

тошнота, диспепсические расстройства, а также выраженная крапивница. Необходимо отметить также тот факт, что пациенты, принимавшие амоксициллин/клавуланат, в подавляющем большинстве случаев отмечали неудобства, возникающие при необходимости приема препарата 3 раза в сутки.

### Выводы

Таким образом, антибактериальный препарат Флорацид® является эффективным антибиотиком для терапии острого гнойного синусита – при этом клиническая и микробиологическая эффективность препарата составляет 100%.

На основании проведенных исследований, применение препарата Флорацид® оказалось более эффективным и приводило к более быстрым результатам как в отношении клинической картины заболевания, так и более быстрой эрадикации возбудителей, по сравнению с амоксициллином/клавуланатом. Эффективность терапии препаратом Флорацид® составила 100%. Все больные отмечали удобство применения препарата Флорацид® по сравнению с препаратом амоксициллин/клавуланатом. Флорацид® хорошо переносится больными: за время исследования не было отмечено нежелательных реакций, требующих отмены препарата. Препарат левифлоксацин может с успехом применяться при острых воспалительных заболеваниях в оториноларингологической практике как в амбулаторно-поликлинических, так и стационарных условиях.

### Рекомендуемая литература

1. Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Закариева А.Н. Анализ эффективности различных антибактериальных препаратов при остром экссудативном гайморозе. Лечебное дело. 2010; 3: 64–69.
2. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н. и др. Опыт применения аугментина в хирургической практике. Антибиотики и химиотерапия. 2000; 3: 4–6.
3. Жуховицкий В.Г. Обоснование рациональной антибактериальной терапии в оториноларингологии с позиции бактериолога. Consilium Medicum. 2001; 3: 362–369.
4. Колесов А.П., Столбовой В.И., Кочеровец В.И. Анаэробные инфекции в хирургии. М.: Медицина, 1989; 160.
5. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Кислова Н.М. Экстренная патология носа и околоносовых пазух. Вестник оториноларингологии. 1998; 3: 4–12.
6. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. β-лактамы антибиотиков. Русский медицинский журнал. 1997; 5: 21: 1367–1381.
7. Chow A.W., Hall C.B., Klein S.O. et al. Remington S.S. General guidelines for the evolution of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Clin. Infect. Dis. 1992; 15: Suppl. 1: 62–88.
8. Davies B.E., Boon R., Horton R., Reubi F.C., Descoudres C.E. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid in haemodialysis patients following intravenous administration of Augmentin. Br. J. Clin. Pharmacol. 1988; 26: 385–390.
9. Hadley J.A. The microbiology and management of Acute and Chronic Rhinosinusitis. Curr. Infect. Dis. Rep. 2001; 3: 3: 209–216.
10. Petri W.A. Jr., Mandell G.L. Beta-lactam antibiotics. Infections diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat / Ed. By Johnson J.T., Yu V.L. 1st ed. 1997; 59–71.
11. Welch H.C. Antibiotic resistance. A new kind of epidemic. Postgrad. Med. 1984; 76: 6: 63–66.

## Органопротективные эффекты иАПФ у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: фокус на эналаприл

А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко,  
В.В.Евдокимов

В 2010 г. в журнале «Системные гипертензии» опубликованы новые рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества, в основу которых легли рекомендации по лечению АГ ЕОАГ/ЕОК (2009 г.). Согласно этим рекомендациям, артериальная гипертензия (АГ) в России остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем.

По прежнему АГ является важным фактором риска (ФР) основных фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ). Кроме того, АГ приводит к медленному поражению почек с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН).

В соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК 2010 г. целевым для всех больных артериальной гипертензией является артериальное давление (АД) < 140/90 мм рт. ст., а при хорошей переносимости у пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) необходимо снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст. У больных с АГ и ХПН рекомендуемые целевые значения АД составляют <130/80 мм рт. ст.

Таким образом, последние рекомендации по артериальной гипертензии имеют некоторые отличия от предыдущих в виде более высоких целевых значений АД, что основывается на последних результатах проведенных клинических исследований.

В зависимости от уровня АД и установленных факторов выделено четыре степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У лиц с низким риском (риск 1) вероятность МИ и ИМ составляет менее 15%, у больных со средним риском (риск 2) – 15–20%, с высоким риском (риск 3) – 20–30%, с очень высоким (риск 4) – 30% и более (табл. 1).

**Следует особо выделять пациентов с высоким и очень высоким риском:**

- САД  $\geq$  180 мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq$  110 мм рт.ст.;
- САД > 160 мм рт. ст. при низком ДАД (< 70 мм рт. ст.);
- Сахарный диабет;
- Метаболический синдром;

Таблица 1. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ с целью определения прогноза

ФР, ПОМ и СЗ	Уровень АД, мм рт. ст.			
	Высокое нормальное 130–139/85–89	АГ 1-й степени 140–159/90–99	АГ 2-й степени 160–179/100–109	АГ 3-й степени ≥180/110
Нет ФР	Незначимый риск	Низкий дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Высокий дополнительный риск
1–2 ФР	Низкий дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
≥3 ФР, ПОМ, МС, СД	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
АКС	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск

Примечание. ПОМ – поражения органов-мишеней, МС – метаболический синдром, АКС – ассоциированные клинические состояния.

Таблица 2. Точки приложения эналаприла

Гемодинамика	Органопротекция	Метаболические нарушения
Снижение системного АД и ОПСС	Сердце	Снижение инсулинорезистентности
Снижение пост- и преднагрузки	Почки	Торможение процессов атерогенеза
Улучшение регионарного кровоснабжения в сердце, почках, ЦНС	Сосуды	Препятствие развитию новых случаев СД
	Головной мозг	

- ≥3 факторов риска;
- Поражение органов-мишеней:
  - ГЛЖ, по данным ЭКГ и ЭхоКГ;
  - УЗ-признаки утолщения стенки сонной артерии (ТИМ >0,9 мм или атеросклеротическая бляшка);
  - увеличение жесткости стенки артерий;
  - умеренное повышение сывороточного креатинина;
  - уменьшение СКФ или клиренса креатинина;
  - микроальбуминурия или протеинурия;
- Ассоциированные клинические состояния.

Согласно исследованию АТРИИ, 82% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют в качестве сопутствующего заболевания артериальную гипертензию.

Наличие двух взаимоотягощающих заболеваний диктует необходимость особых подходов к выбору адекватной терапии.

Известно, что активация системы ренин-ангиотензин является независимым фактором риска ИМ. Антиишемические эффекты иАПФ были продемонстрированы в эксперименте, а затем впервые были показаны с применением препарата эналаприл в клиническом исследовании SOLVD, причем действие их было значительным и высокодостоверным (23% снижения риска ИМ,  $p < 0,001$ ). Эти результаты были повторены в других длительных клинических испытаниях с применением иАПФ у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка или сердеч-

ной недостаточностью. В среднем было показано, что иАПФ снижают риск развития ишемических событий примерно на 20% у этой категории больных.

Повышение секреции ангиотензина-II (АТ-II) ведет не только к развитию АГ, но и связанному непосредственно с повышением АД повреждению органов-мишеней, ремоделированию сердца и сосудов.

Основной гипотензивный эффект иАПФ заключается в уменьшении образования АТ-II, альдостерона, ослаблении негативных последствий активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом снижается активность симпато-адреналовой системы и повышается парасимпатический тонус, что приводит к нейрогуморальному балансу.

Помимо выраженной антигипертензивной активности иАПФ обладают следующими антиишемическими эффектами:

- нормализуют функцию эндотелия и усиливают эндотелий-зависимую коронарную вазодилатацию;
- приводят к новообразованию капилляров в миокарде;
- стимулируют высвобождение оксида азота и простациклина;
- оказывают цитопротективный эффект, опосредуемый брадикинином через  $\beta_2$ -рецепторы;
- уменьшают потребность миокарда в кислороде в результате обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных с АГ;

## Информация о препарате

**БЕРЛИПРИЛ®** (Берлин-Хеми АГ, Германия)  
Эналаприл  
Таблетки 5 мг; 10 мг; 20 мг

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Антигипертензивное, сосудорасширяющее.

Ингибирует АПФ и в результате снижает образование ангиотензина II из ангиотензина I, устраняя, таким образом, сосудосуживающее действие последнего. Снижает ОПСС, уменьшает пред- и постнагрузку на миокард. Снижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

Гипотензивный эффект при приеме внутрь развивается через 1 ч, достигает максимума через 4–6 ч и сохраняется до 24 ч. У некоторых больных для достижения оптимального уровня АД необходима терапия на протяжении нескольких недель. При сердечной недостаточности заметный клинический эффект наблюдается при длительном лечении – 6 мес и более.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

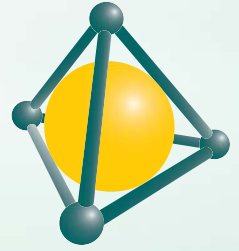
Внутрь. Начальная доза – 5 мг 1 раз в сутки, а у больных с патологией почек или принимающих мочегонные препараты – 2,5 мг 1 раз в сутки. При хорошей переносимости и необходимости доза может быть увеличена до 10–40 мг/сут однократно или в два приёма.

**ПОКАЗАНИЯ**

Артериальная гипертензия (в том числе реноваскулярная гипертензия), хроническая сердечная недостаточность и бессимптомная дисфункция левого желудочка (в составе комбинированной терапии).

**Разделы:** Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

таблетки 5/10/20 мг № 30  
**Берлиприл**<sup>®</sup>  
эналаприла малеат



**Стабильность –  
признак  
мастерства!**

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

Рег. уд.: П № 012342/01-2003,  
П № 015007/01-2003,  
П № 015000/01-2003

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

- способствуют торможению миграции тромбоцитов и усилению фибринолитической активности крови.

Указанные протективные антиишемические эффекты были продемонстрированы в клинических исследованиях в первую очередь на примере эналаприла. Так, применение эналаприла приводило к обратному развитию гипертрофии левого желудочка, которая является независимым предиктором ССО; улучшению структурно-функциональных показателей сердца, замедлению процессов ремоделирования, регрессу миокардиофиброза благодаря уменьшению постнагрузки и антипролиферативной активности иАПФ.

Известно, что кардиоваскулярный риск повышается при развитии эндотелиальной дисфункции, при которой нарушается эндотелий-зависимая дилатация (в первую очередь дефицит оксида азота NO) и прокоагуляционно-провоспалительной активности на уровне простагландинов. Эналаприл приводил к уменьшению дисфункции эндотелия, что выражалось в достоверном увеличении абсолютного значения диаметра сосудов мелкого калибра на 34,6%, а прирост его при дилатации в процентном отношении составил 32,6% (В.М.Яковлев и др., 2000).

Применение эналаприла способствует эндотелий-зависимой вазодилатации, индуцируемой серотонином (J.M.Van Ampting и соавт., 2001). Кроме того, было доказано, что эналаприл способен расширять сосуды за счет стимуляции местной выработки эндотелий-секретируемого гиперполяризующего фактора, действующего помимо оксида азота (М.А.Deja и соавт., 2005). В ретроспективном анализе исследования SOLVD показана антиаритмическая активность в группе больных, принимавших эналаприл, частота развития мерцательной аритмии составила 5,4%, в группе плацебо – 24% ( $p < 0,0001$ , Vermetes и соавт., 2003). В настоящее время имеются доказательства, что иАПФ препятствуют переходу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в постоянную у 88,3% больных при продолжительности наблюдения около 5 лет (Y.Hirayama и соавт., 2005).

АГ способствует ускоренным процессам атерогенеза и клиническим проявлением атеросклероза. В результате применения иАПФ накопление брадикинина приводит к торможению развития атеросклеротических нарушений, повышается синтез липопротеидов высокой плотности (антиатерогенных), распад липопротеидов низкой плотности (антиатерогенных) и триглицеридов. При этом ускоряются процессы стабилизации атеросклеротических бляшек (A.Schmeisser и соавт., 2004).

Следует отметить, что положительные эффекты брадикинина продолжают изучаться и рассматриваться как перспективные при лечении больных с ИБС и АГ.

У больных АГ и сахарным диабетом (СД) препаратами выбора являются иАПФ, обладающие органопротекцией и предотвращающие развитие диабетической нефропатии. При назначении эналаприла не только нормализуется АД и уменьшается микро- и макроальбуминурия, но и нивелируются макро- и микро-васкулярные нарушения.

Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора при лечении диабетической нефропатии ввиду их способности уменьшать как внутриклубочковое давление, так и гипертонию за счет расширения эфферентной (выносящей) артериолы клубочков. В целом иАПФ отодвигают у больных ХПН развитие терминальной стадии с необходимостью замести-

тельной почечной терапии на 4 года (Е.Г.Гендлин и др., 2007).

Таким образом, эналаприл способен предотвращать сердечно-сосудистые (макроvasкулярные) осложнения, которые чаще всего являются причиной смерти у больных СД) и влиять на микроваскулярные осложнения, улучшающие прогноз у больных АГ и СД.

Частым осложнением АГ и ИБС является развитие ХСН. Согласно статистическим данным, достоверное снижение смертности у больных ХСН вызывает эналаприл, тогда как влияние других иАПФ на выраженность проявляется на уровне положительной тенденции, не достигая значимых статистических величин (Л.И.Ольбинская, 2001).

Одним из наиболее известных препаратов эналаприла является препарат Берлиприл® (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) – эналаприлат малеат – это иАПФ, содержащий карбоксильную группу, с липофильными свойствами и пролонгированным действием (12–24 ч) и всеми класс-эффектами (табл. 2).

Биодоступность препарата составляет 40% и не зависит от приема пищи. При приеме препарата Берлиприл® до 60% всасывается в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени, образуя активный метаболит – эналаприлат. Начало действия обусловлено самим эналаприлом и проявляется через 1–2 ч, а затем наступает действие эналаприлата, которое становится максимальным через 3–4 ч. Стабильные концентрация и эффект наступают к концу первой недели и сохраняются в дальнейшем на всем протяжении терапии препаратом.

Берлиприл® выпускается в упаковках по 30 таблеток в нескольких дозировках: 5, 10, 20 мг, что создает дополнительное удобство для врача при назначении препарата и повышает его комплаентность. Начальная доза при лечении АГ составляет 5 мг, периоды титрования составляют 2 нед, целевая доза – 40 мг/сут. Следует отметить и то, что немаловажное значение в систематическом лечении имеет соотношение цена/эффективность, которая у препарата является весьма привлекательной.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к эналаприлу и другим иАПФ;
- наличие в анамнезе указания на ангионевротический отек, вызванный иАПФ;
- беременность (опасность тератогенного эффекта), лактация, детский возраст;
- двусторонний стеноз почечных артерий (опасность снижения почечного кровотока и провоцирование почечной недостаточности);
- гиперкалиемия.

### Заключение

Ингибиторы АПФ, в частности Берлиприл®, благодаря высокой антигипертензивной эффективности, метаболической нейтральности, органопротективным свойствам, способности влиять на макро- и микрососудистые нарушения и улучшать прогноз с успехом можно применять для лечения ИБС, ХСН и АГ у лиц любого возраста и пола, нарушением липидного, углеводного и пуринового обмена, ГЛЖ, атеросклерозом сосудов нижних конечностей, после ИМ, дисфункцией ЛЖ, МА, ХОБЛ, БА, ХПН. У больных с АГ и СД иАПФ являются препаратами выбора, предотвращая развитие инсулинорезистентности, диабетической нефропатии и терминальной ХПН.

Рекомендуемая литература

1. Национальные клинические рекомендации ВНОК М.: 2008; 512.
2. Стуров Н.В. Плейотропные эффекты иАПФ. Трудный пациент. 2006; 7: 4: 18–21.
3. Евдокимова А.Г. Особенности применения эналаприла (Берлиприла) у больных с артериальной гипертонией. Трудный пациент. 2008; 10: 6: 4–9.
4. Бубкова М.Г. Лечение артериальной гипертонии в клинической практике: от общих принципов к конкретному пациенту. Трудный пациент. 2006; 8: 4: 5–13.
5. Dzau V. The cardiovascular continuum and rennin-angiotensin-aldosterone system blockage. J Hypertens suppl. 2005; 23: 1: 9–17.