

Место эналаприла при лечении хронической сердечной недостаточности

А.А. Кириченко

Кафедра терапии РМАПО, Москва

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одну из самых болезненных медицинских и социальных проблем современности. Распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России составляет 5,5 %, а если принять во внимание пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, то речь может идти о 11,7 % населения [1].

С точки зрения современной теории, важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности играет нейроэндокринная активация.

Механизмы развития сердечной недостаточности

При различных причинах и типах поражения сердца с перегрузкой давлением или объемом происходит повышение напряжения стенки желудочка, что и приводит к индукции АПФ, увеличению местного образования ангиотензина II (АТ II) и ремоделированию сердца (гипертрофии и дилатации), отличающемуся при разных патологических процессах. Мощным фактором нейрогуморальной активации является снижение сердечного выброса при дисфункции левого желудочка. Вследствие возбуждения баро- и хеморецепторов увеличивается поток импульсов в центральную нервную систему, что приводит к повышению активности симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС).

При острой сердечной недостаточности прежде всего происходит усиленное высвобождение катехоламинов, увеличивающих частоту сердечного ритма и сократимость миокарда, а также активирующих РААС [2]. В отличие от острой сердечной недостаточности при хроническом ее течении большее значение в компенсации периферического кровообращения имеет увеличение объема циркулирующей крови. Если, несмотря на гипертрофию сердечной мышцы и дилатацию желудочка, пропульсивная сила сердца недостаточна для обеспечения адекватного кровоснабжения тканей, включаются экстракардиальные компенсаторные механизмы, которые должны способствовать повышению кровотока в тканях.

Активация РААС – дополнительный вклад в вазоконстрикцию и задержку жидкости. Ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который, в свою очередь, преобразуется в мощный вазоконстриктор АТ II ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ). АТ II стимулирует высвобождение альдостерона и аргинин-вазопрессина [3], ведущих к задержке натрия и воды. Повышение активности симпатно-адреналовой системы и РААС способствует увеличению активности других нейрогормонов и медиаторов (фактора некроза опухоли, цитокинов, эндотелинов и др.), что приводит к вазоконстрикции. В

свою очередь, вазоконстрикция почечных сосудов еще больше увеличивает задержку соли и жидкости, что ведет к формированию отеочного синдрома. В результате длительной периферической вазоконстрикции и гиперволемии увеличивается пред- и постнагрузка на сердце, что способствует прогрессированию ХСН. Задержка в организме натрия в результате повышения уровней АТ II, альдостерона, нарушения почечной гемодинамики со снижением скорости клубочковой фильтрации может приводить к гиперосмолярности плазмы, что является основным стимулом к избыточной секреции АДГ.

Важную роль при ХСН играет тканевая ренин-ангиотензиновая система (РАС). Образование ангиотензина в тканях было выявлено Dzau [4]. Активность тканевой РАС нарастает постепенно, однако сохраняется долговременно. Синтезированный в миокарде АТ II увеличивает его сократимость прямо или опосредованно, облегчая высвобождение норадреналина из окончаний сердечных нервов. АТ II активирует протоонкогены и стимулирует гипертрофию мышечных волокон и разрастание соединительной ткани [5]. Как и катехоламины, высокие уровни АТ II могут вызывать желудочковые аритмии у пациентов с ХСН [6, 7].

Аналогичные изменения наблюдаются в гладкой мускулатуре периферических сосудов, приводя к гипертрофии и фиброзу сосудистой стенки. АТ II через рецепторы эндотелия подавляет образование простациклина (P_gI₂) и NO [4]. Таким образом, ограничение активации РААС могло бы оказать положительное влияние на течение сердечной недостаточности.

Ингибиторы АПФ в лечении сердечной недостаточности

Появление в клинической практике в середине 1970-х гг. ингибиторов АПФ (иАПФ) стало самым большим достижением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в последнюю четверть XX в.

Сердечно-сосудистые эффекты иАПФ:

- системная артериальная вазодилатация (уменьшение посленагрузки на левый желудочек) без развития рефлекторной тахикардии;
- венозная вазодилатация (увеличение емкости венозной системы, уменьшение преднагрузки);
- предотвращение дилатации желудочков;
- обратное развитие гипертрофии желудочков и стенки артерий и артериол;
- коронарная вазодилатация;
- уменьшение задержки натрия и воды, увеличение содержания калия.

Их вазодилатирующий и диуретический эффекты увеличиваются в связи с блокадой разрушения брадикинина, который стимулирует синтез вазодилатирующих и почечных простаноидов. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования, необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов.

Многие исследования [8–10] показали эффективность иАПФ в снижении нейрогормональной активации. Эти препараты противодействуют РААС, ингибируя АПФ и снижая образование АТ II, уменьшая таким образом вредоносное вазоконстрикторное и натрий-сохраняющее действие этой системы. Немедленный гемодинамический эффект ингибитора АПФ – вазодилатация с последующим снижением кровяного давления. Ингибиторы АПФ могут также понижать активность симпатической нервной системы с последующим притуплением норадренергических эффектов [11].

Ингибирование АПФ улучшает также функцию барорецепторов, что может помочь предотвратить запуск нейрогормонального каскада. Кроме того, ингибиторы АПФ могут предотвратить развитие гипертрофии левого желудочка и миокардиофиброза или даже вызвать их регрессию [12].

Эффекты иАПФ начинают проявляться с 3–4-й недели лечения: возникает дилатация артериол, снижается общее периферическое сопротивление и АД, улучшается функция почек, увеличивается диурез, повышается кровоток в работающих мышцах, уменьшаются дилатация полостей сердца и систолическая дисфункция миокарда, снижается ЧСС, уменьшается электрическая нестабильность в миокарде.

Показано, что ингибиторы АПФ улучшают функциональный класс у пациентов с сердечной недостаточностью, увеличивая толерантность к нагрузке и уменьшая клинические симптомы, такие как одышка, слабость и отеки [11]. Положительным свойством применения этих препаратов является возможность снижения дозы диуретиков, пролонгирование действия сердечных гликозидов.

Применение иАПФ после инфаркта миокарда значительно уменьшало выраженность изменений, характерных для ремоделирования сердца у больных со сниженной фракцией выброса. Это подтверждено в многоцентровых исследованиях SOLVD (уменьшено число госпитализаций и выраженность сердечной недостаточности) [20]. Эффективность иАПФ проявляется от самых начальных до самых поздних стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка и декомпенсацию при сохраненной систолической, насосной функции сердца. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на продление жизни больных с ХСН.

ИАПФ оказывают благоприятное действие не только при патологии левого желудочка. Отмечено, что добавление иАПФ эналаприла к комбинированной терапии ХСН у пациентов с ХОБЛ приводит к снижению давления в легочной артерии, ремоделированию гипертрофированного правого желудочка сердца и уменьшению дисфункции левого [13].

ИАПФ имеют два уровня действия: немедленный, связанный с блокадой циркулярных нейрогормонов, и отсроченный, объясняющийся постепенной блокадой локальных нейрогормонов. Органопротекторные свойства иАПФ связаны с блокадой РААС на тканевом уровне. Выраженность органопротективных свойств иногда пытаются связать с их способностью проникать внутрь тканей (липофильность). Однако различия в липофильности не находят отражения в клинической эффективности. Так, например, несмотря на существенные различия в сродстве к ткани, в клиническом исследовании сравнения эналаприла с трандолаприлом не выявлено различий в регрессии гипертрофии левого желудочка при долгосрочной терапии [17].

Обладая уникальным спектром клинических и гемодинамических эффектов, иАПФ стали средствами первой линии при лечении ХСН. Наибольшее распространение в клинической практике получил эналаприл.

Результаты клинических исследований эффективности эналаприла

Сопоставление результатов различных исследований позволило выявить важную закономерность: эффективность иАПФ определяется скорее не тем, какой именно применяется препарат, а тяжестью состояния больного, и тем больше она

выражена, чем тяжелее декомпенсация кровообращения [18].

Широкомасштабные испытания, охватывавшие тысячи больных, с использованием иАПФ показали их способность не только улучшать самочувствие, но и повышать выживаемость больных с ХСН.

Первым таким протоколом, доказавшим способность иАПФ снижать смертность больных с самой тяжелой ХСН (IV ФК), было исследование CONSENSUS [19], завершившееся в конце 1987 г. Впервые было продемонстрировано, что иАПФ эналаприл в дозе до 40 мг в сутки, при добавлении к традиционной тогда терапии гликозидами и мочегонными, снижал (по сравнению с плацебо) риск смерти пациентов с тяжелой ХСН на 40 % после 6 месяцев и на 31 % после 12 месяцев терапии. После окончания года наблюдения, основываясь на прекрасных результатах, все больные были переведены на лечение иАПФ. В начале 1999 г. был произведен анализ 10-летней судьбы больных, наблюдавшихся в исследовании CONSENSUS. На протяжении всех 10 лет снижение риска смерти под влиянием иАПФ составило 30 %. В результате было подсчитано, что эналаприл достоверно продлевал жизнь больных с тяжелой ХСН в 1,5 раза.

Исследование SOLVD также продемонстрировало, что использование эналаприла привело к значительному снижению смертности у пациентов с умеренной и выраженной сердечной недостаточностью [20].

Одно из исследований, которое наиболее ясно продемонстрировало значение нейрогормонов, Veterans Affairs Heart Failure Trial [8], сравнило лекарственную комбинацию (гидралазин и изосорбид динитрат), благоприятно влиявшую на гемодинамику, но не изменившую содержание в крови нейрогормонов, с лекарством, оказывавшим как благоприятное нейрогормональное, так и гемодинамическое действие (эналаприл). Отмечено более значительное увеличение фракции изгнания левого желудочка при лечении комбинацией гидралазин/изосорбид динитрат, а у получавших эналаприл – снижение в плазме уровня норадреналина. К концу последующего двухлетнего периода смертность оказалась значительно ниже у пациентов, леченных эналаприлом.

Кроме этого, исследование SOLVD продемонстрировало, что применение эналаприла в ранних стадиях недостаточности кровообращения (у больных с левожелудочковой дисфункцией, сниженной ФВ, но при отсутствии клинических симптомов застойной сердечной недостаточности) замедляет прогрессирование сердечной недостаточности [21]. Таким образом, иАПФ не только уменьшают выраженность симптомов у всех групп больных с застойной сердечной недостаточностью, но и на 20–30 % увеличивают выживаемость пациентов. Поэтому применение иАПФ оправданно начиная с ранних стадий декомпенсации, а также при левожелудочковой дисфункции с ФВ менее 35 %, еще не сопровождающейся проявлениями ХСН.

Основные исследования, которые доказали способность иАПФ улучшать выживаемость больных с ХСН, проводились с большими дозами препаратов. В повседневной же практике врачи если и назначают иАПФ, то в существенно (многократно) меньших дозах. Стартовая доза эналаприла составляет 2,5 мг, которая затем постепенно повышается до оптимума (по 10 мг два раза в день). Максимальная доза не превышает 40 мг в сутки, поэтому следует начинать лечение иАПФ с маленьких доз с дальнейшим их удвоением каждые одну-две недели при хорошем самочувствии пациента

и отсутствии побочных реакций. Следует пытаться довести суточную дозу эналаприла до 20 мг.

Влияние Берлиприла на почечную гемодинамику при ХСН

Известно, что среди множества патогенетических связей, определяющих особенности течения хронической недостаточности кровообращения, наиболее важную роль играет функциональная взаимосвязь сердца и почек. Даже небольшое уменьшение кардиального выброса, не способное существенно отразиться на кровоснабжении других органов и тканей, приводит к заметному уменьшению ренальной перфузии. В свою очередь, ишемия почечной ткани инициирует ретенцию натрия и воды, что повышает преднагрузку на пораженный миокард, вызывая прогрессирование гемодинамических расстройств, усугубляющих нарушение циркуляции в почке при ХСН.

В одном из исследований у пациентов с ИБС и ХСН изучали действие иАПФ эналаприла (Берлиприла, Berlin-Chemie, Германия) на центральную и почечную гемодинамику относительно ее влияния на выведение жидкости и электролитов [24]. В исследование были включены 33 пациента с ИБС II и III ФК, уровень АД у которых не превышал 139/89 мм рт. ст. Не менее чем за трое суток, в подготовительный период, были отменены диуретики, β -блокаторы и нитраты. Пациенты с заболеванием III ФК получали в качестве фоновой терапии дигоксин в дозе 0,125 мг два раза в сутки. В контрольную группу вошли 15 пациентов без сердечно-сосудистой патологии. В течение 7 дней обследуемые получали Берлиприл в дозе 5 мг два раза в сутки. Прием Берлиприла вызвал выраженную почечную вазодилатацию, обусловленную преимущественным снижением тонуса афферентных артериол (21 %, $p \leq 0,001$). Вследствие этого произошло увеличение почечного кровотока, составившее 34,3 % ($p \leq 0,001$), и соответствующее этому увеличение почечного плазматочного потока. На этом фоне закономерно возросла почечная фракция сердечного индекса (14 %). Это означает, что произошло повышение степени интеграции между сердечным выбросом и емкостью сосудистого русла, иными словами, увеличился эффективный

объем циркулирующей плазмы с сопутствующим уменьшением барорецепторной ирритации.

На основании результатов проведенного исследования важно подчеркнуть, что наступающая в почке при ХСН под действием Берлиприла вазодилатация и соответствующее увеличение почечного кровотока снижают выраженность одного из наиболее мощных факторов высвобождения ренина – гипоксии почек [25]. Это означает, что Берлиприл разрывает один из «порочных кругов» патогенеза ХСН, когда избыток АТ II индуцирует кортикальную ишемию, а последняя увеличивает его синтез, в результате чего происходит неконтролируемая ретенция натрия и воды. Иначе говоря, установлено, что Берлиприл, подавляя активность ренин-ангиотензиновой системы, улучшает систолическую функцию сердца и увеличивает кровоснабжение почечной ткани. Это оптимизирует процессы, определяющие клубочковую фильтрацию, вследствие чего повышается ее скорость, увеличивается экскреция натрия и воды.

В заключение необходимо отметить, что ингибиторы АПФ, в частности эналаприл (Берлиприл, Berlin-Chemie), благодаря высокой эффективности, способности улучшать прогноз у больных с сердечно-сосудистой патологией и благоприятному профилю безопасности, заслуженно занимают лидирующую позицию среди препаратов, используемых в терапии ХСН.

Литература

1. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году // Сердечная недостаточность. 2004. № 1. С. 16–21.
2. Laragh J. Renin-angiotensin-aldosterone system for blood pressure and electrolyte homeostasis and its involvement in hypertension, in congestive heart failure and in associated cardiovascular damage (myocardial infarction and stroke). J.Hum.Hypertens. 1995. V. 9. P. 385–390.
3. Benedict C. Neurohormonal aspects of heart failure. Cardiol.Clin. 1994. V. 12. P. 9–23.
4. Dzau V. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. Am.J.Cardiol. 1987. V. 59 (suppl). P. 59–65.
5. Kaye D, Kelly R, Smith T. Cytokines and cardiac hypertrophy: Roles of angiotensin II and basic fibroblast growth factor. Clin. Exp.Pharmacol.Physiol. 1996. V. 3 (suppl 3). P. 136–141.
6. Linz W, Scholkens B, Han E-F. Beneficial effects of the converting enzyme

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента. Антигипертензивный препарат.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Эналаприла малеат – предшественник активно действующего вещества эналаприлата, который является ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и способствует торможению распада брадикинина. Берлиприл снижает периферическое сосудистое сопротивление, повышает венозную емкость, повышает сердечный выброс, уменьшает диастолическое давление в левом желудочке, снижает давление в малом круге кровообращения.

ПОКАЗАНИЯ

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Гипотензивный эффект при приеме внутрь развивается через 1 час, достигает максимума через 4–6 часов и сохраняется до 24 часов. У некоторых больных для достижения оптимального уровня АД необхо-

БЕРЛИПРИЛ (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)

Эналаприл

Таблетки 5 мг; 10 мг; 20 мг № 30

дима терапия на протяжении нескольких недель. При сердечной недостаточности заметный клинический эффект наблюдается при длительном лечении – 6 месяцев и более.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Доза препарата устанавливается в зависимости от тяжести заболевания и реакции больного.

Начальная доза при лечении артериальной гипертензии обычно составляет 5 мг Берлиприла, интервал между повышением дозировки при недостаточном гипотензивном эффекте должен быть не меньше трех недель. Максимальная поддерживающая доза – 40 мг эналаприла в день.

Начальная доза при лечении сердечной недостаточности составляет 2,5 мг, с постепенным повышением дозы. Поддерживающая доза составляет, как правило, 5–10 мг в день, редко – 20 мг в сутки.

Прием Берлиприла может осуществляться независимо от приема пищи, суточную дозу препарата принимают в один или два приема

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

- inhibitor, ramipril, in ischemic rat hearts. J.Cardiovasc.Pharmacol. 1986. V. 8 (suppl 10). P. 91-99.
7. Dzau V.J. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspects // Am.J.Med. 1988. V. 84. № 3A. P. 22-27.
 8. Cohn J, Johnson G, Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isonitrate in the treatment of chronic congestive heart failure: V-HeFT II. NEJM. 1991. V. 325. P. 303-310.
 9. Pfeffer M, Braunwald E, Moye L, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction - results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. NEJM. 1992. V. 327. P. 669-677.
 10. Sigurdsson A, Swedberg K. Neurohormonal activation and congestive heart failure: To-day's experience with ACE inhibitors and rationale for their use. Eur.Heart J. 1995. V. 16. P. 65-72.
 11. DiBianco R. ACE inhibitors in the treatment of heart failure. Clin.Cardiol. 1990. V. 13 (suppl VII). P. 32-38.
 12. Fujii M, Wada A, Ohnishi M, Tsutomoto T. et al - Endogenous Bradykinin Suppresses Myocardial Fibrosis through the Cardiac-generated Endothelin System Under Chronic Angiotensin-converting Enzyme Inhibition in Heart Failure. J Cardiovasc Pharmacol. 2004 Nov;44:S346-S349.
 13. Демидова О.В., Дегтярева С.А., Серебряная Б.А. Эффективность длительного применения эналаприла в комбинированной терапии хронического легочного сердца // Клиническая медицина. 2003. № 7 (81). С. 32-36.
 14. Fletcher R.D., Cintron G.B., Johnson G. et al. Enalapril decreases prevalence of ven-tricular tachycardia in patients with chronic congestive failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group // Circulation. 1993. V. 87. № 6. P. V149-V155.
 15. Johnson G., Carson P., Francis G.S., Cohn J.N. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on the reduction of mortality by enalapril. Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure (V-HeFT II). V-HeFT VA Cooperative Studies Group // Circulation. 1993. V. 87. № 6. P. V132-V139.
 16. Rector T.S., Johnson G., Dunkman W.B. et al. Evaluation by patients with heart failure of the effect of enalapril compared with hydralazine plus isosorbide dinitrate on quality of life. V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group // Circulation. 1993. V. 87. № 6. P. V171-V177.
 17. Jorde UP, Vittorio TJ, Dimayuga CA, Homma S, Rizkala A, Le Jemtel TH, Katz SD. Comparison of suppression of the circulating and vascular renin-angiotensin system by enalapril versus trandolapril in chronic heart failure. Am J Cardiol. 2004 Dec 15;94(12):1501-5.
 18. Агеев Ф.Т., Константинова Е.В., Овчинников А.Г. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – краеугольный камень лечения сердечной недостаточности // PMЖ. 1999. Т. 7. № 2. С. 21-25.
 19. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. NEJM. 1991. V. 316. P. 1429-1435.
 20. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. NEJM. 1991. V. 325. P. 293-302.
 21. Dries DL, Strong MH, Cooper RS, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibition in reducing progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure in black and white patients. J Am Coll Cardiol 2002; 40:311-317.
 22. Постникова С.Л. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике // PMЖ. 2004. № 7. С. 18-21.
 23. Cleland JG, Coletta AP, Lammiman M, Witte KK, Loh H, Nasir M, Clark AL /Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. Eur J Heart Fail. 2005 Oct;7(6):1070-5.
 24. Коломиец В.В., Бобрышев К.А., Гринь В.К. Влияние берлиприла на почечную гемодинамику при хронической сердечной недостаточности // Украинский медицинский вестник. 2002. № 1. С. 121-125.
 25. Du Y, Qiu J, Nelson SH, Wang DH. Regulation of type 1 ANG II receptor in vascular tissue: role of alpha1-adrenoreceptor. Am J Physiol. 1997 Oct;273(4 Pt 2):R1224-9.

Берлиприл[®] эналаприл

5 мг/10 мг/20 мг



Классика доступная всем!

Лечите артериальную гипертензию
и сердечную недостаточность
по классическим канонам!



БЕРЛИПРИЛ-ХЕММ
МЕЛАПРИЛ