применении.

**Механизм действия**

Ингибиторы АПФ – это название класса препаратов, применяемое для обозначения группы лекарственных средств, оказывающих действие через конкурентное ингибирование АПФ. Ингибиторы АПФ действуют, связывая активный каталитический фрагмент фермента и блокируя тем самым переход ангиотензина I в биологически активный пептид ангиотензин II (A-II). Хотя ингибиторы АПФ были первоначально созданы для ингибирования АПФ и таким образом для снижения уровня А-II в плазме крови, они оказывают гипотензивное действие, вероятно, и через другие механизмы.

Доказано, что в различных органах имеются все компоненты для образования A-II локально – так называемые тканевые или локальные ренин-ангиотензивные системы [2]. АПФ продуцируется эндотелиальными клетками сосудов, а также клетками таких органов, как сердце, почки, головной мозг и надпочечники.

Открытие тканевых ренин-ангиотензивных систем означает, что локально формируемый внутри или около сосудистой стенки А-II оказывает вазоконстриктивное действие и атерогенные эффекты [2]. Поэтому хронический гипотензивный эффект ингибиторов АПФ связан с ингибированием не АПФ плазмы крови, а локально продуцируемого или тканевого АПФ. Вместе с тем функциональные взаимоотношения между локально формируемым А-II и системной регуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) до сих пор не установлены.

Помимо контроля за продукцией А-II из ангиотензина I, АПФ также является одним из ферментов, ответственных за деградацию мощного вазодилатирующего агента – брадикинина. Брадикинин является не только прямым вазодилататором, но и способствует освобождению из эндотелиальных клеток двух других мощных дилататоров – эндотелий-продуцируемого релаксирующего фактора (оксида азота – NO) и простагландинов. До последнего времени остается неясным вопрос о том, насколько антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ связан с брадикинином. Вместе с тем накопленные экспериментальные данные указывают, а результаты клинического исследования HOPE (см. ниже) тому подтверждение, что антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ может быть связано как с подавлением синтеза А-II, так и с активизацией системы NO и простагландинов.

Ингибиторы АПФ также уменьшают симпатическую активность, что позволяет их рассматривать как непрямые антиадренергические вещества, и предотвращают задержку соли и воды вследствие снижения уровня альдостерона.

Под влиянием ингибиторов АПФ происходят следующие изменения уровней гормонов:

• увеличение секреции ренина;

• увеличение ангиотензина I;

• снижение ангиотензина II;

• снижение секреции альдостерона;

• увеличение брадикинина.

**Препараты и дозы**

Ингибиторы АПФ (в настоящее время их насчитывается около трех десятков), представляя единый класс, вместе с тем отличаются друг от друга по типу связывания с ферментом, прочности связывания, наличию или отсутствию пролекарства, длительности действия, путям элиминации или экскреции (см. таблицу). Каптоприл – первый представитель этого класса – является активным лекарством, оказывающим действие без преобразования в печени, и выводится почками.

Другие ингибиторы АПФ представляют пролекарства, которые в результате эстерификации в печени трансформируются в активный метаболит. Вследствие более устойчивых связей с АПФ они оказывают более длительное гипотензивное действие. Следует отметить, что в настоящее время нет оснований предполагать, что механизмы антигипертензивного действия у разных ингибиторов АПФ отличаются.

Так как все ингибиторы АПФ выводятся главным образом почками, их дозы должны быть уменьшены у пожилых и у больных с нарушением функции почек и повышенным уровнем сывороточного креатинина. Например, при почечной недостаточности дозу эналаприла следует уменьшить наполовину, если клиренс креатинина падает ниже 30 мл/мин. В случае назначения периндоприла, стандартная доза 4 мг должна быть уменьшена до 2 мг и даже менее.

Ингибиторы АПФ назначаются перорально, однократный прием большинства из них обеспечивает контроль АД в течение 24 ч (см.таблицу). Каптоприл следует назначать 2–3 раза в сутки, а эналаприл в ряде случаев – 2 раза в сутки.

**Результаты клинического применения**

По данным сравнительных клинических исследований, ингибиторы АПФ в качестве монотерапии нормализуют или значительно снижают АД у 60–70% больных АГ, что вполне сравнимо с другими антигипертензивными препаратами. Снижение АД наблюдается в первые часы после приема препарата, однако максимальный антигипертензивный эффект развивается через несколько недель регулярного приема. Особенности действия каптоприла позволяют использовать его для купирования гипертонического криза или бессимптомного высокого АД, в том числе при приеме под язык.

Выраженность антигипертензивного эффекта зависит от индивидуальных особенностей развития АГ (меньший эффект у представителей черной расы), состояния РААС (гиперактивность на фоне длительного применения диуретиков), соблюдения ограничения соли (усиление эффекта), сопутствующей терапии (нестероидные противовоспалительные препараты снижают эффект) и других факторов. Ингибиторы АПФ могут использоваться у больных мягкой, умеренной и тяжелой АГ (повышение АД I, II, III степени по ВОЗ, 1999 г.), особенно при лечении злокачественной АГ.

При недостаточном антигипертензивном эффекте рекомендуется комбинация ингибиторов АПФ с диуретиками (имеется много фиксированных комбинированных форм) и антагонистами кальция, возможно сочетание с a-блокаторами, b-блокаторами и препаратами центрального действия. Перспективно сочетание ингибиторов АПФ с блокаторами ангиотензиновых рецепторов 1 типа, однако необходимы дальнейшие исследования.

Несмотря на снижение АД, частота сердечных сокращений, ударный объем и минутный объем сердца остаются без изменений при применении ингибиторов АПФ у больных с АГ и сохраненной систолической функцией левого желудочка.

**Клинические преимущества ингибиторов АПФ**

Как показали многочисленные исследования, ингибиторы АПФ либо не оказывают отрицательного влияния на составные жизненноважных систем, либо обладают целым рядом дополнительных благоприятных эффектов, некоторые из которых не связаны со снижением АД.

Препараты этого класса не оказывают отрицательного влияния на состояние центральной и автономной нервных систем, что позволяет сохранять хорошее качество жизни (нормальная сексуальная активность, реакция на физическую нагрузку), в том числе при применении у лиц пожилого возраста. Улучшение когнитивных функций на фоне ингибиторов АПФ у лиц пожилого возраста позволяет их более широко использовать у этой категории больных.

Ингибиторы АПФ являются метаболически нейтральными препаратами: на фоне их применения нет изменений липидного профиля, мочевой кислоты, уровня глюкозы в крови и инсулинорезистентности (последние показатели, по некоторым данным, могут даже улучшаться). Предполагается благоприятное влияние ингибиторов АПФ на некоторые параметры гемостаза (снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, увеличение тканевого активатора плазминогена). Таким образом, ингибиторы АПФ оказывают либо нейтральное, либо благоприятное влияние на основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Хорошо доказаны на сегодняшний день органопротективные эффекты ингибиторов АПФ: антипротеинурическое действие и замедление/предотвращение развития терминальной почечной недостаточности; уменьшение гипертрофированного миокарда левого желудочка и замедление/предупреждение развития систолической дисфункции левого желудочка, в том числе после инфаркта миокарда; улучшение эластических характеристик крупных артерий и преодоление сосудистого ремоделирования мелких и резистивных артерий (восстановление нормального соотношения – толщина сосудистой стенки/просвет сосуда). Следует отметить первые клинические доказательства давно предполагаемого антиатеросклеротического действия (не связанного с влиянием на липидный профиль) ингибиторов АПФ, по данным исследования HOPE [3].

Перечисленные характеристики позволяют успешно применять ингибиторы АПФ для лечения АГ у лиц любого возраста, пола, с сопутствующими нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов, при любых проявлениях ишемической болезни сердца (ИБС), бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких, поражениях периферических сосудов, включая феномен Рейно, депрессиях и др.

**Специфические показания к применению**

В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ/МОАГ [4] ингибиторы АПФ могут быть назначены больным АГ в качестве монотерапии как первое лекарство. Однако с учетом вышеперечисленных обстоятельств препаратам этого класса следует отдавать предпочтение при сочетании АГ с клиническими проявлениями недостаточности кровообращения и дисфункцией левого желудочка, после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), при наличии диабетической нефропатии. Использование ингибиторов АПФ у больных сахарным диабетом и АГ может быть расширено, так как в одном из недавно завершившихся исследований [5] показано преимущество эналаприла над антагонистами кальция (нисолдипином) в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений. Значение этого исследования не следует преувеличивать, так как в нем не ставили основной задачей оценку влияния на исходы заболевания. В другом крупном исследовании [6], продолжительностью в среднем 8,4 года, у больных сахарным диабетом II типа обеспечение в одинаковой степени снижения АД (средний показатель 144/82 мм рт.ст.) каптоприлом и атенололом оказалось в равной мере благоприятным в уменьшении сердечно-сосудистых осложнений заболевания.

Отмеченные ранее благоприятные кардио- и нефропротективные эффекты ингибиторов АПФ позволяют сделать выбор в пользу этого класса при наличии у больных гипертрофии левого желудочка и протеинурии.

Несмотря на высокую антигипертензивную эффективность и отличные органопротективные свойства, до последнего времени оставалось невыясненным влияние ингибиторов АПФ на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ без признаков недостаточности кровообращения. Этот важный вопрос был адресован нескольким крупным исследованиям, два из которых недавно завершились. В исследовании CAPP [7] каптоприл был также эффективен, как “традиционная терапия” b-блокаторами и диуретиками, в снижении АД, однако с большим числом инсультов. Следует отметить, что схема применения каптоприла 1 раз в сутки, не обеспечивала 24-часового контроля за АД. Тем не менее в группе каптоприла было меньше случаев развития сахарного диабета.

В исследовании HOPE было продемонстрировано, что назначение ингибитора АПФ рамиприла больным с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, АГ, сахарный диабет, поражение периферических артерий, нарушение мозгового кровообращения) достоверно на 20–31% снижает частоту смертельных исходов, ИМ и мозгового инсульта по сравнению с плацебо [3]. Тем самым впервые нашли клиническое подтверждение давно предполагаемые антиатеросклеротические эффекты ингибиторов АПФ.

Таким образом, результаты исследования CAPP [7] и HOPE [3] позволяют предполагать, что показания к применению ингибиторов АПФ в ближайшее время могут быть расширены и они могут стать препаратами выбора для лечения больных, страдающих повышенным АД.

**Противопоказания и осторожности при использовании ингибиторов АПФ**

Препараты абсолютно противопоказаны для лечения АГ у беременных. В этой связи следует проявлять большую осторожность при назначении ингибиторов АПФ женщинам детородного возраста, не использующих контрацептивы. Это в полной мере относится и к больным, имеющим в анамнезе ангионевротический отек и подобные аллергические проявления, особенно если они были связаны с применением ингибиторов АПФ.

Для предупреждения гипотонии первой дозы у больных с высокой активностью РААС (длительная диуретическая терапия, гипонатриемия, стеноз почечной артерии) необходимо предварительно отменить на 1–2 дня диуретики, восполнить потери жидкости и использовать малые дозы.

У больных с фиксированным сердечным выбросом (выраженный митральный или аортальный стеноз) при применении ингибиторов АПФ может наступить выраженное неконтролируемое падение АД, так как снижение периферического сопротивления не может быть компенсировано из-за невозможности увеличения выброса сердца.

Следует обращать внимание на гиперкалиемию, особенно в случаях почечной недостаточности, которая может увеличиться при назначении или впервые появиться после назначения ингибиторов АПФ. В последней ситуации причиной может быть нераспознанный ранее двусторонний стеноз почечных артерий.

**Побочные эффекты**

Как класс препаратов, а это подтверждает опыт почти 25-летнего клинического применения, ингибиторы АПФ характеризуются низкой общей частотой побочных эффектов, которая, по данным клинических исследований, составляет менее 10%.

Кашель является наиболее часто сообщаемым побочным эффектом ингибиторов АПФ, который встречается в 3–6% случаев. Прогнозировать появление кашля при назначении ингибиторов АПФ невозможно. Чаще всего это осложнение возникает в течение первых недель лечения, постепенно усиливается и может требовать полной отмены препарата. В других случаях его выраженность может постепенно уменьшаться до полного прекращения. При замене на другой ингибитор АПФ кашель, как правило, возникает вновь, поэтому в этой ситуации целесообразнее перевести больного на лечение блокаторами ангиотензиновых рецепторов.

Ангионевротический отек относится к жизнеопасным осложнениям терапии ингибиторами АПФ, требующим немедленной отмены препарата. В будущем таким больным (это достаточно редкое осложнение – около 0,04%) назначение ингибиторов АПФ абсолютно противопоказано, а возможность применения в этих случаях блокаторов рецепторов A-II пока неясна.

Как уже отмечалось ранее, можно успешно избежать чрезмерного снижения АД после первого приема ингибиторов АПФ, соблюдая ряд простых правил.

Назначение ингибиторов АПФ может сопровождаться ухудшением функции почек в виде увеличения сывороточного креатинина и гиперкалиемии (при использовании ранее больших доз каптоприла 300–450 мг описаны даже случаи протеинурии). В то же время ингибиторы АПФ особенно эффективны при реноваскулярной гипертонии и других тяжело протекающих артериальных гипертониях с поражением почек, причем рекомендуются для предупреждения/замедления развития терминальной почечной недостаточности. Скорость клубочковой фильтрации и внутриклубочковое давление зависят от образования A-II и при снижении его продукции в ответ на назначение ингибиторов АПФ могут резко упасть. Это приводит к появлению или нарастанию почечной недостаточности, особенно в случаях билатеральных стенозов почечных артерий. Транзиторное повышение уровня сывороточного креатинина после назначения ингибиторов АПФ может наблюдаться у отдельных больных, что требует более тщательного анализа причин развития АГ и последующего контроля.

Такие нежелательные явления, как кожная сыпь, потеря вкуса, нейтропения и другие, описанные в первые годы использования каптоприла, были связаны с назначением больших доз и в настоящее время практически не встречаются.

**Перспективы применения**

Результаты недавно завершившихся крупных клинических исследований CAPP [7] и HOPE [3] свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ, так же как диуретики и b-блокаторы, уменьшают частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных АГ и оказывают клинически значимое вазопротективное действие, выражающееся в достоверном уменьшении главных осложнений атеросклероза (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть), в том числе у больных ИБС и АГ без недостаточности кровообращения. Поэтому можно предполагать, что ингибиторы АПФ в будущем займут позицию “препарата выбора” для лечения больных АГ независимо от наличия или отсутствия у них указанных ранее специфических к этому показаний. Также прогнозируется появление нового показания к назначению ингибиторов АПФ – предупреждение и лечение атеросклероза [1].

**Список литературы**

1. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors’ Publishing House, New-York, 1999; 275.

2. Dzau V. Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. Eur. Heart J. 1998; 19 (Suppl. S): S2–S6.

3. HOPE Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. New. Engl. J. Med 1999; posted November 10.

4. Guidelines subcommitee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J. Hypertension 1999; 17: 151–83.

5. ABCD Study. Estasio RO, Jeffers BW, Hiatt W et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. New Engl. J. Med. 1998; 338: 645–52.

6. UKPDS Study. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. BMJ 1998; 317: 713–20.

7. CAPP Study Group. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prenention Project (CAPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611–6.

Периндоприл –

Престариум (торговое название)

(Servier)

Эналаприл –

Эднит (торговое название)

(Gedeon Richter)

Эналаприл –

Энап (торговое название)

(KRKA)