

# О РОЛИ ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ В СНИЖЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА КАПТОПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.П. Тихонов, О.В. Илюхин, А.Т. Яковлев, М.Е. Стаценко, Д.А. Киракозов, А.С. Попова

Кафедра терапии (зав. — проф. В.П. Тихонов) факультета усовершенствования врачей Волгоградской медицинской академии

Известно, что каптоприл, содержащий свободную сульфгидрильную группу, обладает свойством связываться с альбуминами сыворотки крови. Образовавшийся комплекс является короткоживущим, но вместе с тем способен индуцировать специфические антитела (Ат) [4, 7, 10—12, 14, 15]. Ранее высказывались предположения о том, что иммунная система может снижать терапевтическую активность некоторых лекарственных препаратов, в частности дигоксина и морфина. Описано применение специфических иммуноглобулинов к дигоксину для устранения вызванной им интоксикации [5, 6].

При лечении каптоприлом возможно развитие различных изменений в составе крови: лейкопения, нейтропения, снижение активности полиморфноядерных лейкоцитов. Имеются данные, что у больных, применявших данный препарат, могут образовываться аутоанти-

тела, в том числе антинуклеарный фактор. Описаны случаи появления мембранозного гломерулонефрита, геморрагической сыпи, ангионевротического отека, волчаночноподобного синдрома, пузырчатки [1, 3, 13].

Целью нашей работы было выявление особенностей иммунного воздействия каптоприла, в частности определение взаимосвязи уровня Ат к препарату и его терапевтической активности, а также побочных реакций и осложнений во время терапии больных артериальной гипертонией.

Были обследованы 112 больных, 67 из которых получали каптоприл в дозе от 37,5 до 100 мг/сут в течение одного месяца—2 лет. 45 человек никогда не применяли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Среди пациентов с гипертонической болезнью и ИБС у 63 больных был постинфарктный кардиосклероз. Срок наблюдения — 16—18 недель (см табл.).

**Гемодинамические и лабораторные показатели у больных артериальной гипертонией, принимавших каптоприл**

Показатели	Группы больных			
	1-я		2-я	
	до обследования	к окончанию обследования	до обследования	к окончанию обследования
Средняя доза каптоприла, мг/сут	50,0±1,2	64,0±2,1	50,0±2,3	75,0±3,1
Среднее АД, мм Нг	107,5±1,3	103,0±0,9	136,0±5,5	159,0±4,6
УПСС, кПа · с/л	380,7±6,8	310,6±44,1	505,7±21,9	548,3±20,9
СИ, л/м <sup>2</sup>	2,52±0,1	2,7±0,1	2,3±0,1	1,84±0,04
УИ, мл/м <sup>2</sup>	50,0±0,04	47,0±0,04	32,0±1,5	25,0±0,6
КДД ЛЖ, мм Нг	10,25±0,2	10,6±0,2	12,8±0,4	13,0±0,3
КДР ЛЖ, мм	51,0±0,5	51,0±0,5	53,0±1,0	54,0±0,9
КСР ЛЖ, мм	55,5±0,3	35,5±0,3	35,8±0,7	37,3±0,6
ФВ, %	57,0±0,6	58,5±0,7	60,0±0,7	58,5±1,0
ЛП, мм	41,4±0,4	40,1±0,5	36,0±0,7	36,0±0,7
БХЭ, %	44	25	43	57
КЭ, %	37,5	12,5	43	57

*Примечание.* УПСС — удельное периферическое сосудистое сопротивление, СИ — сердечный индекс, УИ — ударный индекс, КДД ЛЖ — конечное диастолическое давление в левом желудочке, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ЛП — размер левого предсердия, БХЭ — бутирилхолинэстераза, КЭ — карбоновые эстеразы (указана встречаемость в группе).



Схема развития возможных осложнений при длительном применении каптоприла.

Ат в сыворотке крови определяли путем твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА). В качестве диагностикума использовали конъюгат каптоприла с бычьим сывороточным альбумином, полученный по методу Я. Турновой [8]. Для ТИФА применяли планшеты фирмы "Dunattech". Поливалентный иммунопероксидазный конъюгат готовили по Mathiesen et al. [9]. Исследуемые сыворотки крови титровали двукратно, начиная с разведения 1:2. В качестве субстрата использовали 5-аминосалициловую кислоту. Результаты учитывали визуально.

Диагностический контроль показателей центральной гемодинамики осуществляли методом тетраполярной грудной реографии по Кубичеку в модификации Ю.Т. Пушкаря, полостных размеров сердца — эхокардиографией в М-режиме; расчет производили по формуле Тейкхольца. Функцию почек оценивали по результатам определения изоферментов — бутирилхолинэстеразы и карбоновых эстераз, отражающих ишемию проксимальных канальцев.

Как мы указывали ранее, Ат к каптоприлу начинают определяться путем ТИФА на 9—11-е сутки лечения, наиболее реальный срок выявления — через 3—4 недели [4, 7]. У всех больных, принимавших препарат, были обнаружены специфические иммуноглобулины в титрах 1:8 — 1:128; их уровень не зависел от длительности приема или дозы. В контрольной группе только в 6 пробах результаты ТИФА были положительными и титры не превышали значения 1:4. Кроме того, все результаты с отдельными компонентами конъюгата были отрицательными.

Больные по уровню Ат к каптоприлу в сыворотке крови были разделены на две группы. В 1-ю вошли пациенты (47 чел.) с титрами 1:32 и менее, во 2-ю (20) — с титрами 1:64 и более (см. табл.). Как видно по данным таблицы, во 2-й группе показатели АД, УПСС, КДД ЛЖ были достоверно выше ( $P < 0,05$ ). Увеличение дозы каптоприла к нормализации гемодинамики не привело. Существенных изменений в полостных размерах сердца и систолической функции ЛЖ за время

наблюдения не отмечалось, но прослежена тенденция к снижению ФВ во 2-й группе. При расчете ударного объема и ФВ локальные нарушения сократимости миокарда не учитывались, поэтому эти показатели могли оказаться завышенными. Функция почек также ухудшилась в группе с максимальным уровнем специфических иммуноглобулинов. Кашель как наиболее частое осложнение при лечении ингибиторами АПФ наблюдался у 7 (37%) больных 2-й группы и у одного (2%) — в 1-й группе. За период наблюдения у 3 больных с высокими титрами антител возникли повторные инфаркты миокарда, а у одного — транзиторное нарушение мозгового кровообращения. К окончанию исследования у 16 пациентов 2-й группы каптоприл был заменен из-за его неэффективности или при появлении кашля на эналаприл (у 14) и рамиприл (у 2) в дозах 10 и 5 мг/сут соответственно. Во всех случаях (длительность наблюдения — 4—8 нед) был получен позитивный клинический эффект, при этом среднее АД снизилось более чем на 10 мм Нг, улучшились показатели функции почек. У 2 пациентов мы изменили схему назначений, отказавшись от ингибиторов АПФ и продолжив лечение арифеном в дозе 2,5 мг/сут.

Известно, что у трети больных, получающих гипотензивную терапию, развивается эффект “ускользания” действия — это относится и к ингибиторам АПФ. Мы предлагаем схему развития толерантности к терапии каптоприлом и возможных осложнений при длительном его применении (см. схему).

Таким образом, каптоприл способен индуцировать антитела, которые, возможно, являются одним из факторов снижения его терапевтической активности, и чем выше их уровень, тем вероятнее развитие “ускользания” гипотензивного действия, а также появление побочных эффектов.

1. Абатурова О.В., Кремнева Л.В., Шалаев С.В. II Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. — Тез. докл. — М., 1995. — С. 85.

2. Арабидзе Г.Г.//Кардиология. — 1996. — № 4. — С. 9.

3. Вильчинская М.Ю., Насонов Е.Л., Жарова Е.А. и др.//Клин. мед. — 1990. — № 8. — С. 56—57.

4. Илюхин О.В., Яковлев А.Т., Дунаев Г.С. и др.//Вестн. Волгоград. мед. акад. — 1996. — № 2. — С. 97—98.

5. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю., Башарова Л.А. и др.//Кардиология. — 1983. — № 5. — С. 12—15.

6. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Антитела к физиологически активным соединениям. — М., 1981.

7. Тихонов В.П., Илюхин О.В., Яковлев А.Т. и др. Диагностика, консервативное и хирургическое лечение атеросклероза, коронарной болезни сердца, артериальных гипертензий. — Тез. докл. — Саратов, 1997.

8. Турнова Я. Аффинная хроматография — М., 1980.

9. Яковлев А.Т., Зыкин Л.Ф., Рыбкин В.С. Иммуноферментный анализ в микробиологии. — Саратов, 1990.

10. Coleman J.W., Yeung J.H., Roberts D.H. et al.//Br. J. Clin. Pharmacol. — 1986. — Vol. 22. — P. 161—165.

11. Coleman J.W., Yeung J.H., Tingle M.D. et al.//J. Immunol. Methods. — 1986. — Vol. 88. — P. 37—44.

12. Keire D.A., Mariappan S.V., Peng J. et al.//Biochem. Pharmacol. — 1993. — Vol. 46. — P. 1059—1069.

13. Kuechle M.K., Hutton K.P., Muller S.A.//Mayo. Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69. — P. 1166—1171.

14. Yeung J.H., Coleman J.W., Park B.K.//Biochem. Pharmacol. — 1985. — Vol. 34. — P. 4005—4012.

15. Yeung J.H.//Biochem. Pharmacol. — 1990. — Vol. 40. — P. 1235—1240.

Поступила 13.01.98.

#### ABOUT THE ROLE OF ANTIBODIES FORMATION IN THE DECREASE OF THERAPEUTIC EFFECT OF CAPTOPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.P. Tikhonov, O.V. Ilyukhin, A.T. Yakovlev, M.E. Statsenko, D.A. Kirakozov, A.S. Popova

#### S u m m a r y

Captopril being hapten is connected with blood serum albumin and is capable to induce antibodies elaboration. Captopril conjugate with bull serum albumin can be used as a specific diagnosticum for the hardphase immunoferrmental analysis. Specific immunoglobulins are one of the factors of the “escaping” effect development of the captopril hypotensive action.