

3. Здравоохранение России: журнал / учредитель и издатель: ООО "ЕвроМедиа". - Ростов-на-Дону: Евро-Медиа, 2016-.2017, № 2. - 2017. - 547 с.

4. Куомо, Маргарет. Вся правда о раковых заболеваниях [Текст]: новый подход к лечению и профилактике онкологии: [объективный взгляд на современные методы лечения, разница между дорогими и дешевыми препаратами, честный разговор о профилактике] / Доктор Маргарет Куомо; [пер. с англ. В. В. Бубнова]. - Москва: Эксмо, 2013. - 334 с.

5. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019, Т. 17, № 2. - 2019. - 94 с.

УДК 615.224

**Меньшикова И.Л., Бахтин М.В., Изможерова Н.В.
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Menshikova I.L., Bakhtin M.V., Izmozherova N.V.
MECHANISMS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS
SIDE EFFECTS DEVELOPMENT**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: m.irina.l@mail.com

Аннотация. В статье изложены результаты обзора литературы, посвященной ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента. В работе был сделан упор на поиск молекулярных механизмов, лежащих в основе ключевых побочных эффектов действия, возникающих при применении препаратов и служащих причиной для их отмены.

Annotation. The article presents the results of the review of literature devoted to angiotensin-converting enzyme inhibitors. The study aimed at searching for molecular mechanisms underlying the key side effects of drugs use and becoming the reason for the drug withdrawal.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, побочные эффекты, сухой кашель, ангионевротический отек, гиперкалиемия.

Key words: ACE inhibitors, side effects, dry cough, angioedema, hyperkalemia.

Введение

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [18,19] являются препаратами выбора для улучшения прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесенным инфарктом миокарда, артериальной гипертензией [2]. Улучшение прогноза объясняется разнонаправленным действием иАПФ на две крупные антагонистические системы организма. Блокируя АПФ, ингибиторы обеспечивают торможение органодеструктивной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и потенцирование органопротективной калликреин-кининовой системы (ККС) [13].

Кроме положительных терапевтических эффектов, такое влияние может приводить к развитию нежелательных реакций, таких как сухой кашель, бронхоспазм, ангионевротический отек, гиперкалиемия, зачастую требующих отмены препарата [1], что ухудшает прогноз пациентов. Поэтому, на данный момент становится актуальным поиск путей предупреждения развития и снижения проявления побочных эффектов иАПФ. Для этого необходимо понимание механизмов их развития.

Цель исследования – проанализировать механизмы действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, лежащие в основе развития основных побочных эффектов.

Результаты исследования и их обсуждение

Показано, что механизмы развития сухого кашля, бронхоспазма и ангионевротического отека на фоне приема иАПФ связаны с потенцированием действия брадикинина [4]. В то же время, данные побочные эффекты возникают не у всех больных, поэтому можно предположить, что их появление зависит от индивидуальных особенностей пациента.

К группам риска по развитию осложнений применения иАПФ относят представителей негроидной и монголоидной расы, а также лиц женского пола [1]. Точные причины расовых и половых различий в возникновении побочных эффектов не установлены.

Предрасположены к развитию нежелательных реакций пациенты, являющиеся носителями дефектных генов ферментов деградации брадикинина: кининазы-1, аминопептидазы Р, карбоксипептидазы N и дефектных генов ингибитора С1-эстеразы, осуществляющей гидролиз калликреина [4,14]. Снижение уровня ингибитора С1-эстеразы также может происходить на фоне развития злокачественного заболевания [5]. В перечисленных ситуациях, дополнительное применение иАПФ, а значит снижение деградации брадикинина, может привести к его чрезмерному накоплению. Это усиливает механизмы, лежащие в основе развития побочных эффектов.

Брадикинин активирует брадикининовые рецепторы 2 типа (B2-R), локализованные на гладкомышечных клетках (ГМК) и нервных окончаниях бронхов, что приводит к стимуляции Gq-белка и последующей активации фосфолипазы С (ФЛ С). ФЛ С катализирует гидролиз фосфолипидов мембраны до диацилглицерола и инозитолтрифосфата (ИТФ). ИТФ взаимодействует с

ИТФ-рецептором (IP₃-R) мембраны эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Данное взаимодействие вызывает активацию связанных с IP₃-R Ca²⁺-каналов ЭПР, что приводит к увеличению концентрации ионов Ca²⁺ в клетке [12]. Приток Ca²⁺ раздражает кашлевые рецепторы немиелинизированных бронхиальных С-волокон блуждающего нерва [15]. Импульс по ним передается в кашлевой центр продолговатого мозга, откуда по эфферентным волокнам поступает сигнал дыхательной мускулатуре, и появляется кашель.

Кроме того, происходит связывание ионов Ca²⁺ с кальмодулином, в результате чего открываются сайты актиновых нитей для головок миозина и происходит их скольжение относительно друг друга – сокращение ГМК бронхов [3]. Таким образом, возникает бронхоспазм.

Усилить бронхоспазм и сухой кашель способны образующиеся при активации брадикининовых рецепторов метаболиты арахидоновой кислоты. Данный механизм имеет значение, потому что при блокаде циклооксигеназы и тромбоксансинтазы снижается выраженность этих побочных эффектов [9].

Патология дыхательной системы может усугублять кашель [15], т. к. альтеративно-воспалительные реакции индуцируют экспрессию брадикининовых рецепторов 1 типа (B1-R) [20].

Сухой непродуктивный кашель встречается у пациентов, применяющих иАПФ, с частотой от 0,7 до 44% [1]. При отмене препарата данный побочный эффект исчезает в среднем в течение от 4 дней до 4 недель [16]. Кашель почти всегда рецидивирует при повторном назначении того же самого препарата или любого другого иАПФ [1].

Патогенез неаллергического ангионевротического отека, вызванный приемом иАПФ, напрямую связан с основным терапевтическим эффектом. Брадикинин и метаболиты арахидоновой кислоты помимо расслабления ГМК сосудов, увеличивают их проницаемость в микроциркуляторном русле [11]. У пациентов, имеющих генетические или приобретенные дефекты, перечисленные ранее, проницаемость сосудистой стенки более выражена, что приводит к значительной трансудации жидкости в подкожно-жировую клетчатку и собственные пластинки слизистых оболочек и проявляется как отек.

Ангионевротический отек при приеме иАПФ встречается с частотой 0,1-0,3% и является жизнеугрожающим осложнением [1]. Обычно он возникает в течение 1-й недели после начала терапии иАПФ, однако может развиваться и через 1 час, и через 1 месяц, и через 10 лет [7]. Проявляется опуханием языка, губ и других частей лица, а также отеком слизистых оболочек рта, глотки, носа, не сопровождается зудом или сыпью [14].

Факторами риска для развития ангионевротического отека для пациентов, принимающих иАПФ, являются операции на голове и шее, трансплантация органов, острая наружная травма [17]. Пациенты, имеющие кашель как побочный эффект приема иАПФ, находятся в группе риска по развитию ангионевротического отека [11].

Другим важным побочным эффектом иАПФ является гиперкалиемия (больше 5,0 ммоль/л) [10].

Повышение уровня K^+ обуславливается угнетением РААС, а именно снижением продукции альдостерона. Альдостерон, активируя минералкортикоидный рецептор эпителия дистальных канальцев нефрона, вызывает синтез Na^+/K^+ насоса, который обеспечивает реабсорбцию Na^+ и экскрецию K^+ . Поэтому торможение его синтеза приводит к накоплению ионов K^+ в крови [5].

При отсутствии факторов риска, вероятность развития гиперкалиемии на фоне приема иАПФ равна 1,3% [10]. В среднем же уровень K^+ поднимается на 0,2 ммоль/л и это не имеет клинического значения [8].

Факторами риска для развития выраженной гиперкалиемии выступают существующие нарушения выведения K^+ [10] или одновременное с иАПФ применение других препаратов, повышающих уровень K^+ в крови [8]. К таким средствам относят β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды, антагонисты кальция, H-холиноблокаторы, антагонисты ангиотензиновых рецепторов I типа, нестероидные противовоспалительные средства, антагонисты альдостерона, гепарин, кетоконазол, триметоприм, пентамидин и калийсодержащие препараты [8].

Выводы:

1. Побочные эффекты применения связаны с избыточным влиянием иАПФ на калликреин-кининовую систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему;

2. Избыточное накопление брадикинина и метаболитов арахидоновой кислоты приводит к развитию сухого кашля и ангионевротического отёка;

3. Гиперкалиемия обусловлена снижением синтеза альдостерона и, соответственно, Na^+/K^+ насоса.

Список литературы:

1. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.А. Орлов, С.Р. Гиляревский, Д.М. Урусбиева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Vol. 3. – № 53. – p. 79-90.

2. Ингибиторы АПФ в клинической практике / В.В. Желнов, И.С. Комарова, Н.В. Петровская // РМЖ. – 2007. - №15. – с.1135

3. Марри Р., Греннер Д. Биохимия человека. В 2-х томах // Пер. с англ.: - М.: Мир. – 1993. . – Т. 2 – с. 415.

4. ACE Inhibitor–Induced Angioedema / M. Baram, A. Kommuri, S.A. Sellers [et al.] // ALLERGY CLIN IMMUNOL: IN PRACTICE. – 2013. – Vol. 1. – №5. – p. 442-445

5. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients // Medicine (Baltimore). – 1992. – Vol. 71. – p. 206–215.

6. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation / A. Fiebelera, D.N. Mullera, E. Shagdarsurenb [et al.] // *Nephrology and Hypertension*. – 2007. – Vol. 16. – p.134-142.

7. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors / A. Agostoni, M. Cicardi, M. Cugno [et al.] // *Immunopharmacology*. – 1999. – Vol. 44. – p. 21-25.

8. B.F. Palmer Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System // *The new england journal of medicine*. – 2004. – Vol. 351. – p. 585-592.

9. Bradykinin and capsaicin induced airways obstruction in the guinea pig are platelet dependent / S.D. Keir, D. Spina, C.P. Page // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – Vol. 33.

10. Drug-Induced Hyperkalemia / C.B. Salem, A. Badreddine, N. Fathallah [et al.] // *Springer International Publishing Switzerland*. – 2014.

11. Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angioedema: a review of the pathophysiology and risk factors. – *Clin Exp Allergy*. – 2010. – Vol. 40. – № 1. – p. 50-61.

12. International Union of Pharmacology. XLV. Classification of the Kinin Receptor Family: from Molecular Mechanisms to Pathophysiological Consequences / L. M. F. Leeb-Lundberg, F. Marceau, W. Müller-Esterl // *Pharmacological Reviews*. – 2005. – Vol. 57. – №1. – p. 27-77.

13. Jin Bo Su Different cross-talk sites between the renin–angiotensin and the kallikrein–kinin systems // *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System*. – 2014. – Vol. 15. – № 4. – p. 319-328.

14. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensinconverting enzyme inhibitor-related angioedema / L. Beltramia, A. Zanichellib, L. Zingalea [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29. – p. 2273-2277

15. Pharmacology of Bradykinin-Evoked Coughing in Guinea Pigs / M.M. Hewitt, G. Adams, S. B. Mazzone [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2016. – Vol. 357. – N 3. – p. 620-628.

16. Resolution of ACE inhibitor cough: Changes in subjective cough and responses to inhaled capsaicin, intradermal bradykinin and substance-P / W.W. Yeo, I.G. Chadwick, M. Kraskiewicz [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 1995. –Vol. 40. – p.423-433.

17. Sica D.A., Deedwania P.C. Angioedema in Heart Failure: Occurrence With ACE Inhibitors and Safety of Angiotensin Receptor Blocker Therapy // *Pharmacotherapy in Congestive Heart Failure*. – 2002. – p. 334-345

18. 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 Jun 4. – Vol. 316. – № 23. – p. 1429–1435.

19. 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. – Vol. 342. – p.145-153

20. Upregulation of bradykinin B1-receptor expression after myocardial infarction / C. Tschope, S. Heringer-Walther, F. Spillmann [et al.] // Br J Pharmacol. – 2000. – Vol. 129. – № 8. – p.1537– 1548.

УДК 615.4

**Молодцова Е.А., Мартыненко А.А., Сафьяник Е.А., Изможерова Н.В.
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Molodtsova E.A., Martynenko A.A.Safianik E.A., Izmozherova N.V
DOSAGE FORMS FOR CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE**

Department of internal diseases
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: katymolodcova@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрена проблема отсутствия специальных детских лекарственных форм, вопреки интенсивному развитию современной педиатрии. Это связано с недостаточным количеством проведения клинических испытаний. Для оценки влияния лекарственного препарата и его формы на организм ребенка, необходимо учитывать его возраст. Для каждого периода детского возраста свойственны определенные особенности фармакокинетики.

Annotation. The article deals with the problem of the lack of special children's dosage forms, despite the intensive development in modern pediatrics. This is due to the insufficient number of clinical trials conducted compared to adults. To assess the effect of the drug and its form on the child's body, it is necessary to take into account the age of the child. For each period of childhood, certain features of pharmacokinetics are characteristic.

Ключевые слова: лекарственные средства, периоды детского возраста, детские лекарственные формы.

Key words: drugs, periods of childhood, children's dosage forms.

Введение

В настоящее время в педиатрии достигнут значительный прогресс в создании лекарственных препаратов. Сложность получения информированного согласия и организации проведения клинических исследований, приводит к возникновению пробелов в информации о качестве и безопасности лекарственных препаратов.