

Использование эналаприла при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий

Н.В. Стуров

Российский Университет Дружбы Народов
им. П.Лумумбы, Москва

В статье приводится обзор исследований, показавших эффективность эналаприла во вторичной профилактике инфаркта миокарда, а также в первичной и вторичной профилактике фибрилляции предсердий. В статье подчеркивается, что эналаприл относится к «эталонным» ингибиторам АПФ с убедительной доказательной базой и большим опытом широкого использования в кардиологической практике.

Ключевые слова: эналаприл, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, профилактика.

Enalapril in coronary heart disease and atrial fibrillation

N.V.Sturov

People's Friendship University of Russia,
Moscow

The article presents the review of clinical trials, which showed the efficacy of enalapril in secondary prevention of myocardial infarction, as well as primary and secondary prevention of atrial fibrillation. The article emphasized that enalapril may be considered as a "reference" ACE inhibitor with a convincing evidence base and extensive experience of widely use in cardiology.

Keywords: myocardial infarction, atrial fibrillation, prevention, enalapril.

Введение

Как известно, эналаприл относится к наиболее хорошо изученным ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Препарат продемонстрировал высокую эффективность при многих сердечно-сосудистых заболеваниях как в клинических исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики. Помимо непосредственно антигипертензивного действия, позволяющего назначать препарат при артериальной гипертензии (АГ), способности положительно влиять на работу сердца и прогноз пациентов при сердечной недостаточности (ХСН), улучшать функ-

цию почек при нефропатиях, эналаприл обладает рядом эффектов, которые дают возможность использовать его у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Использование эналаприла при перенесенном инфаркте миокарда

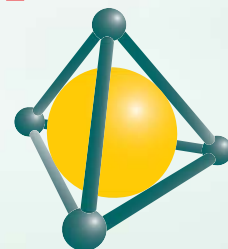
Постоянный прием ИАПФ после инфаркта миокарда в течение неопределенно долгого времени позволяет не только предупредить развитие ХСН, но и благоприятно сказывается на прогнозе в целом. Использование этих препаратов особенно показано при уже имеющихся нарушениях сократимости левого желудочка.

Из работ, в которых подтверждена эффективность эналаприла во вторичной профилактике инфаркта миокарда, обращают на себя особое внимание результаты исследования SOLVD-Prevention [1]. В исследование были включены пациенты с фракцией выброса левого желудочка 35% и менее, но не имевших в анамнезе и на момент включения симптомов ХСН (группа плацебо $n=2117$, группа эналаприла $n=2111$). У большинства пациентов в анамнезе имелся перенесенный инфаркт миокарда (80%), около трети больных испытывали приступы стенокардии на момент включения в исследование (34%), значительная часть имела АГ (37%). В течение первых 5 лет наблюдения было установлено, что в группе эналаприла в сравнении с плацебо достоверно реже наблюдаются неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Так, уровень госпитализаций по поводу развития ХСН был ниже на 32%, так же был ниже уровень госпитализаций по любым причинам. На данном сроке отличия в частоте смертности между группами эналаприла и плацебо установлено не было, однако названные изменения были выявлены через 12 лет от начала исследования. Было показано, что в группе плацебо умерли 56,4% включенных в исследование пациентов, а в группе эналаприла – 50,9% ($p=0,001$). Ожидаемая продолжительность жизни оказалась больше у пациентов из группы эналаприла [2, 3].

В ранние сроки инфаркта миокарда (в течение первых 24 ч от начала развития клинической симптоматики) ИАПФ показаны, главным образом, больным высокого риска (в первую очередь с обширным передним инфарктом); преимущества назначения ИАПФ всем пациентам вне зависимости от степени риска в крупных исследованиях (например, CONSENSUS II) выявлены не были [4]. На практике некоторые авторы рекомендуют назначать ИАПФ всем пациентам с острым инфарктом миокарда и стабильной гемодинамикой, а затем продолжать лечение препаратом в случае подтверждения инфаркта передней стенки левого желудочка или развития систолической дисфункции [5].

Еще в исследовании PRACTICAL было показано, что назначение эналаприла в течение первых 24 ч от начала развития клиники инфаркта миокарда с признаками нарушения сократимости, фракция выброса увеличивается на 45–47% ($p=0,005$). Дилатация полости левого желудочка у пациентов группы эналаприла определялась в меньшей степени (увеличение конечного диастолического объема в среднем на 4 мл против 14 мл у пациентов группы плацебо) [6]. Назначение эналаприла в первые 24 часа при крупноочаговом инфаркте миокарда способствовало сокращению зоны инфаркта и препятствовало дилатации полости левого желудочка [7].

таблетки 5/10/20 мг № 30
Берлиприл®
эналаприла малеат



При назначении ИАПФ при остром инфаркте миокарда следует убедиться в отсутствии противопоказаний, к которым относятся: систолическое АД менее 100 мм рт. ст., гиповолемия, выраженная почечная недостаточность, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, непереносимость ИАПФ [8]. Эналаприл в таблетированной форме рекомендуется назначать в начальной дозе 2,5 мг, с дальнейшим постепенным повышением до 10 мг 2 раза в сутки [9]. Эналаприл сначала можно вводить внутривенно в виде эналаприлата, с последующим переходом на пероральный прием.

Использование эналаприла для профилактики развития ФП de novo

Развитие ФП при ХСН считается независимым предиктором неблагоприятного исхода. Один лишь риск госпитализаций при появлении ФП увеличивается у таких пациентов на 76% [10]. Основную опасность представляет риск тромбоэмболий. Как известно, ИАПФ препятствуют ремоделированию миокарда, тормозят развитие фиброза, что в итоге тормозит развитие ишемии. Хроническую ишемию и фиброз можно считать одними из основных причин развития наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, в том числе фатальных. Способность ИАПФ препятствовать формированию ФП была показано на примере эналаприла при ретроспективном анализе результатов исследования SOLVD [11].

В данный ретроспективный анализ были включено 374 пациента с ХСН (186 – группа эналаприла, 188 – группа плацебо) из исследования SOLVD, основным критерием включения было отсутствие ФП в анамнезе и наличие постоянного синусового ритма. Средняя продолжительность наблюдения составила 2,9 года. Группы пациентов статистически не отличались по возрастно-половой структуре (средний возраст около 57 лет) и сердечно-сосудистому анамнезу. Так, в группе эналаприла инфаркт миокарда в анамнезе имели 93,6% пациентов, в группе плацебо – 86,7%. Все пациенты получали практически одинаковую базисную терапию (табл. 1).

Оказалось, что применение эналаприла ведет к достоверному снижению риска развития ФП (табл. 2 [11, 12]). В группе эналаприла ФП развилась к концу наблюдения у 5,4% пациентов против 23,9% больных группы контроля. Был сделан вывод, что эналаприл достоверно и существенно уменьшает риск развития ФП у пациентов с ХСН.

Использование эналаприла для профилактики рецидива ФП

В целом, ФП является наиболее распространенным видом нарушения ритма сердца, усугубляя прогноз больных, в особенности риска тромбоэмболического инсульта. Поэтому восстановление и поддержание синусового ритма у тех пациентов, которым показан этот способ лечения ФП, является важной задачей. Эффективность эналаприла в профилактике повторных приступов ФП показана в исследовании с участием пациентов, которым была проведена электрическая кардиоверсия, после которой частота рецидивов ФП, несмотря на эффективность самой процедуры, остается высокой. Частично это можно объяснить проаритмогенным действием некоторых антиаритмических средств, однако большой вклад вносят структурные изменения ткани миокарда предсердий, повышение концентрации рецепторов к ангиотензину II, что способствует процессам фиброза [13].



**Стабильность –
признак
мастерства!**

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Таблица 1. Базисная фармакотерапия пациентов в исследовании SOLVD

Препараты	Группа пациентов, получавших плацебо, %	Группа пациентов, получавших эналаприл, %
Антиаритмические средства	4,8	4,8
Бета-адреноблокаторы	21,3	20,4
Диуретики	46,8	44,1
Дигоксин	37,2	30,7
Блокаторы кальциевых каналов	44,4	40,7
Антиагреганты	37,2	41,9

Таблица 2. Частота случаев развития ФП *de novo*

Оцениваемый параметр	Группа пациентов, получавших эналаприл	Группа пациентов, получавших плацебо
Всего случаев развития ФП <i>de novo</i>	10 (5,4%)	45 (23,9%)
пароксизмальная форма	8	43
постоянная форма	2	2
Случай требовал электрической кардиоверсии	1	5
Снижение абсолютного риска развития ФП	-185,6‰	–

В исследовании K.C.Ueng и соавт. [14] пациенты с ФП (длительностью более 3 мес) были разделены на группы приема только амиодарона ($n=75$) и амиодарона с эналаприлом ($n=70$). Затем, через 4 нед была проведена кардиоверсия. Важно отметить, что все пациенты получали в необходимой дозе варфарин; сартаны не назначались никому (табл. 3).

При последующем наблюдении (средний период – 270 дней) было установлено, что у пациентов, получавших эналаприл, наблюдалось меньшее число рецидивов ФП (табл. 4) [14, 15].

Снижение общей частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Эффективность эналаприла показана не только по каждой отдельно взятой патологии, но и в популяционных исследованиях. Интерес подобные работы вызывают потому, что в них анализируются результаты использования препаратов в реальной клинической практике, т.е. с участием пациентов практически всех возрастных категорий, со множеством разнообразных сопутствующих заболеваний, чего нельзя достичь при поведении контролируемых исследований с жесткими критериями включения.

Интерес представляет работа P.Russo и соавт. [16], проведенная на уровне первичного звена здравоохранения. В довольно продолжительное когортное исследование после анализа базы медицинских данных, включающей 356 000 историй бо-

лезней, были включены 7500 пациентов с АГ (4092 женщин, 3408 мужчин; средний возраст 68 лет), получавших амлодипин (29,7%) или эналаприл (70,3%) и не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых событий. Первое назначение препаратов должно было приходиться на период с начала 1996 г. до конца 2000 г. Средний период наблюдения составил 4,5 года. В исследовании учитывали все вновь развивающиеся сердечно-сосудистые события, которые наблюдались у пациентов, а именно: развитие ИБС, острого инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, ХСН, атеросклеротического и аневризматического поражения крупных сосудов, хронической почечной недостаточности.

В итоге сердечно-сосудистых осложнений оказалось выше в группе пациентов, получавших амлодипин (54 случая на 1000 пациенто-лет против 46 случаев на 1000 пациенто-лет в группе эналаприла, $p=0,007$). Риск развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне амлодипина оказался на 17% выше, чем при использовании эналаприла ($p=0,007$). Было также установлено, что пациентам, получавшим эналаприл, реже требовалась госпитализация в стационар (42 против 50 случаев на 1000 пациенто-лет в группе амлодипина). Касательно комбинированной терапии, было показано, что сочетание эналаприла с тиазидным диуретиком наиболее выгодно в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений ($p<0,001$).

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

БЕРЛИПРИЛ® (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия)

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/сут однократно или в два приема.

ПОКАЗАНИЯ

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

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

Таблица 3. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование Ueng K.C. (2003)

Характеристика групп пациентов	Группа пациентов, получавших амиодарон (n=75)	Группа пациентов, получавших амиодарон с эналаприлом (n=70)
Средний возраст, лет	64±8	66±7
Мужчин/женщин	49/26	45/25
Средняя продолжительность ФП, мес	40,5±29,5	37,1±23,2
Средняя ЧСС в мин	81±13	81±14
Сопутствующая ИБС	18,6%	20,0%
Патология митрального клапана	16,0%	17,1
Сопутствующая АГ	33,3%	31,4%
Дилатационная кардиомиопатия	13,3%	17,1%
Сахарный диабет	16,0%	24,3%
ХСН I-II ФК	90,7%	91,4%
ХСН III ФК	9,3%	8,6%
Сопутствующий дигоксин	8,0%	10,0%
Сопутствующие ББ	13,3%	15,7%
Диуретики	12%	10%
Варфарин	100%	100%
Сартаны	0	0

Таблица 4. Частота повторного развития ФП

Параметр	Группа пациентов, получавших амиодарон	Группа пациентов, получавших амиодарон с эналаприлом
Частота повторного развития ФП	42,7%	25,7%
Снижение абсолютного риска повторного развития ФП при использовании эналаприла	–	-169,5д
Среднее время до повторного развития ФП, дней	28±64	81±97
ЧСС к концу периода наблюдения (уд. в мин)	72±11	70±12
Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений		

Особенности препарата Берлиприл®

Как отмечалось в целом ряде работ, степень абсорбции разных препаратов ИАПФ значительно варьирует. У пациентов с замедленной кишечной моторикой время воздействия агрессивной среды на препарат увеличивается, повышается степень гидролиза. Таким образом, чем дольше пролекарство находится в просвете кишки, тем больше его активного, но хуже всасывающегося метаболита, который образуется еще до попадания в кровоток (например, биодоступность эналаприла при приеме внутрь – 60–70%, а его активного метаболита эналаприлата – около 10%) [17].

Лекарственная форма препарата Берлиприл® (действующее вещество – эналаприл, Берлин-Хеми АГ/Менарини групп, Германия), имеет так называемую систему внутренней стабилизации, что достоверно повышает устойчивость препарата к среде желудка и кишечника [18, 19].

Заключение

Эналаприл относится к «эталонным» ИАПФ с убедительной доказательной базой и большим опытом широкого использования в кардиологической практике. Препарат успешно используется во вторичной профилактике инфаркта миокарда, первичной и вторичной профилактике развития фибрилляции предсердий. Имеются когортные исследования, в которых показана сравнительно более высокая эффективность эналаприла в первичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При выборе препарата эналаприла следует учитывать особенности лекарственной формы, которые должны обеспечивать защиту действующего вещества от гидролиза.

Литература.

- Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F. et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003 May 31; 361 (9372): 1843–8.
- Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F. et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003 May 31; 361 (9372): 1843–8.
- Enalapril maleate. National Library of Medicine information about marketed drug (DailyMed). Available on website: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=4946>.
- Swedberg K., Held P., Kjekshus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992 Sep 3; 327 (10): 678–84.
- Bicket D.P. Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician*. 2002 Aug 1; 66 (3): 461–8.
- Foy S.G., Crozier I.G., Turner J.G. et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study). *Am J Cardiol*. 1994 Jun 15; 73 (16): 1180–6.
- Schulman S.P., Weiss J.L., Becker L.C. et al. Effect of early enalapril therapy on left ventricular function and structure in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1995 Oct 15; 76(11):764–70.
- Рекомендации ВНОК по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: 2009; 58.
- Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2011; 752.
- Bourassa M.G., Gurn O., Bangdiwala S.I. et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: Suppl A: 14A–19A.
- Vermes E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*. 2003 Jun 17; 107 (23): 2926–31.

12. Anand K., Mooss A.N., Hee T.T. et al. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2006; 152: 217–22.
13. Nakashima H., Kumagai K., Urata H. et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation.* 2000; 101: 2612–7.
14. Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C. et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J.* 2003 Dec; 24 (23): 2090–8.
15. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1832–9.

16. Russo P., Capone A., Sturani A. et al. Frequency of cardiovascular events in patients treated with anti hypertensive agents: A cohort study based on claims data generated by primary care practice. *Current Therapeutic Research.* 2004; 65 (5): 398–412.

17. Стуров Н.В. Применение эналаприла при артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база. *Трудный пациент.* 2011; 9: 5: 13–16.

18. Piechota J., Zieliska 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.

19. Киякбаев Г.К. Пути оптимизации лечения ингибиторами АПФ. *Трудный пациент.* 2007; 12–13: 37–42.