

Санация очагов хронической инфекции в поликлиниках или оториноларингологических отделениях больницы. Лечение кожных опрелостей, микозов и других хронических заболеваний кожи. Лечение в специализированных лечебных учреждениях декомпенсированной хронической венозной недостаточности, слоновости.

Комплекс профилактических мероприятий для больных 2-й диспансерной группы включает: регулярные врачебные осмотры не реже 1 раза в 6 мес, ежегодное лабораторное обследование перед сезоном рецидива. Профилактическое сезонное введение бициллина-5 в/м по 1 500 000 ЕД за месяц до сезона с интервалом 4 нед на протяжении 4 мес. Или курсовое профилактическое лечение антибиотиками и химиопрепаратами пролонгированного действия; при наличии сопутствующих показаний — мероприятия, предусмотренные для больных 1-й диспансерной группы.

Диспансерное наблюдение за больными этой группы целесообразно на протяжении двух сезонов (лет) при отсутствии рецидивов, после чего показано снятие с учета.

Комплекс профилактических мероприятий для больных 3-й группы включает: врачебный осмотр через 1 и 4 мес, при необходимости через 6 мес, лабораторное об-

следование в начале и конце диспансерного наблюдения. Физиотерапевтическое лечение прогностически неблагоприятных остаточных явлений рожи. Курсовое профилактическое введение бициллина-5 в/м по 1 500 000 ЕД с интервалом 4 нед на протяжении 4 мес. Снятие с учета через 2—3 года при отсутствии рецидивов.

Профилактика

Специфической профилактики не существует. Следует особое внимание уделять гигиене ног и лечению микоза стоп.

Показанием для бициллинопрофилактики является часто рецидивирующая рожа. Бициллин-5 назначается в дозе 1 500 000 ЕД через каждые 3—4 нед в течение 3—6 мес на фоне десенсибилизирующей терапии.

Поступила 10.05.11

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

Атлас инфекционных болезней / Под ред. В. И. Лучшева и др. — М., 2009.

Избранные лекции по инфекционным болезням и эпидемиологии / Под ред. В. И. Лучшева, С. Н. Жарова. — Ростов н/Д., 2007.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.272.2.03:616.11.015.4

Б. К. Романов², Н. Г. Преферанская¹, В. Н. Чубарев^{1}*

СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

¹Кафедра фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова;

²Центр экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ "НЦЭСМП" Минздравсоцразвития России

**Чубарев Владимир Николаевич, канд. биол. наук, доц. каф.
119019, Москва, Никитский б-р, д. 13. E-mail: tchoubarov@mail.ru*

Лекарственные средства (ЛС), снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), играют важную роль в регуляции артериального давления (АД), сердечной деятельности и водно-электролитного баланса. Своевременное лечение этими препаратами позволяет затормозить процесс дезадаптивного ремоделирования и уменьшить риск повреждения органов-мишеней (сердца, мозга, сосудистой стенки, почек), развития таких осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда и, следовательно, предупредить риск внезапной смерти или отсрочить инвалидизацию. В многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях, посвященных применению ингибиторов РААС при артериальных гипертензиях, показано снижение общей смертности на 13%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 20%, сосудистых осложнений — на 32%, в том числе от инсульта на 30%. Снижение усредненных показателей систолического АД на 10—12 мм рт. ст. и диастолического АД на 5 мм рт. ст. сопровождается достоверно значимым уменьшением частоты случаев инсульта на 42% и ишемической болезни сердца (ИБС) на 17%.

Первым из установленных биологически активных соединений, которое активирует РААС, является одноцепочечная аспартиловая протеаза с молекулярной массой 40 кД, известная как **ренин**. Установлено, что увеличение активности ренина плазмы на 2 ед. приводит к повышению риска развития инфаркта миокарда на 25%.

Ренин — это протеолитический фермент, продуцируемый эпителиоидными клетками юкстагломерулярного аппарата почек (ЮГАП), расположенными вдоль конечной части афферентных (приносящих) артериол почечного

клубочка. Активная форма ренина накапливается в гранулах ЮГАП, далее транспортируется к апикальному полюсу гранул и по почечным лимфатическим сосудам поступает в кровоток. В крови ренин взаимодействует с неактивным белком α -глобулином, который называется **ангиотензиногеном**. Ангиотензиноген синтезируется в печени (его синтез стимулируется глюкокортикостероидами и эстрогенами), а затем поступает в плазму крови и лимфу.

В крови постоянно присутствует неактивный проренин, концентрация которого отражает интенсивность синтеза активного ренина под действием протеолитических стимуляторов. Ренин высвобождается в кровь в ответ на повышение активности β_1 -адренорецепторов на мембранах клеток ЮГАП, снижение давления в афферентных артериолах почечных клубочков, уменьшение содержания ионов натрия и хлора в клубочковом ультрафильтрате, а также при увеличении уровня преренных простагландинов и преренных гормонов. Секреция ренина и активация РААС происходит при снижении объема циркулирующей крови, почечного кровотока по механизму обратной отрицательной связи. Именно ренин, образовавшийся протеолитическим путем, разрывает в молекуле ангиотензиногена (гликопротеин) пептидную связь, сформированную двумя остатками лейцина. Вызванный при этом гидролиз в молекуле ангиотензиногена катализирует начальный этап и становится ключевым в модуляции РААС, при этом высвобождается биологически неактивный декапептид — **ангиотензин I** (АТ I). В эндотелиальных клетках и плазме крови действует другой фермент депептидил-карбоксипептидаза, который удаляет с С-конца АТ I две аминокислоты и превращает его в октапептид — **ангио-**

тензин II (АТ II), мощный сосудосуживающий (вазоконстрикторный) фактор. Фермент более широко известен под другим названием — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), или ангиотензинконвертирующий фермент. АПФ — это металлоорганический фермент, содержит в молекуле цинк и активируется ионами хлора. Его действие проявляется в среде, близкой к нейтральной. Он не отличается высокой специфичностью и наряду с превращениями ангиотензиновых пептидов катализирует расщепление брадикинина, нейрокина А, нейротенина, энкефалинов, субстанции Р, некоторых гормонов (люлиберина, АКГ, β -цепи инсулина). Конверсия АТ I в АТ II в тканях катализируется с участием сериновых протеаз — в основном химаз, катепсина G, тонина и др. Химазы хранятся в виде макромолекулярного комплекса в секреторных гранулах тучных, эндотелиальных и мезенхимальных клеток. В миокарде человека под действием химаз образуется более 90% АТ II, в стенке артерий — до 70% и в корковом слое почек — до 40%. В кровяном русле большая часть АТ II образуется под действием АПФ, локализованного на люминальной поверхности эндотелиальных клеток. Образовавшийся АТ II обнаружен практически во всех тканях (наибольшее его количество содержится в лимфе, плазме крови, легких, почках) и в отличие от своего предшественника обладает значительно более высокой биологической активностью. Под его влиянием возрастает тонус гладких мышц артерий, артериол, вен, повышается венозный возврат крови к сердцу и увеличивается систолический объем, что приводит к повышению АД. АТ II способен стимулировать секрецию надпочечников и повышать продукцию гормона альдостерона, так как он связывается с АТ₁-рецепторами, локализованными на поверхности клеток клубочковой зоны коры надпочечников. Альдостерон играет важную роль в ремоделировании сердца, пролиферации фибробластов, отложении коллагена и утолщении средней оболочки артерий. Кроме того, АТ II высвобождает катехоламины из мозгового слоя надпочечников и пресинаптических нервных окончаний, способствует структурным изменениям сердца и сосудов. Альдостерон вызывает дисфункцию барорецепторных механизмов регуляции АД и потенцирует прессорное действие катехоламинов (адреналина и норадреналина). Повышенная концентрация циркулирующего альдостерона нежелательна у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как увеличивает реабсорбцию натрия и воды, способствует повышению объема циркулирующей крови, внеклеточной жидкости, что приводит к росту АД.

Контроль за показателями РААС обеспечивает эффективность и безопасность лечения сердечно-сосудистых заболеваний, отвечает требованиям доказательной медицины и способствует профилактике осложнений. Группа лекарственных средств — регуляторов функции РААС воздействует на патологически измененные физиологические механизмы, усиливает компенсаторные реакции, направленные на стабилизацию АД, и нормализует звенья, участвующие в контроле поддержания нормального АД и работы сердечно-сосудистой системы. Улучшение гемодинамических параметров, снижение нейрогормонального баланса в сторону вазодилатации, антиремоделирование, усиление диуреза при лечении больных с артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью реализуются при назначении лекарств, влияющие на активность РААС.

Классификация групп лекарственных средств, регулирующих функции РААС

- I. Ингибиторы АПФ;
- II. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов АТ₁;
- III. Прямые ингибиторы ренина;

- IV. Бета-адреноблокаторы, угнетающие синтез ренина;
- V. Ингибиторы вазопептидаз;
- VI. Антагонисты альдостерона;
- VII. Комбинированные препараты.

- I. Ингибиторы АПФ (ИАПФ) классифицируют в зависимости от химического строения активных группировок, которые связывают цинксодержащий фермент АПФ:
 1. ЛС, содержащие сульфгидрильную группу (-SH):
 - 1.1. Производное метилпропилпролина — **Каптоприл*** (Капотен, Капофарм, Ацетен).
 - 1.2. Производное пролина — **Зофеноприл**** (Зокардис 7,5; Зокардис 30).
 2. ЛС, содержащие карбоксиалкильную группу (-COOR):
 - 2.1. Производные фенилпропилаланилпролина — **Эналаприл**** (Берлиприл, Вазопрен, Нормап्रेस, Ренитек, Эднит, Энап, Энам, Эналакор, Энафарм), **Эналаприлат*** (Энап Р).
 - 2.2. Производное фенилпропиллизилпролина — **Лизиноприл*** (Диротон, Лизигамма, Лизоприл, Синоприл, Ирумед).
 - 2.3. Производные изохинолинкарбоновой кислоты — **Моэксиприл**** (Моэкс 7,5, Моэкс 15), **Хинаприл**** (Аккупро, Квинафар).
 - 2.4. Производное пиридазинодиазепинкарбоновой кислоты — **Цилазаприл**** (Инхибейс).
 - 2.5. Производные индолкарбоновой кислоты — **Периндоприл**** (Коверекс, Перликор, Престариум), **Трандолаприл**** (Гоптен).
 - 2.6. Производное циклопентапирролкарбоновой кислоты — **Рамиприл**** (Амприлан, Тритаце, Хартил).
 - 2.7. Производное карбоксифенилпропиламина — **Спирраприл**** (Квадроприл).
 - 2.8. Производное бензазепинуксусной кислоты — **Беназеприл**** (Лотензин).
 3. ЛС, содержащие фосфинильную группу (-OPO₂-R):
 - 3.1. Производное фосфинилпролина — **Фозиноприл**** (Моноприл, Фозикард).
- Примечание. * — препараты прямого действия; ** — пролекарства.

После введения каптоприла в дозе 12,5 мг через 1—3 ч активность АПФ снижается на 40%. Гипотензивное действие проявляется через 15—60 мин после введения внутрь и продолжается 6—12 ч. Длительность гипотензивного эффекта зависит от дозы и достигает оптимальных значений в течение нескольких недель. В печени препарат подвергается биотрансформации с образованием дисульфидного димера каптоприла и других неактивных метаболитов, которые в течение 24 ч вместе с 40% неизмененного каптоприла выводятся через почки в количестве до 95%.

Пролекарства метаболизируются в печени с образованием активных метаболитов "прилатов", например эналаприл метаболизируется в эналаприлат, периндоприл — в периндоприлат, фозиноприл — в фозиноприлат. Активные метаболиты перечисленных препаратов оказывают более сильное и продолжительное фармакологическое действие, а латентный период увеличивается. Длительность действия этих препаратов зависит от степени связывания с АПФ. Они обладают большим сродством с АПФ (~90%), что увеличивает продолжительность их действия до 24 ч. Необходимо помнить, что латентный период действия таких препаратов увеличивается с 30 мин до 1—2 ч по сравнению с каптоприлом. После однократного приема 4—8 мг периндоприла снижение АД наступает через 4—6 ч. Антигипертензивный эффект зависит от дозы, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч и увеличивается с образованием активного метаболита через 3—4 ч. При применении препарата в дозе 8 мг ингибирующая активность

достигает 95%. Равновесная концентрация в крови достигается через 4 дня. При приеме эналаприла, рамиприла, периндоприла, фозиноприла сосудорасширяющее действие появляется через 1—2 ч после введения препарата внутрь, максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 3—6 ч и сохраняется 24 ч. Активные формы различных ингибиторов АПФ отличаются индексом липофильности, наиболее высокий отмечен у фозиноприлата, что позволяет ему легко проникать во все органы и ткани организма. Фозиноприл/фозиноприлат подавляет чрезмерную активность РААС не только в сосудистом русле, но и в тканях (сердце, легких, почках и головном мозге). Фозиноприл имеет двойной компенсаторный путь элиминации, он в одинаковой мере выводится с мочой, желчью и при снижении клубочковой фильтрации не изменяет общий клиренс и не накапливается в организме.

В порядке убывания липофильности ИАПФ располагаются следующим образом: фозиноприл → трандолаприл → хинаприл → рамиприл → периндоприл → цилазаприл → эналаприл → каптоприл. К гидрофильным препаратам, которые хорошо растворимы в воде и плохо растворимы в жирах, относят беназеприл, лизиноприл. Они плохо связываются с белками крови и полностью выводятся почками.

Считается, что ИАПФ более эффективны при артериальной гипертензии с повышенным уровнем ренина в крови, застойной сердечной недостаточности I—III степени, при комплексной терапии инфаркта миокарда. Под влиянием ИАПФ периферические (резистентные) сосуды расширяются, уменьшается пред- и постнагрузка на сердце, улучшается кровообращение в почках и малом круге и устраняются застойные явления на периферии большого круга кровообращения. Препараты этой группы восстанавливают эластичность сосудов, а при длительном применении уменьшают гипертрофию левого желудочка и увеличивают толерантность к физическим нагрузкам. Терапия этими препаратами замедляет прогрессирование поражения почек у больных с АГ, не страдающих сахарным диабетом. У пациентов с протеинурией снижается экскреция белка с мочой, поэтому ИАПФ показаны для лечения больных с хроническими заболеваниями почек с протеинурией. Гипотензивный эффект препаратов этой группы обусловлен не только снижением образования АТ II, но и предупреждением деградации брадикинина, продуцирующего из эндотелия релаксирующий фактор (NO) и вазодилатирующие простагландины (ПГ₁, ПГ₂).

Побочные эффекты характерны для всех препаратов данной группы. Наиболее часто наблюдают сухой непродуктивный кашель (в 20% случаев) вследствие накопления другого активного нанолепептида — брадикинина. Могут появиться кожные высыпания, нейропения. Возможны прилив крови к лицу, головная боль, головокружение, слабость, сухость во рту, нарушение настроения и сна. При применении некоторых ИАПФ (фозиноприл, рамиприл, хинаприл) наблюдается мышечно-суставная боль, боль в груди, спине, животе и мышечные судороги. Крайне редко при первичном приеме может развиваться ангионевротический отек (внезапное нарушение глотания и дыхания, одутловатость лица, губ, рук), требующий отмены препарата и применения комплекса неотложной терапии.

II. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов АТ₁ (БРАТ-1) препятствуют действию АТ II на ангиотензиновые рецепторы I-го типа. Эти ЛС создавались в качестве альтернативы ИАПФ. Их классифицируют по химической структуре и в зависимости от механизма связывания с ангиотензиновыми рецепторами.

Непептидные селективные БРАТ-1 (сартаны) делят на 3 группы:

1. Бифениловые производные тетразола (производные бифенилтетразола) — **Лозартан** (Брозаар, Козаар, Ло-

зап, Лориста, Презартан), **Валсартан** (Валсасин, Валсафорс, Валсакор, Диован), **Ирбесартан** (Апровель), **Кандесартан** (Атаканд).

2. Бифениловые нететразольные соединения (производные бифенилкарбоновой кислоты) — **Телмисартан** (Микардис, Прайтор), **Олмесартан медоксамил**** (Вотум, Кардосал).

3. Небифениловое нететразольное соединение (производное тенилимидазолакриловой кислоты) — **Эпросартан** (Навитен, Теветен).

БРАТ-1 препятствуют взаимодействию АТ II со специфическими АТ₁-рецепторами, локализованными в различных тканях — корковом веществе надпочечников, мозге, сердце, почках, печени, гладкой мускулатуре сосудов и др. Препараты этой группы классифицируют на конкурентные и неконкурентные, обратимо и необратимо связывающиеся с ангиотензиновыми рецепторами I-го типа. Так, лозартан и эпросартан являются конкурентными антагонистами АТ II, обратимо и селективно блокирующими эти рецепторы, т. е. они способны вытеснять АТ II из рецепторного комплекса. Валсартан, кандесартан, телмисартан и активный метаболит лозартана (ЕХР-3174, более эффективный в 10—40 раз), действуют необратимо и неконкурентно, в связи с этим их антигипертензивное действие более продолжительно (24 ч). Аффинитет олмесартана к АТ₁-рецепторам больше, чем у других препаратов (лозартана, его активного метаболита ЕХР-3174 и кандесартана). При сравнении олмесартана с лозартаном, кандесартаном, валсартаном и ирбесартаном было показано, что олмесартан в стартовой дозе более эффективно снижает АД, чем другие препараты.

БРАТ-1 уменьшают ОПСС, снижают активность симпатической нервной системы и подавляют высвобождение альдостерона. Сосудорасширяющий эффект носит аддитивный характер за счет торможения действия АТ II и норадреналина.

Ген сосудистого ангиотензинового рецептора I-го типа расположен на хромосоме 3q21—q25. Описано 16 его полиморфных состояний. Так, максимальную эффективность валсартана выявили у женщин фертильного возраста с генотипами DD (ген АПФ) и АС (ген АТР). Хронофармакологическое изучение суточного профиля валсартана, показало, что на фоне терапии этим препаратом увеличивается число "дипперов" за счет уменьшения количества "оувердипперов" и "нондипперов". Так, количество "дипперов" достоверно увеличилось и составило 70% против исходных 40% ($p < 0,05$). Количество "оувердипперов" уменьшилась с 24 до 19%, а "нондипперов" — с 28 до 11%.

Препараты не влияют на уровень брадикинина и вызывают меньше побочных эффектов, связанных с его накоплением (головокружение, головная боль, усталость, аллергические реакции и кашель в 1% случаев), по сравнению с ИАПФ. Существуют два основных противопоказания к назначению БРАТ-1 — беременность и индивидуальная непереносимость их компонентов.

III. Прямые ингибиторы ренина (ПИР). При лечении ингибиторами АПФ или антагонистами АТ II-рецепторов повышается активность ренина плазмы крови. Компенсаторное увеличение плазменной концентрации ренина, возникающее по механизму отрицательной обратной связи, приводит к эффекту "ускользания", так как активируется химазный ферментативный путь превращения. По мере повышения плазменной концентрации АТ II увеличивается вероятность повреждения органов-мишеней и возникает риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Вышесказанное привело к разработке препаратов новой группы. В середине 80-х годов прошлого века был получен первый ингибитор ренина **алискерен** (Расилез), который прямо ингибирует активность ренина в плазме крови человека и эффективен при приеме внутрь. Его

применение снижает не только образование АТ II, но и АТ I, что в дальнейшем исключает образование ангиотензиновых пептидов другими путями. Препарат подавляет отрицательную обратную связь, снижает активность ренина и уровень АТ II в крови на 50—80%. Максимальная концентрация алискерена в плазме крови отмечается через 1—3 ч при дозировке 150 или 300 мг 1 раз в сутки. При применении препарата наблюдается дозозависимое продолжительное снижение как систолического, так и диастолического АД, в том числе в ранние утренние часы. Положительные эффекты алискерена у больных с АГ продемонстрированы в различных исследованиях, и его применение одобрено в 54 странах мира. Установлена равноценная эффективность алискерена в дозе 300 мг и ИАПФ лизиноприла в дозе 10 мг у пожилых пациентов и в дозе 20—40 мг у пациентов с тяжелой АГ. Длительные исследования показали, что препарат превосходит по эффективности гидрохлортиазид и сопоставим с БРАТ-1 (лозартаном, ирбесартаном и валсартаном). У больных, выбранных методом рандомизации, через 12 нед после лечения алискереном отмечали значительное снижение плазменной активности ренина и концентрации альдостерона в моче по сравнению с плацебо. Алискерен выводится в неизменном виде, отсутствует эффект первой дозы и рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на вазодилатацию. После прекращения лечения эффект последствия сохраняется в течение 2 нед, в этот период не возникает синдром отмены и повышения активности ренина в плазме крови. При применении препарата не отмечено повышения частоты случаев развития сухого кашля, он хорошо переносится, однако наблюдаются побочные эффекты — диарея, кожная сыпь. Ангионевротический отек и изменение показателей крови (снижение уровня гемоглобина и повышение концентрации калия в плазме крови) возникают редко.

IV. Бета-адреноблокаторы (БАБ) — большая группа ЛС, блокирующих β -адренорецепторы (локализованные в сердце, ЮГАП, тромбоцитах) и различающихся по степени и селективности связывания с адренорецепторами. К ним относятся:

1. Неселективный блокатор β_1 - и β_2 -адренорецепторов (производное 3-амино-2-пропанола) — **Пропранолол** (Адреноблок, Анаприлин, Обзидан).
2. Кардиоселективные блокаторы β_1 -адренорецепторов:
 - 2.1. Производные 3-амино-2-пропанола — **Атенолол** (Атенолол-Акри, Бетакард, Принорм, Тенормин), **Бетаксол** (Бетак, Локрен), **Биспролол** (Арител, Бипрол, Бисогамма, Бисокард, Ниперген), **Метопролол** (Беталок, Беталок-Зок, Карвитол 50/100, Эгилек Ретард).
 - 2.2. Производное фторхроманметанола — **Небиволол** (Бинелол, Небилет).
3. Неселективные блокаторы α_1 - и $\beta_{1,2}$ -адренорецепторов — **Карведилол** (Акридилол, Дилатренд, Карвидил, Кориол).

БАБ влияют на образование ренина в ЮГАП и оказывают гипотензивное действие, уменьшают ЧСС, обладают антиадренергическими свойствами, угнетают СА- и АВ-проводимость и сократимость миокарда. При курсовом лечении проявляют выраженное антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. По избирательности действия на адренорецепторы БАБ классифицируют на неселективные (пропранолол, пиндолол, карведилол) и кардиоселективные (атенолол, метопролол, бетаксол, наиболее селективные биспролол, небиволол). Селективность наблюдается только при использовании терапевтических доз препаратов и пропадает при высоких дозах. Вазодилатирующей активностью обладает карведилол, обратимо блокирующий α_1 - и $\beta_{1,2}$ -адренорецепторы, не вызывая рефлекторную тахикардию. Небиволол способен снижать периферическое сопротив-

ление сосудов за счет модуляции высвобождения эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO). По эффективности антигипертензивного действия, переносимости и снижению АД доза 5 мг/сут небиволола эквивалентна 50 мг/сут атенолола и 80 мг/сут телмисартана. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм гена цитохрома CYP2D6 влияет на фармакокинетику БАБ. Это проявляется замедлением их биотрансформации, что в свою очередь может приводить к нежелательным реакциям. С полиморфизмом гена CYP2D6 связаны, например, коллапс и брадикардия.

При применении препаратов этой группы наблюдается слабость, желудочно-кишечные расстройства, депрессии, бессонница, в редких случаях — кожная сыпь и сексуальные дисфункции.

V. Ингибиторы вазопептидаз. **Омапатрилат** (Ванлев) ингибирует одновременно два фермента — нейтральные эндопептидазы (вазопептидазы) и АПФ. Вазопептидазы — клеточные цинксодержащие ферменты, участвующие в деструкции натрийуретических пептидов А, В и С, брадикинина и адреномедулина. При угнетении активности этих ферментов снижается образование вазоконстриктора АТ II и повышается содержание дилатирующих пептидов. В итоге создаются благоприятные условия для функционирования сердца. При применении препарата одновременно снижается систолическое и диастолическое давление. Препарат обладает кардиопротекторным действием, предупреждает гипертрофию левого желудочка. Из побочных эффектов наблюдается головная боль, кашель, диарея, кожные высыпания. В РФ препарат не зарегистрирован и не применяется.

VI. Антагонист альдостерона, калийсберегающий диуретик **Спиронолактон** (Альдактон, Верошпирон). Гормон альдостерон конкурирует с ним за связывание с альдостероновыми рецепторами в дистальных канальцах нефрона. В результате нарушается реабсорбция и увеличивается экскреция ионов натрия, хлора и воды. Одновременно уменьшается секреция с мочой калия и магния, и они задерживаются в организме. Мочегонное действие слабое или умеренное, эффект развивается медленно, начало действия — через 1—2 дня после приема, максимальный эффект через 2—3 дня. В качестве нейрогормонального модулятора в низких дозах он показан при хронической сердечной недостаточности, гипокалиемия после инфаркта миокарда. Препарат снижает частоту возникновения и тяжесть желудочковой аритмии у больных с сердечной недостаточностью. Добавление 25 мг/сут спиронолактона к ИАПФ приводит к выраженному уменьшению гипертрофии левого желудочка.

VII. Комбинированная антигипертензивная терапия (КАТ) целесообразна для достижения оптимального уровня АД и длительного целевого его поддержания. Преимущества КАТ очевидны, так как препараты обладают разнонаправленными механизмами действия на разные звенья патогенеза и синергичными свойствами и усиливают антигипертензивный эффект, препятствуют его исчезновению со временем. Это позволяет при длительном применении снизить дозы, устранить или ослабить побочные нежелательные проявления. При КАТ очень важен индивидуальный подбор доз и количество применяемых препаратов. Можно использовать каждый препарат отдельно, индивидуально подбирая дозы, необходимое время для приема, но можно применять уже фиксированные комбинации.

В последние годы на фармацевтическом рынке появился целый ряд фиксированных комбинаций препаратов этих групп, чаще всего применяют комбинации данных препаратов с диуретическими средствами или БКК.

В качестве примеров комбинированных препаратов (ИАПФ + диуретики) можно привести **Капозид** (Каптоприл 25—50 мг + Гидрохлортиазид 25 мг), **Энзикс**

Взаимодействие препаратов, снижающих активность РААС, с другими ЛС

ЛС, влияющие на РААС	Взаимодействующий препарат	Результат взаимодействия
Алискерен	Атенолол, аценокумарол, аторвастатин, амлодипин, ирбесартан, кетоконазол, гидрохлортиазид	Не выявлено клинически значимое взаимодействие, коррекция доз алискерена не требуется
	Циклоспорин А	Увеличение C_{max} /AUC алискерена в 2,5—5 раз, одновременный прием не рекомендуется
БРАТ-1	Непрямой антикоагулянт варфарин	Может возникнуть кровотечение
	Амиодарон, омепразол, кетоконазол, циметидин, флуконазол, фторхинолоны	Резкое снижение АД. Не следует назначать больным в связи с угнетением изоферментов цитохрома Р-450
Антиаритмический препарат пропafenон	Угроза жизни больных при желудочковых тахикардиях или тромбоэмболии легочной артерии	
	Инсулин, пероральные противодиабетические средства	Нарушение регуляции уровня глюкозы, маскируются симптомы гипогликемии, повышение частоты пульса и АД
	Верапамил, дилтиазем, амиодарон, фенитоин	Усиление кардиодепрессивного действия, брадикардия с тяжелыми гемодинамическими эффектами
Бета-блокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол, бисопролол и др.)	Кетоконазол, циметидин, эритромицин	Снижение пресистемного метаболизма, увеличение биодоступности БАБ
	Алкоголь, диуретики	Усиление гипотензивного эффекта
Валсартан	Варфарин	Удлинение протромбинового времени на 12%
	НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Ингибиторы АПФ	Алкоголь	Усиление гипотензивного эффекта
	Ацетилсалициловая кислота в малых дозах (Аспирин кардио, КардиАСК, Тромбо АСС)	Противоречивые сведения, уменьшение положительного влияния на 30-дневную смертность после инфаркта миокарда (достоверность умеренная)
	Иммунодепрессанты, цитостатики, ЛС, угнетающие функцию костного мозга	Повышают риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза со смертельным исходом
	Калийсберегающие диуретики	Риск развития гиперкалиемии (особенно у больных с почечной недостаточностью) вследствие уменьшения секреции альдостерона ингибиторами АПФ
	НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
	Производные сульфонилмочевины	Усиление гипогликемического действия производных сульфонилмочевины
	Тетрациклины	Уменьшают скорость и полноту всасывания ИАПФ из ЖКТ
	Циметидин, пробенецид	Снижают почечную экскрецию каптоприла, эналаприла, но не влияют на экскрецию фозиноприла
	Эстроген-гестагенные контрацептивы	Ослабление гипотензивного эффекта
	Ирбесартан	Диуретики
Диуретики	Препараты лития	Повышение концентрации лития в крови
	Преднизолон	Снижение эффекта тиазидных и петлевых диуретиков, усиление гипокалиемии
Карведилол	Рифампицин (индукторы цитохрома Р-450)	Снижение плазменной концентрации на 70%
	Флуоксетин, параксетин, пропafenон (ингибиторы цитохрома Р-450)	Повышение биодоступности карведилола
Лозартан	Гидрохлортиазид	Синергизм, усиление гипотензивного действия. Рациональная комбинация
	Алкоголь	Усиление гипотензивного эффекта
	Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие препараты	Гиперкалиемия. Наблюдение за концентрацией калия в сыворотке крови
	Эстрогены, индометацин, симпатомиметики	Ослабление гипотензивного эффекта
НПВС	β -Адреноблокаторы, диуретики, ИАПФ	Снижение гипотензивного эффекта
Пропранолол	Гипогликемические средства	Усиление и пролонгирование пропранололом гипогликемии, маскируются симптомы гипогликемии (повышение ЧСС, АД)
	Средства для ингаляционного наркоза	Увеличение риска развития кардиодепрессивного и гипотензивного эффекта
	НПВС	Уменьшение гипотензивного эффекта пропранолола
	Лидокаин	Уменьшение скорости элиминации лидокаина
	Препараты ИФН	Замедление метаболизма препаратов, повышение их концентрации и токсичности

(Эналаприл + Индапамид), **Рениприл ГТ** (Эналаприла малеат + Гидрохлортиазид), **Рамиприл Д**, **Хартил Д** (Рамиприл 2,5—5—25 мг + Гидрохлортиазид 12,5 мг), **Лизинотон Н** (Лизиноприл 10—20 мг + Гидрохлортиазид 12,5—25 мг), **Нолипрел** (Периндоприл 2 мг + Индапамид 0,625 мг), **Ко-перинева** (Периндоприл 2—4—8 мг + Индапамид 0,625—1,25—2,5 мг), **Фозикард Н** (Фозиноприл 20 мг + Гидрохлортиазид 12,5 мг) и др. Применение фиксированных популярных комбинаций **Энап НЛ** или **Энап Н** (Эналаприл 10 мг + Гидрохлортиазид 12,5—25 мг) 1 раз в сутки не предотвращает опасный утренний подъем АД в конце интервала дозирования и может способствовать развитию сложных форм желудочковых аритмий из-за низкой концентрации калия в плазме крови. Этих недостатков лишены комбинированные препараты **Нолипрел**, **Норипрел форте** (Периндоприл 2—4 мг + Индапамид 0,625—1,25 мг), отличающиеся хорошей переносимостью, высокой эффективностью и безопасностью.

К комбинированным препаратам (ИАПФ + БКК) относятся **Тарка** (Трандолоприл 2 мг + Верапамил 120 мг), **Экватор** (Лизиноприл 10 мг + Амлодипин 5 мг), **Экфорж** (Валсартан 160 мг + Амлодипин 5—10 мг).

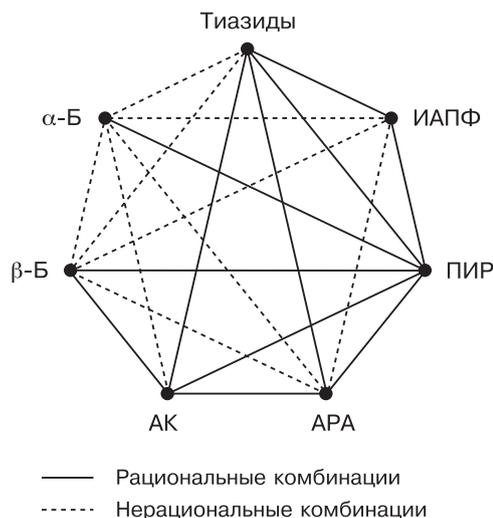
Комбинированные препараты (БРАТ-1 + диуретики) — **Гизаар**, **Ланзап-плюс** (Лозартан 50 мг + Гидрохлортиазид 12,5 мг), **Лориста Н** (Лозартан 50—100 мг + Гидрохлортиазид 12,5—25 мг), **Ко-Диован** (Валсартан 80—160 мг + Гидрохлортиазид 12,5—25 мг), **Ко-апровель** (Ирбесартан 150—300 мг + Гидрохлортиазид 12,5—25 мг), **Микардис-плюс** (Телмисартан 40—80 мг + Гидрохлортиазид 12,5 мг) и др.

Низкодозовый препарат **Лодоз** (Бисопролол 2,5—5—10 мг + Гидрохлортиазид 6,25 мг) содержит кардиоселективный β-блокатор и тиазидовый диуретик. Диуретик усиливает антигипертензивное действие β-блокаторов, вызывающих задержку жидкости, а β-блокатор подавляет активность симпатической нервной системы, активность которой увеличивается при уменьшении объема внеклеточной жидкости под действием мочегонных средств.

Комбинированная терапия низкими дозами препаратов, влияющих на РААС, повышает не только их эффективность, но и переносимость, снижая частоту побочных эффектов на 80%. Большинство больных с АГ I—II степени не испытывают дискомфорта при повышении АД и не мотивированы к лечению. Назначение высокодозированных ретардных препаратов с замедленным высвобождением компонентов создает удобства при приеме одной таблетки (но не нескольких), понижает стоимость курсового лечения и увеличивает приверженность больных лечению. На рисунке представлены рациональные и нерациональные комбинации групп препаратов, влияющих на РААС.

Взаимодействие препаратов, снижающих активность РААС, с другими препаратами

Одновременный прием ИАПФ с нестероидными противовоспалительными средствами (ИАПФ + НПВС)



Рациональные и нерациональные комбинации препаратов, влияющих на РААС.

α-Б — α-блокаторы; β-Б — β-блокаторы; АК — антагонисты кальция; АРА — блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа.

типа диклофенака, ацетилсалициловой кислоты может уменьшать гипотензивный эффект. Тетрациклины снижают скорость и полноту всасывания из ЖКТ, а калийсберегающие диуретики увеличивают риск развития гиперкалиемии. ЛС, угнетающие функцию костного мозга (иммунодепрессанты, цитостатики), повышают риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза со смертельным исходом, усиливают угнетающее действие алкоголя на ЦНС.

При рассмотрении взаимодействий БРАТ-1 с другими ЛС необходимо помнить, что метаболические превращения катализируются цитохромными ферментами Р-450, которые не являются селективными и участвуют в метаболизме многих лекарств. Так, лозартан и ирбесартан обладают высоким сродством к изоферментам СУР 1А2 и СУР 3А4, кандесартан — к СУР 2С9. Вторая группа БРАТ-1 — валсартан, телмисартан и эпросартан метаболизируются без участия цитохромных ферментов Р-450 и не взаимодействуют с изоферментами. При совместном применении препаратов, которые являются индукторами микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенобарбитал, дифенин, преднизолон) или ингибиторами (кетоконазол, циметидин, амиодарон, хлорамфеникол), может измениться действие препаратов первой группы БРАТ-1. Усиливается или уменьшается их метаболизм, повышается или снижается концентрация препарата в крови, изменяется фармакологический эффект препаратов. В таблице приведены результаты взаимодействия препаратов, снижающих активность РААС, с другими ЛС.