

Пути оптимизации лечения ингибиторами АПФ

Г.К. Киякбаев

Российский университет дружбы народов,
Москва

История клинического применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) насчитывает более 30 лет и берёт своё начало с 1975 года, когда D. Cushman и M. Ondetti синтезировали первый непептидный представитель этой группы препаратов, получивший впоследствии название «каптоприл».

За этот период, который пришёлся на становление и расцвет эпохи доказательной медицины, ингибиторы АПФ заняли прочные позиции в перечне основных средств лечения артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Клиническая эффективность препаратов этой группы практически на всём протяжении сердечно-сосудистого континуума объясняется их способностью модулировать деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Именно дисбалансу нейрогормональных систем отводится ключевая роль в патогенезе основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Этот дисбаланс нейрогормонов связан с преобладанием вазоконстрикторных, антидиуретических, пролиферативных систем, из которых важнейшую роль играет РААС, и ослаблением противостоящих систем – оксида азота, брадикинина, простагландина, натрийуретических пептидов. Ингибиторы АПФ уникальны тем, что, действуя на оба звена одновременно, приводят их в равновесие [1–3].

Основным фармакологическим свойством этих препаратов является их способность конкурентно блокировать превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II за счёт снижения активности циркулирующего и тканевого АПФ. Ингибиторы АПФ, кроме того, уменьшают секрецию альдостерона и вазопрессина, снижают активность симпатической нервной системы и трофические эффекты ангиотензина [4–6]. Наконец, они способны тормозить активность кининазы-II и, тем самым, увеличивать уровень брадикинина в крови. В свою очередь это приводит к выделению NO и вазоактивных простагландинов (простагландина и простагландина E2) [7, 8]. Причём долговременные защитные эффекты в сосудистой стенке, сердце и почках реализуются, прежде всего, через влияние на тканевую РААС [3].

Право на широкое применение при различных клинических ситуациях ингибиторы АПФ доказали в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях с участием нескольких сотен тысяч пациентов. Важнейшим достоинством этих препаратов является способность не только улучшать качество жизни, но и, что самое главное, увеличивать её продолжительность.

В настоящее время в различных руководствах для использования в клинике предлагается от 8 до 10 ингибиторов АПФ [8–11], прошедших оценку в

крупных клинических исследованиях. При этом если выбор среди бета-адреноблокаторов или антагонистов кальция, в основном ориентирован на препараты последних поколений с замедленным высвобождением, наличием липофильных и/или дополнительных свойств (бета-адреноблокаторы), то в выборе ингибиторов АПФ таких ограничений нет. Считается, что поскольку механизм действия у всех препаратов этой группы одинаков, их основные эффекты являются класс-специфическими [12]. Поэтому врач в праве назначить пациенту как «новый», так и «старый» ингибитор АПФ. Более того, именно с такими «ветеранами» как каптоприл и эналаприл связаны основные представления о значимости модуляции РААС при ХСН, АГ, сахарном диабете, нефропатии, инфаркте миокарда. И, если уж следовать принципам доказательной медицины, то этим препаратам даже можно отдать предпочтение, так как и количество исследований с их применением (особенно с эналаприлом), и число принявших в них участие больных было наибольшим.

Таким образом, ингибиторы АПФ являются классом препаратов с убедительно доказанной клинической эффективностью, применение которых желательно (а при ХСН, бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка обязательно!) по широкому спектру показаний. Однако на практике зачастую их лечебно-профилактический потенциал используется не в полной мере, что с одной стороны, подрывает доверие к ингибиторам АПФ у врача, с другой – снижает приверженность к лечению у пациента.

О чём нужно помнить, назначая ингибитор АПФ, что бы он был максимально полезен и безопасен для пациента? Правильное применение этих препаратов основывается на учёте результатов клинических исследований, показаний и противопоказаний к назначению, знании их фармакокинетики и фармакодинамики.

Максимального результата от лечения ингибиторами АПФ следует ожидать в тех клинических ситуациях, при которых они доказали возможность предупреждать развитие основных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, инсульт, смерть), и к таким ситуациям относятся АГ, сердечная недостаточность, острый и перенесённый инфаркт миокарда (ИМ), стабильная коронарная болезнь сердца [12].

Артериальная гипертензия

В качестве монотерапии ингибиторы АПФ нормализуют или значительно снижают АД у 60–70 % больных АГ, что вполне сравнимо с другими антигипертензивными препаратами [13]. В плацебо-контролируемых исследованиях длительное лечение этими препаратами приводило к достоверному снижению относительного риска основных сердечно-сосудистых событий на 22 % (95 % доверительный интервал [ДИ] 17–27), в т. ч. инсульта – на 28 % (95 % ДИ 19–36), ИБС – на 20 % (95 % ДИ 12–27), ХСН – на 18 % (95 % ДИ 2–31) и общей смертности – на 12 % (95 % ДИ 4–19) [14]. При сравнении долговременных эффектов различных фармакологических режимов ведения пациентов с АГ в рамках крупнейшего мета-анализа VPLTTC [14, 15] было показано, что ингибиторы АПФ не уступают по эффективности другим гипотензивным препаратам, в т. ч. и при наличии сахарного диабета (СД).

Вместе с тем, эксперты Европейского общества по гипертензии (ЕОГ) и Европейского кардиологического общества (ЕКО) [16] обращают внимание на то, что в некоторых исследованиях ингибиторы АПФ даже имели некоторые преимущества.

Таблица 1. Сравнение риска развития СД при лечении антигипертензивными препаратами разных групп в сравнении с диуретиками

Фармакологическая группа	Отношение шансов развития СД
АРА	0,57 (95 % ДИ 0,46–0,72; $p < 0,0001$)
Ингибиторы АПФ	0,67 (95 % ДИ 0,56–0,80; $p < 0,0001$)
Антагонисты кальция	0,75 (95 % ДИ 0,62–0,90; $p = 0,002$)
Плацебо	0,77 (95 % ДИ 0,63–0,94; $p = 0,009$)
Бета-адреноблокаторы	0,90 (95 % ДИ 0,75–1,09; $p = 0,30$)

Так, в исследовании ABCD, в котором проводилось сравнение эналаприла с нисолдипином у больных АГ с СД, было отмечено значимо большее количество ИМ в группе пациентов, получавших нисолдипин [17]. В исследовании ANBP-2 сравнивали лечение ингибитором АПФ эналаприлом и диуретиком гидрохлортиазидом у 6083 больных АГ. При одинаковой гипотензивной эффективности двух препаратов кумулятивная частота смерти и сердечно-сосудистых осложнений оказалась ниже в группе эналаприла за счёт снижения частоты ИМ [18].

В недавно опубликованном мета-анализе результатов 26 крупных клинических исследований, включивших 146 836 пациентов, было показано, что ингибиторы АПФ, в отличие от антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА), при прочих равных эффектах обладают независимым от гипотензивного действия свойством достоверно снижать риск развития ИБС на 9 % (95 % ДИ 3–14) [19].

Помимо высокой профилактической эффективности у ингибиторов АПФ, наряду с АРА, в сравнении с другими антигипертензивными препаратами и, прежде всего, с тиазидными диуретиками имеется ещё очень важное свойство – метаболическая безопасность.

Так, в результате сетевого мета-анализа результатов 22 крупных клинических исследований (17 исследований с АГ, 3 – с высоким риском, 1 – с ХСН и 1 – с предгипертонией) было показано, что реже всего новые случаи СД возникают на фоне лечения ингибиторами АПФ или АРА, более часто – при приёме антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, плацебо и тиазидных диуретиков (табл. 1) [20].

Такой благоприятный профиль безопасности ингибиторов АПФ объясняется уменьшением инсулинорезистентности, связанным с блокадой РААС [21], модулирующей, в частности, синтез оксида азота (NO) и функцию эндотелия [22]. Возможность ингибиторов АПФ положительно влиять на функцию эндотелия продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях. Так, Д.В. Небиеридзе [23] было установлено, что 12-недельное лечение больных АГ эналаприлом (Берлиприл, компании «Берлин-Хеми») в дозе

10–20 мг в сутки приводило к достоверному приросту эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в среднем на $6,5 \pm 1,0$ % ($p < 0,0001$) за счёт увеличения экспрессии eNOS. При этом препарат не оказывал влияния на липидный и гликемический профили, что так же дополняет его портрет безопасности.

В этой связи ингибиторы АПФ в новых рекомендациях ЕОГ/ЕКО 2007 года рассматриваются в качестве гипотензивных препаратов первого выбора для пациентов с метаболическим синдромом [16]. Кроме того, эти препараты имеют самый обширный перечень специальных показаний для назначения при АГ, который за последние годы пополнился такими состояниями как гипертрофия левого желудочка, атеросклероз сонных артерий, фибрилляция предсердий, микроальбуминурия.

Состояния, при которых использование ингибиторов АПФ является предпочтительным:

- сердечная недостаточность;
- дисфункция левого желудочка;
- перенесённый ИМ;
- диабетическая нефропатия;
- недиабетическая нефропатия;
- гипертрофия левого желудочка;
- атеросклероз сонных артерий;
- протеинурии/микроальбуминурия;
- фибрилляция предсердий;
- метаболический синдром.

Таким образом, если ставить перед собой цель получить максимальную пользу от ингибиторов АПФ, то их следует, прежде всего, назначать тем категориям больных, у которых АГ сочетается с перечисленными состояниями.

Сердечная недостаточность и бессимптомная дисфункция левого желудочка

Ингибиторы АПФ относятся к первой линии лечения ХСН. И если при АГ акцент с концепции «препарата первого выбора» смещён на достижение целевого уровня АД, то при ХСН и бессимптомной дисфункции ЛЖ (при любой этиологии и стадии процесса) все пациенты обязательно должны получать ингибиторы АПФ в отсутствие противопоказаний [9, 11, 24]. Самая полная информация по лечению ХСН ингибиторами АПФ была получена в серии классических исследований с эналаприлом (CONSENSUS, SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II) у пациентов со всеми стадиями декомпенсации [25–29]. По объединённым данным крупных исследований, включивших 7100 пациентов с ХСН, длительное лечение этими препаратами приводит к снижению риска смерти

Информация о препарате

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 приёме внутрь развивается через 1 час, достигает максимума через 4–6 часов и сохраняется до 24 часов. 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 месяцев и более.

БЕРЛИПРИЛ® (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)

Эналаприл

Таблетки 5 мг; 10 мг; 20 мг

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 в сутки однократно или в два приёма.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (в т. ч. 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.

на 23 %, причём наиболее выражено этот эффект проявляется в первые 90 дней от начала вмешательства (снижение риска 44 %) [30].

Успех лечения больных с ХСН ингибиторами АПФ во многом зависит от правильного дозирования препарата, учёта характера лекарственных взаимодействий и противопоказаний. Все эти вопросы подробно освещены в «Национальных Рекомендациях ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН» [11].

Остановимся лишь на самых общих принципах, важным из которых является соблюдение рекомендаций по началу терапии с минимальных доз ингибиторов АПФ и последующему титрованию до их целевых значений. Целевыми считаются те дозы препаратов, на которых в крупных исследованиях доказана безопасность лечения и способность ингибиторов АПФ улучшать прогноз жизни пациентов. При этом следует помнить, что «хотя общепринята точка зрения, что имеет место так называемый класс-эффект при использовании ингибиторов АПФ в лечении ХСН, с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, степень доказанности их эффективности при лечении ХСН весьма различна». Подчёркивается, что «максимальную степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» ингибиторы АПФ, абсолютно не потерявшие своего значения – эналаприл и каптоприл. Именно этим препаратам правильно отдавать предпочтение в терапии ХСН» [11]. В этой связи не вполне оправданной выглядит практика широкого применения у этой категории больных, например, периндоприла, который изучался только при ХСН II (NYHA) с нормальной систолической функцией ЛЖ [31] или рамиприла, опыт применения которого распространяется в основном только на профилактику ХСН [32, 33].

В некоторых случаях ингибиторы могут не приводить к желаемому уменьшению клинических проявлений ХСН, но это не должно быть поводом для прекращения лечения этими препаратами, потому что при длительном приёме они воздействуют на механизмы, напрямую не связанные с симптоматикой [12].

Благодаря тому, что метаболизм ингибиторов АПФ происходит в основном без участия цитохрома P450, клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий у них относительно немного [34, 35].

Вместе с тем, не следует забывать о возможных неблагоприятных последствиях фармакодинамического взаимодействия с нестероидными противовоспалительными средствами (снижение эффекта ингибиторов, нарушение почечной функции), диуретиками (гипотония, нарушение почечной функции), периферическими вазодилататорами (гипотония), которые могут существенно уменьшать терапевтический потенциал ингибиторов АПФ [12]. Решение вопроса об изменении режима медикаментозного лечения при развитии таких последствий принимается в зависимости от конкретной клинической ситуации, однако оно должно базироваться на приоритетности сохранения для пациента ингибиторов АПФ.

Инфаркт миокарда

Если назначение ингибиторов АПФ у больных с ХСН или бессимптомной дисфункцией ЛЖ в достаточной степени обосновано, то ответ на вопрос целесообразности, безопасности и времени начала терапии препаратами этой группы больных с острым ИМ не столь однозначен.

Так, самые лучшие результаты были получены в исследованиях с отсроченным (не ранее 3 дней

Берлиприл[®] эналаприл

5 мг/10 мг/20 мг



Классика доступная всем!

*Лечите артериальную гипертензию
и сердечную недостаточность
по классическим канонам!*

Таблица 2. Фармакологические свойства ингибиторов АПФ

Препарат	Время полувыведения	Выводится почками, %	Дозы, мг (стандартные режимы)	Дозы при почечной недостаточности (КК 10–30 мл/мин)
Содержат сульфгидрильную группу				
Беназеприл*	11	85	2,5–20 мг 2 раза в день	2,5–10 мг 2 раза в день
Каптоприл	2	95	25–100 мг 3 раза в день	6,25–12,5 мг 3 раза в день
Зофеноприл*	4,5	60**	7,5–30 мг 2 раза в день	7,5–30 мг 2 раза в день
Содержат карбоксильную группу				
Цилазаприл	10	80	1,25–5 мг 1 раз в день	0,5–2,5 мг 1 раз в день
Эналаприл*	11	88	2,5–20 мг 2 раза в день	2,5–20 мг 2 раза в день
Лизиноприл*	12	70	2,5–10 мг 1 раз в день	2,5–5 мг в день
Периндоприл*	> 24	75	4–8 мг 1 раз в день	2 мг 1 раз в день
Квинаприл*	2–4	75	10–40 мг 1 раз в день	2,5–5 мг 1 раз в день
Рамиприл*	8–12	85	2,5–10 мг 1 раз в день	1,25–5 мг 1 раз в день
Спираприл*	1,6	50	3–6 мг 1 раз в день	3–6 мг 1 раз в день
Трандалоприл	16–24	15**	1–4 мг в день	0,5–1 мг 1 раз в день
Содержат фосфинильную группу				
Фозиноприл*	12	50**	10–40 мг 1 раз в день	10–40 мг 1 раз в день

Примечание. КК- клиренс креатинина, * - пролекарства, ** - значимое участие печени в выведении

от начала ИМ) назначением ингибиторов у пациентов с явной или бессимптомной дисфункцией ЛЖ (SAVE, TRACE и AIRE) [36, 37, 32]. По сводным данным этих исследований, назначение ингибиторов АПФ в период острого ИМ и последующий их приём в течение нескольких лет позволяет снизить общую смертность в среднем на 23–25 %, риск развития повторного ИМ – на 16 % и госпитализацию в связи с ХСН – на 27 %, соответствующим спасению 42–76 жизней на каждую 1000 пролеченных больных [38].

В то же время, теоретически более привлекательная, с точки зрения воздействия на начальные этапы ремоделирования миокарда, тактика назначения ингибиторов АПФ в первые сутки ИМ всем больным с отсутствием противопоказаний привела к более скромному снижению риска смерти на 6,7 % ($p < 0,006$), выражающимся в спасении 5 жизней на 1000 пролеченных пациентов [39]. Более того, в одном из таких исследований (CONSENSUS-2) внутривенное введение эналаприлата ассоциировалось с недостоверным повышением смертности (в среднем на 9 %), как полагают, в связи с более частым развитием гипотонии [40]. Результаты этого исследования явились основанием для запрещения использования внутривенных форм ингибиторов АПФ в первые 24 часа ИМ с элевацией сегмента ST, за исключением случаев неуправляемой гипертензии [41].

Тем не менее, считается оправданным назначение этих препаратов внутрь всем больным, начиная с первых суток заболевания, при отсутствии противопоказаний (класс показаний IIa, уровень доказанности B) [41]. И все же наилучших результатов от раннего назначения ингибиторов АПФ следует ожидать у пациентов с передним ИМ, явлениями СН, фракцией выброса ЛЖ менее 0,40 или наличием в анамнезе СД, АГ или ИМ [39].

Специально спланированное исследование (SMILE-1) эффективности раннего назначения зофеноприла пациентам с передним ИМ доказало целесообразность селективного подхода, основанного на учёте сердечно-сосудистого риска, продемонстрировав возможность спасения 15–41 жизней на 1000 пролеченных [42].

И, наконец, успех лечения ингибиторами АПФ во многом зависит от соблюдения правил безопасности их назначения. У больных с ИМ начинать лечение этими препаратами рекомендуется при уровне систолического АД не менее 100 мм рт. ст. с последующим достижением полной дозы в пределах 24–48 часов. Естественно, что с точки зрения реальной клинической практики, такая позиция выглядит достаточно «жесткой», поэтому темпы до-

стижения рекомендуемых доз ингибиторов АПФ должны определяться ответной реакцией АД и в отдельных случаях могут быть замедлены.

Клиническое значение фармакологических особенностей ингибиторов АПФ

Ингибиторы АПФ имеют существенные различия по способности связываться с АПФ в тканях и по фармакокинетическим свойствам. Все это теоретически может выражаться в различиях по уровню накопления в тканях организма и, в конце концов, в клинической эффективности. Однако до сих пор этому нет никаких практических подтверждений, т. к. хорошо спланированных исследований, подтверждающих преимущество того или иного представителя группы, просто не проводилось. Тем не менее, в реальной клинической практике знания о фармакологических свойствах различных ингибиторов АПФ могут оказать существенное влияние на результаты лечения.

Основные фармакологические свойства ингибиторов АПФ представлены в таблице 2 [5].

Считается, что основные фармакокинетические и фармакодинамические особенности препаратов не зависят от того, какая химическая группа в их молекуле взаимодействует с активными центрами АПФ. Вместе с тем, наличие, например у зофеноприла, сульфгидрильной группы, с которой связывается его способность удалять свободные радикалы кислорода, оказывается полезным свойством в условиях оксидативного стресса, играющего важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [43].

Среди ингибиторов АПФ выделяются препараты, непосредственно обладающие биологической активностью (каптоприл, лизиноприл и др.), и так называемые пролекарства – неактивные вещества, которые лишь после всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в результате гидролиза превращаются в активные диацидные метаболиты. Так, эналаприл трансформируется в эналаприлат, зофеноприл – в зофеноприлат и т. д.

Фармакокинетика ингибиторов АПФ во многом определяется степенью их растворимости в жирах. Системная биодоступность липофильных препаратов, как правило, выше, чем у гидрофильных. Пролекарства – в большей степени липофильны и лучше проникают в ткани-мишени, где так же конвертируются в активные формы [44]. Это имеет важное терапевтическое значение, поскольку самая существенная часть их клинической активности, связана со способностью ингибировать не столько плазменный, сколько локальный АПФ сердца, сосудов и почек.

Элиминация веществ может осуществляться двумя путями – через печень или почки. Большинство ингибиторов АПФ элиминируется через почки. В связи с этим при снижении выделительной функции почек возможно замедление элиминации препарата, что может привести к избыточному его накоплению в крови и развитию побочного действия. В таблице 2 представлен алгоритм изменения доз ингибиторов АПФ в зависимости от снижения клиренса креатинина, следование которому позволит сохранить для пациента жизненно важный препарат, уменьшив при этом риск побочных эффектов.

Два пути выведения (через печень и почки) имеют зофеноприл, спираприл, трандолаприл и фозиноприл, использование которых при почечной недостаточности может оказаться предпочтительнее. Для пациентов с заболеваниями печени остается актуальным выбор препарата, элиминация которого осуществляется преимущественно путём почечной экскреции (эналаприл, каптоприл, рамиприл).

И в заключение, ещё об одном фармакологическом свойстве, потенциально способном повлиять на эффективность ингибиторов АПФ. Степень абсорбции варьирует у разных ингибиторов в пределах 25–75 %. Одним из факторов, определяющих биодоступность препарата, является его взаимодействие с пищей. Известно, что пища уменьшает всасывание каптоприла на 30–40 %, поэтому препарат необходимо принимать не менее чем за час до еды [45]. Прочие ингибиторы АПФ характеризуются более стабильной абсорбцией в ЖКТ и могут назначаться как до, так и после еды [46].

Однако следует учитывать возможность замедления абсорбции и, соответственно, начала терапевтического действия препарата при заболеваниях ЖКТ, а так же у больных с застойной ХСН, при которой в связи с отёком стенок желудка и кишечника пролонгируется пассаж содержимого, возрастает время экспозиции препарата в условиях агрессивной среды и увеличивается вероятность его гидролиза. Особенно неблагоприятной такая задержка может оказаться для пролекарств, основная биотрансформация которых в активные диацидные метаболиты осуществляется, как правило, в печени. Чем дольше пролекарство находится в ЖКТ, тем больше метаболита, хуже всасывающегося, чем сам препарат, образуется ещё до попадания в кровотока (под влиянием кислой среды желудочного сока, эстеразной активности некоторых гидролаз и энзимов, вырабатываемых бактериальной флорой толстого кишечника). Поэтому очень важно как компании-производители ингибиторов АПФ решают вопросы стабилизации действующего вещества в таблетке.

Ярким примером успешного решения этой проблемы является разработанная при производстве Берлиприла® (эналаприла малеат) компанией «Берлин-Хеми» «система внутренней стабилизации» (СВС). Одна из отличительных особенностей СВС – включение в защитную оболочку активного вещества магния карбоната лёгкого основного. Более эффективная способность СВС Берлиприла® противостоять воздействию агрессивных факторов продемонстрирована в сравнительном исследовании устойчивости к гидролизу препаратов эналаприла различных производителей [47]. Было показано, что *in vitro* под влиянием раствора соляной кислоты в концентрации, эквивалентной неферментативной активности желудочного сока, Берлиприл® достоверно меньше, чем другие эналаприлаты, подвергался гидролизу и трансформации в эналаприлат ($0,81 \pm 0,27$ против $8,96 \pm 5,74$ %, $p < 0,01$). Ускоренный же гидролиз эналаприла в ЖКТ, как

подчёркивалось выше, может значимо влиять на терапевтическую эффективность препарата, т. к. абсорбция эналаприлата существенно ниже абсорбции эналаприла (10 против 60–70 %). Таким образом, было доказано, что Берлиприл®, одна из эффективных и широко используемых генерических форм эналаприла [48–51], благодаря наличию «системы внутренней стабилизации» имеет дополнительные преимущества перед другими препаратами этой группы.

Литература

1. Nicholls MG, Robertson JL, Inagami T. The renin-angiotensin system in the twenty-first century. *Blood Press* 2001; 10(5–6): 327–43
2. Robertson JL, Nicholls MG editors. The rennin-angiotensin system. London; Mosby, 1993.
3. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37(4): 1047–52.
4. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411–20.
5. Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th Ed. New York; 2001: pp. 809–841.
6. Zimmerman BG, Sybertz EJ et al. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1984; 2: 581–92.
7. Hornig H, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115–8.
8. Linz W, Wohlfart P, Schoelkens BA et al. Interactions among ACE, kinins and NO. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 549–61.
9. Hunt S.A. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Am Coll Cardiol* 2005; 46: e 1–82.
10. Chobanian A.V, Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
11. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2006; Том 8; № 2: 1–35.
12. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25, N 16: Pp. 1454–1470.
13. Opie L.H., Gersh B.J. *Drugs for the Heart*, 6th Edition. Copyright 2005, 456 p.
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
15. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410–19.
16. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007 28: 1462–1536.
17. Estacio R.O., Schrier R. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *American Journal of Cardiology* 1998; V.82, 9B: 9R14R.
18. Wing I.M., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
19. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Alpert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951–958.
20. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
21. Furuhashi M., Ura N., Higashiura K. et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76–81.
22. Tanaka T., Nakatani K., Morioka K. et al. Nitric oxide stimulates glucose transport through insulin-independent GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 61–67.
23. Небиеридзе Д.В. Ингибиторы АПФ: метаболические и сосудистые эффекты. *ПМЖ* 2005, 15: 3–6.

24. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26, 1115–1140.
25. The SOLVD investigators- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl. J Med. 1992; 327: 685–691
26. The SOLVD investigators- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl. J Med. 1991; 325: 293–302
27. Cohn Jn, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med. 1991; 325: 303–310
28. McKelvie RS, Rouleau J-L, White M et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. Eur Heart J. 2003; 24: 1727–1734
29. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987; 316: 1429–35.
30. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin- converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure JAMA. 1995; 273(18): 1450–1456.
31. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. PEP-CHF Investigators The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study Eur Heart J. 2006; 27(19): 2338–45.
32. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet. 1993; 342: 821–8.
33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000; 342: 145–153.
34. Gomez HJ, Cirillo VJ, Irvin JD. Enalapril: a review of human pharmacology. Drugs. 1985;30 Suppl 1: 13–24.
35. Shionoiri H. Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. Clin Pharmacokinet. 1993 Jul; 25(1): 20–58.
36. Pfeffer M. A., Braunwald E., Moye L. A. et al. Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. New Engl. J. Med., 1992; 327 (10): 669–677.
37. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J. E. et al. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. New Engl. J. Med., 1995; 333: 1670–1676.
38. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in heart failure or left-ventricular dysfunction: a sys-temic overview of data from individual patients. Lancet 2000; 355: 1575–1581.
39. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. Circulation 1995; 92: 3132–7.
40. Swedberg K., Held P., Kjekhus J. et al. for the CONSENSUS II study group. Effects of an early administration of enalapril on mortality in patients with myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study 11. N Engl J Med 1992; 327: 678–684.
41. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction- executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 671–719.
42. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B for the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 332: 80–5.
43. Chopra M, Beswick H, Clapperton M, et al. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE-inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19: 330–340.
44. Hoyer J, Schulte KL, Lenz T. Clinical pharmacokinetics of angiotensin convert-ing enzyme (AC) inhibitors in renal failure. Clin. Pharmacokinet. 1993; 24: 230–254.
45. Duchin KL, McKinsty DN, Cohen AI, Migdalof BH. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. Clin Pharmacokinet. 1988 Apr; 14(4): 241–59.
46. Gomez HJ, Cirillo VJ, Irvin JD. Enalapril: a review of human pharmacology. Drugs. 1985; 30 Suppl 1: 13–24.
47. Piechota J., Zielifska A., Kubiak-Tomaszewska G. et al. Preliminary study evaluating effects of 0.1 mole/l hydrochloric acid solution on effectiveness of hydrolysis of enalapril released from 4 different pharmaceutical formulations supplied by the company Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. 2004.
48. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Сюмакова С.А. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе и её лечение эналаприлом. Consilium medicum 2006; 5: 21–27.
49. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Гендерные аспекты артериальной гипертонии. Consilium medicum. Справочник поликлинического врача. 2007; 3: 27–30.
50. Джагани Н.А. Кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Русский медицинский журнал. 2005; 27: 1858–1863.
51. Селиванова Г.Б. Оптимизация антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом. Consilium medicum. Болезни сердца и сосудов. 2007; (2).