

Лечение артериальной гипертонии при метаболическом синдроме

О.Д.Остроумова, А.А.Зыкова
Московский государственный
медико-стоматологический университет

Метаболический синдром – фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертония является одним из симптомов, составляющих метаболический синдром. Выбор эналаприла для лечения артериальной гипертонии на фоне метаболического синдрома хорошо обоснован с точки зрения доказательной медицины. При этом эналаприл не только обеспечивает надежный контроль артериального давления, но и находит точки приложения в патогенезе метаболического синдрома, за счет чего способен улучшать долгосрочный прогноз у этой многочисленной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, эналаприл.

Treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome.

O.D.Ostroumova, A.A.Zykova
Moscow State Medico-Stomatological
University, Moscow

Metabolic syndrome is a risk factor for development of cardiovascular diseases. Arterial hypertension is one of components of metabolic syndrome. Use of enalapril for treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome is well justified according to evidence-based medicine principals. Enalapril provides not only control of blood pressure but due to its favorable influence on metabolic syndrome components may improve long-term prognosis in this wide population of patients.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, enalapril.

Распространенность метаболического синдрома (МС) среди населения велика и составляет 20–40% [1], с возрастом она увеличивается. При этом у людей с МС сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность существенно выше по сравнению с лицами без него [1]. Так, у мужчин с МС в 4 раза возрастает риск фатальной ишемической болезни сердца (ИБС), в 2 раза – цереброваскулярных заболеваний и смерти от всех причин [1]. МС у женщин также сопровождается повышением риска ИБС. Кроме того, у пациентов с МС в 5–9 раз чаще возникает сахар-

ный диабет 2 типа [1]. В то же время эти изменения являются обратимыми, т.е. при соответствующем лечении можно добиться их исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности.

МС характеризуется увеличением массы тела за счет висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией [1].

Критерии диагностики МС [1]. Основной признак – центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин).

Дополнительные критерии:

- артериальная гипертония (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л – у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л – у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из симптомов, составляющих МС. У больных с метаболическими нарушениями АГ имеет свои особенности: более выраженные нарушения суточного ритма артериального давления (АД), более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенную вариабельность АД по сравнению с больными гипертонической болезнью без МС.

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома. Главными целями лечения больных с МС следует считать:

- снижение массы тела;
- достижение хорошего метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня АД;
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий и должна проводиться параллельно с ними. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, так как проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны прово-

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., проф., МГМСУ

даться пожизненно, так как ожирение относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела, особенно за счет висцерального жира, способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или при наличии определенных показаний возникает необходимость назначения медикаментозной терапии или даже хирургической коррекции массы тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающегося немедикаментозного лечения.

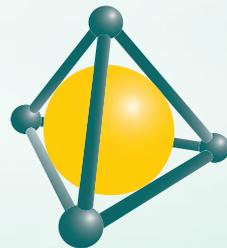
Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на обменные процессы, или обладающие способностью снижать инсулинорезистентность и улучшать показатели углеводного и липидного обменов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), сартаны, антагонисты кальция). Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на инсулинорезистентность и метаболические процессы. Еще одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД <140/90 мм рт. ст. (для больных с АГ и поражением почек менее 130/80 мм рт. ст.) [1, 2], так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений.

Особенности патогенеза АГ при МС определяют показания и противопоказания к назначению тех или иных классов антигипертензивных препаратов или их отдельных представителей. Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС [1, 2]. Они имеют доказанный положительный метаболический эффект на углеводный обмен, снижают риск сахарного диабета и выраженные органопротективные свойства [1, 2]. Последнее важно, т.к. у пациентов с МС частота выявления поражения органов-мишеней (сердце, почки, сосуды) выше, чем у лиц без МС. Результаты крупных многоцентровых исследований ASCOT и HOPE установили снижение заболеваемости сахарным диабетом у больных, получавших ингибиторы АПФ [1].

Преимуществом ингибиторов АПФ является также способность повышать чувствительность тканей к инсулину и оказывать гипохолестеринемическое действие. Результаты российского многоцентрового исследования ЭКО продемонстрировали улучшение показателей углеводного и липидного обменов у больных с МС на фоне терапии ингибитором АПФ [3].

Нефропротективный эффект ингибиторов АПФ обусловлен тем, что блокируя образование ангиотензина II, они обеспечивают расширение выносящей артериолы клубочков, снижая тем самым внутриклубочковое гидростатическое давление [3]. При изучении влияния ингибиторов АПФ на функцию эндотелия был обнаружен еще один возможный механизм их ангиопротективного действия. Известно, что ангиотензин II подавляет секрецию эндотелием оксида азота и стимулирует секрецию эндотелина-1, а инги-

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



**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.

битор АПФ, блокируя синтез ангиотензина II, восстанавливает баланс эндотелиальных вазоактивных факторов, способствуя нормализации тонуса сосудов [3].

В ходе проведения другого российского многоцентрового исследования ПРИЗ была подтверждена антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость ингибиторов АПФ, в частности у больных с ожирением [3].

Появление в клинической практике ингибиторов АПФ ознаменовало настоящий прорыв в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией. В 1975 г. был синтезирован первый пероральный ингибитор АПФ каптоприл, а в 1980 г. целенаправленный поиск молекулы со свойством более длительного блокирования АПФ и лучшими, чем у каптоприла, параметрами безопасности увенчался открытием эналаприла. Новый препарат быстро завоевал популярность у врачей и стал предметом научных изысканий. На примере эналаприла в экспериментальных и клинических исследованиях 1990–2000 гг. были подробно изучены органопротективные эффекты ингибиторов АПФ и установлена их способность улучшать клинический прогноз при широком спектре кардиологической патологии. Сегодня эналаприл ассоциируется со всеми классовыми свойствами ингибиторов АПФ: оптимальным суточным профилем снижения АД, защитой органов-мишеней от повреждающего воздействия АГ, повышением продолжительности и качества жизни пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью, способностью снижать риск сахарного диабета и его осложнений. В то же время богатая доказательная база ориентирует клиницистов на определенные сферы применения препарата и клинические ситуации, в которых пациенты могут получить максимальную пользу от назначения эналаприла.

Эналаприл (эналаприла малеат) является пролекарством, которое после перорального приема и абсорбции гидролизует в печени, превращаясь в активное вещество – эналаприлат. В кишечнике всасывается 60–70% эналаприла малеата, 60% которого трансформируется в эналаприлат. Общая биодоступность эналаприла в перерасчете на эналаприлат – около 40%. Для сравнения: биодоступность лизиноприла, который является ингибитором АПФ прямого действия и не проходит этап гидролиза в печени, составляет 25%. Абсорбция эналаприла не зависит от приема пищи, в то время как всасывание каптоприла подавляется едой примерно на 50%. Пиковая концентрация эналаприлата в плазме крови отмечается через 3,5–4,5 ч после приема эналаприла. При регу-

лярном приеме препарата стабильная концентрация действующего вещества в плазме крови достигается на 3-й день [4]. Около 2/3 дозы эналаприла в виде неизмененного эналаприла и эналаприлата выводится почками, остальная часть дозы – кишечником. Почечный клиренс эналаприла несколько замедляется у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, что требует снижения дозы и кратности приема. Элиминация эналаприла из организма двухфазная: первая фаза с периодом полувыведения 2–6 ч соответствует быстрой почечной экскреции циркулирующего в крови эналаприла и его активного метаболита; за ней следует вторая фаза (период полувыведения 36 ч), в которую выводятся остатки препарата, распределенные в тканях и связанные с АПФ. Продленная экскреция не вызывает эффекта кумуляции, но отражает высокую способность липофильного препарата проникать в ткани [4].

Известно, что ингибиторы АПФ существенно различаются по строению молекул и физико-химическим свойствам. В ранних исследованиях ингибиторов АПФ совершались попытки сравнить их тканевую аффинность, степень подавления ангиотензин-превращающего фермента в различных органах и тканях: миокарде, стенке крупных сосудов, почках, легких, головном мозге, и на основании выявленных различий объяснить или предсказать способность тех или иных представителей класса защищать от повреждения определенные органы-мишени. Предполагалось, что липофильные препараты (например, эналаприл, каптоприл) легче, чем гидрофильные (лизиноприл), проникают в ткани и поэтому более эффективно инактивируют тканевую АПФ, в том числе в органах-мишенях. Однако особенности клинических эффектов ингибиторов АПФ не удалось напрямую связать с различиями в структурной формуле, свойствами растворимости и тканевой аффинности. Отсутствие подобных корреляций подтвердилось в крупномасштабных клинических исследованиях с твердыми конечными точками. Так, в эксперименте эналаприл и рамиприл показали наименее стойкую блокаду АПФ в миокарде, а каптоприл и зофеноприл лидировали по степени подавления миокардиального АПФ [4]. Тем не менее, в клинике эналаприл демонстрирует выраженное кардиопротективное действие, подтвержденное результатами исследований у пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью.

Механизм действия эналаприла полностью согласуется с концепцией подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) как нейрогу-

Информация о препарате

БЕРЛИПРИЛ® (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия)
Эналаприл
Таблетки 5 мг; 10 мг; 20 мг

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.

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.

моральной основы развития АГ. Основным системный эффект эналаприла – блокирование АПФ, что приводит к уменьшению содержания в плазме крови ангиотензина II, периферической вазодилатации и снижению АД [4]. Кроме того, блокада АПФ сопровождается снижением секреции альдостерона, адреналина, норадреналина и вазопрессина, компенсаторным повышением концентрации калия и активности ренина в плазме крови. В совокупности эти изменения обуславливают наряду с выраженным гипотензивным эффектом целый ряд полезных клинических свойств эналаприла [4]:

- снижение пред- и постнагрузки на миокард, предотвращение и обратное развитие гипертрофии левого желудочка, стенок артерий и артериол;
- повышение фракции выброса левого желудочка при длительном применении без оказания существенного влияния на минутный объем и частоту сердечных сокращений;
- предотвращение развития толерантности к нитратам и потенцирование их вазодилатирующего действия;
- антиаритмический эффект;
- уменьшение задержки жидкости и натрия в организме;
- усиление почечного кровотока, снижение внутриклубочковой гипертензии, замедление развития гломерулосклероза и снижение риска развития почечной недостаточности.

Перечисленные свойства эналаприла актуальны на всех этапах сердечно-сосудистого континуума: при неосложненной АГ, после перенесенного инфаркта миокарда, при сердечной недостаточности, а также в профилактике диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом.

Эффективность в снижении АД. Эналаприл оказывает дозозависимый гипотензивный эффект, который прослеживается в течение 24–36 ч после однократного перорального приема. Максимальное снижение АД достигается через 6–8 ч [4]. По сравнению с родоначальником класса каптоприлом эналаприл медленнее выводится из организма, его гипотензивный эффект развивается не так быстро, но выражен сильнее и длится дольше [4]. Для стабильного контроля АГ в течение суток достаточно 2-кратного приема эналаприла. В отличие от каптоприла, при приеме эналаприла отсутствует трехфазность реагирования АД. После внезапной отмены эналаприла уровень АД плавно возвращается к исходному [4]. Стартовая доза 5 мг 2 раза в день во многих случаях является адекватной для лечения неосложненной мягкой или умеренной АГ. При недостаточном эффекте дозу можно повысить до 10 мг 1–2 раза в день, а при необходимости и хорошей переносимости — до 20 мг 2 раза в день [4].

Применение эналаприла при неосложненной АГ основывается на надежной доказательной базе, по способности контролировать АД эналаприл является золотым стандартом среди ингибиторов АПФ. Эффективность и безопасность эналаприла как средства для лечения АГ продемонстрированы в многочисленных исследованиях, в том числе в сравнении с традиционными и новыми гипотензивными препаратами. Кроме выраженного гипотензивного действия, в этих исследованиях прослеживается благоприятное влияние эналаприла на сердечно-сосудистый прогноз.

Рандомизированное открытое со слепой оценкой конечной точки сравнение эналаприла и гидрохлоротиазида у пациентов с АГ проведено в исследовании ANBP2 [5]. По гипотензивному эффекту препараты были сопоставимы, среднее снижение

САД/ДАД составило 26/12 мм рт. ст. в обеих группах, но в группе эналаприла за 4 с лишним года наблюдения совокупная частота сердечно-сосудистых осложнений и случаев смерти была на 11% меньше ($p=0,05$), в основном за счет снижения частоты инфаркта миокарда у мужчин. Исследование STOP-Hypertension 2 подтвердило эквивалентность в снижении АД для ингибиторов АПФ эналаприла или лизиноприла, антагонистов кальция фелодипина или исрадипина и более традиционной стратегии лечения АГ – комбинации β -адреноблокаторов с диуретиками [6].

Органопротективные свойства эналаприла

Сосуды. В ранних исследованиях ингибиторов АПФ показана высокая тропность липофильных препаратов, в частности эналаприла, к эндотелию сосудов и АПФ сосудистой стенки [3, 4]. В дальнейшем были описаны многочисленные вазопротективные механизмы действия эналаприла, в том числе уменьшение явлений эндотелиальной дисфункции за счет подавления вазоконстрикции и повышения выработки эндотелий-релаксирующего фактора NO, антипролиферативное и антимиграционное действие в отношении гладкомышечных клеток, моноцитов и нейтрофилов, антитромбоцитарный эффект, усиление эндогенного фибринолиза. Положительное влияние эналаприла на функционирование эндотелия сосудистой стенки посредством усиления синтеза NO и других эндотелиальных медиаторов, активируемых брадикинином, подтверждено во многих экспериментальных работах, а также у пациентов с ИБС [3]. При сравнении гипотензивной активности верапамила SR и эналаприла у больных АГ в рамках исследования SLIP у эналаприла был выявлен антиатерогенный эффект, который заключался в снижении уровней общего холестерина плазмы, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [7]. Показано, что на фоне приема эналаприла уменьшается толщина комплекса интима-медиа сонных артерий, которая признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и инсульта [7].

Миокард. При длительном применении эналаприл уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка и замедляет темпы его дилатации, предотвращая прогрессирование сердечной недостаточности, посредством ряда механизмов, например уменьшение постнагрузки на миокард в результате снижения периферического сосудистого сопротивления и АД, снижение адренергической стимуляции миокарда, опосредованной ангиотензином II, снижение трофического влияния ангиотензина II на структуры миокарда и синтез коллагена, уменьшение пролиферации фибробластов (замедление фиброобразования миокарда) за счет ингибирования гидролиза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина и др. [3].

В 5-летнем исследовании по изучению кардиопротективных эффектов эналаприла у больных АГ выявлено достоверное снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 39% ($p<0,001$), улучшение его сократительной способности в виде увеличения фракции выброса ($p<0,05$). Помимо этого, снижался риск развития ХСН, что также сопровождалось снижением риска развития желудочковых аритмий и улучшением общего клинического прогноза [7]. Результаты исследования PRESERVE (Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement) свидетельствуют о том, что у больных АГ с гипертрофией миокарда левого желудочка прием эналаприла по 20 мг 1 раз в сутки (у 59% –

в комбинации с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом) не только обеспечивает надежный контроль АД, но и сопровождается обратным развитием гипертрофии миокарда. Применение эналаприла в течение 1 года в 56% случаев привело к нормализации индекса массы миокарда левого желудочка [8].

По способности вызывать регресс гипертрофии левого желудочка эналаприл не уступает более современному классу гипотензивных препаратов – антагонистам рецепторов к ангиотензину II. В многоцентровом исследовании SATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) прием кандесартана в дозе 8–16 мг/сут и эналаприла в дозе 10–20 мг/сут больными АГ с уже развившейся гипертрофией миокарда левого желудочка сопровождался сопоставимым снижением индекса массы миокарда левого желудочка за 12 мес в среднем на 15,0 и 13,1 г/м² соответственно (-10,9 и -8,4%; $p < 0,001$ для обоих препаратов относительно исходных значений индекса массы миокарда левого желудочка) [9].

Почки. В результате ингибирования АПФ и снижения уровня ангиотензина II, независимо от величины снижения системного АД, снижается тонус отводящих артериол гломерулярного аппарата почек, вследствие чего снижается давление в петлях капилляров клубочков и предотвращается их гипертрофия. Кроме того, при снижении концентрации в плазме крови ангиотензина II подавляется образование альдостерона, который играет важную роль в прогрессировании почечной недостаточности. Классовое влияние ингибиторов АПФ на функционирование почек проявляется в уменьшении почечного сосудистого сопротивления, увеличении почечного плазмотока, предотвращении или снижении протеинурии, повышении натрийуреза и снижении выведения калия, увеличении общего диуреза [3].

Исследования, которые подтвердили нефропротективные свойства ингибиторов АПФ на практике, были выполнены с эналаприлом в популяции высокого риска поражения почек – у больных сахарным диабетом 2 типа. Так, применение эналаприла в дозе 10 мг/сут у данной категории пациентов с нормальным АД и микроальбуминурией за 7 лет наблюдения снизило риск развития нефропатии на 42% относительно группы плацебо ($p < 0,001$) [10]. В группе плацебо отмечался прогрессирующий рост альбуминурии, уровень креатинина плазмы крови как индикатора почечной недостаточности за 7 лет вырос на 16%, а в группе эналаприла все это время он оставался на прежнем уровне [10].

Как уже говорилось выше, несомненным достоинством ингибиторов АПФ является их метаболическая нейтральность и даже способность предупреждать метаболические нарушения [1–3]. Получено множество подтверждений способности эналаприла снижать инсулинорезистентность периферических тканей и таким образом предупреждать прогрессирование метаболических нарушений и развитие СД [1–3]. Ретроспективный анализ исследования SOLVD показал, что в группе больных, принимавших эналаприл, частота развития СД составила только 5,9%, а в группе плацебо – 22,4%, и эти различия являются высоко достоверными ($p < 0,0001$). Наиболее выраженное снижение риска развития диабета отмечалось в субпопуляции больных с исходно повышенным уровнем глюкозы (6,1–7,0 ммоль/л): на фоне приема эналаприла частота развития сахарного диабета составила 3,3%, а в группе плацебо – 48% ($p < 0,0001$) [11].

Эналаприл не вызывает гипокалиемию, гипергликемию, не повышает уровень мочевой кислоты и холестерина [4]. Обращает на себя внимание и мини-

мальный спектр лекарственных взаимодействий препарата. Не выявлено значимых взаимодействий эналаприла с другими средствами для лечения АГ и хронической сердечной недостаточности: диуретиками, дигоксином, а также с пероральным антикоагулянтом варфарином [4].

Специфический побочный эффект всех ингибиторов АПФ – сухой кашель – не раз становился предметом изучения в крупных исследованиях, однако истинную частоту его возникновения определить трудно из-за различий в оценке данного симптома и степени его корреляции с приемом ингибиторов АПФ. Причина кашля до настоящего времени окончательно не определена. Предполагается, что ведущую роль играет накопление в слизистой оболочке бронхов брадикинина и субстанции P, обусловленное блокирующим воздействием ингибиторов АПФ на кининазы, осуществляющие инактивацию этих биологически активных веществ [4]. По данным систематического обзора литературы, опубликованного в 2010 г., частота кашля на фоне приема эналаприла составляет в среднем 11,48% (95% доверительный интервал – ДИ – 9,54–13,41%). При этом частота отмены препарата по причине кашля составила всего 2,57% (95% ДИ – 2,4–2,74%) [7].

Самый опасный из возможных побочных эффектов ингибиторов АПФ – ангионевротический отек (отек Квинке) – встречается крайне редко [4]. Так, частота его развития составила 0,4% в исследовании SOLVD на фоне приема эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью [11]. В патогенезе отека Квинке основную роль играют замедление деградации брадикинина и его накопление в плазме крови. При этом считается, что ингибиторы АПФ сами по себе не вызывают отек Квинке, но могут облегчать его возникновение у предрасположенных к нему пациентов [4, 7].

В целом побочные эффекты ингибиторов АПФ редко становятся причиной отмены. В многоцентровое исследование частоты побочных эффектов и причин непереносимости ингибиторов АПФ SPICE (Study of Patients Intolerance of Converting Enzyme Inhibitors) включили более 9500 пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Из них 80% принимали ингибиторы АПФ. Плохая переносимость ингибиторов АПФ послужила причиной их отмены в 9% случаев. Три основные причины отмены ингибиторов АПФ включали кашель (3,6%), ухудшение функции почек (2,2%) и гипотензию (1,7%). Другие побочные эффекты регистрировали менее чем у 0,5% больных. Эти данные подтверждают хорошую переносимость ингибиторов АПФ даже у самой тяжелой категории больных – пациентов с хронической сердечной недостаточностью [12].

Эналаприл является одним из самых изученных представителей своего класса, обладает доказанной эффективностью в снижении АД и свойством улучшать прогноз и качество жизни больных на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – от несложной АГ до терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, в связи с чем данный препарат включен в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, где фигурирует сразу в двух категориях – как антигипертензивное средство и как средство для лечения сердечной недостаточности [7].

Популярность эналаприла у кардиологов и терапевтов стимулирует производство и продвижение на рынке генерических копий препарата, по числу которых эналаприл является лидером среди ингибиторов АПФ наряду с их первым представителем – каптоприлом. На российском рынке в настоящий

момент одним из самых популярных препаратов эналаприла является Берлиприл® производства европейской компании «Берлин-Хеми/Менарини Групп». От других генерических препаратов эналаприла Берлиприл® отличает наличие системы внутренней стабилизации, которая защищает эналаприл от воздействия внешних факторов: перепадов температуры, влажности, кислой среды желудка. Благодаря этому, каждая таблетка препарата гарантированно сохраняет свойства действующего вещества до момента его абсорбции в кишечнике.

Таким образом, выбор эналаприла для лечения АГ на фоне метаболического синдрома хорошо обоснован с точки зрения доказательной медицины. При этом эналаприл не только обеспечивает надежный контроль АД, но и находит точки приложения в патогенезе МС, за счет чего способен улучшать долгосрочный прогноз у этой многочисленной категории больных.

Литература

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6: приложение 2: 1–29.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: приложение 2: 3–32.
3. Руководство по артериальной гипертензии / Под редакцией Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа-Медика, 2005; 201–216, 246–280, 399–414, 596–615.
4. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г.Кукеса, издание 4, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 392–395.
5. Wing L.M.H., 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: 583–592.
6. Hansson L., Lindholm LH, Ekblom T. et al. Randozozes trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet. 1999; 354: 1751–6.
7. Сиренко Ю.Н. Эналаприл в кардиологии и терапии: стандарт эффективности и безопасности среди ингибиторов АПФ. Газета Новостей медицины и фармации. Справочник специалиста. 2011; 13–14.
8. Devereux R.B., Paimieri V., Sharpe N. et al. Effects of once-day angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. Circulation. 2001; 104: 1248–54.
9. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. et al. on behalf of the CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. J Hypertens. 2002; 20: 2293–2300.
10. Gary T.C. Ko, Chiu-Chi Tsang, Hamish C.K. Chan. Stabilization and regression of albuminuria in Chinese patients with type 2 Diabetes: a one-year randomized study of valsartan versus enalapril. Advances in therapy. 2005; 22: 155–162.
11. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med. 1992; 327: 685–91.
12. Granger C.B., Erti G., Kuch J. et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am Heart J. 2000; 139: 609–17.