

Применение эналаприла при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база

Н.В.Стуров
РУДН, Москва

Ключевые слова: эналаприл, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, эффективность применения.

Enalapril in arterial hypertension and chronic heart failure: pathophysiologic basis and clinical evidence

N.V.Sturov

Keywords: enalapril, arterial hypertension, chronic heart failure, efficiency of application.

Введение

Необходимость назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях на сегодняшний день не вызывает сомнений. В многочисленных клинических исследованиях, а также в условиях реальной врачебной практики давно установлено позитивное влияние этой группы препаратов при артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарном диабете (СД), некоторых видах нарушений ритма сердца, а также их нефропротективные свойства. Эталонным ИАПФ является эналаприл, появившийся довольно давно, однако остающийся одним из наиболее используемых благодаря выгодным фармакологическим свойствам, хорошей переносимости и экономической доступности.

Патофизиологическое обоснование использования ИАПФ при АГ и ХСН

Изучение патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний позволило установить общность целого ряда их патологических звеньев, ведущее место среди которых занимает активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Общеизвестно, что

ангиотензин II (АТ II) способствует пролиферации и гипертрофии гладких миоцитов сосудистой стенки, а также стимулирует и поддерживает хроническое воспаление в атеросклеротических очагах [1, 2]. Именно поэтому ИАПФ оказывают столь существенное и разнонаправленное действие при болезнях сердца и сосудов. По современным представлениям, ИАПФ снижают уровень как тканевого, так и плазменного ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который катализирует синтез АТ II и инактивацию брадикинина. Расширение сосудов под действием ИАПФ преимущественно обусловлено отсутствием АТ II, сосудорасширяющим воздействием брадикинина и некоторых простагландинов, повышением синтеза эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота – NO) [3]. Оксид азота, кроме того, предупреждает агрегацию тромбоцитов и снижает активность моноцитов в очаге атеросклеротического поражения, препятствуя их трансформации в липидсодержащие макрофаги, что имеет значение в торможении процессов атерогенеза [4]. Важно отметить, что наряду с РААС, ИАПФ уменьшают возбудимость симпатико-адреналовой системы, гиперактивность которой занимает важное место в генезе АГ и ХСН [5]. ИАПФ способны так же вызывать регресс сформировавшейся на фоне АГ гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), являющейся независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [6].

ИАПФ являются препаратами выбора при лечении ХСН любой степени тяжести (от бессимптомной дисфункции левого желудочка до IV функционального класса) ввиду наличия у них множественных положительных эффектов. Лекарственные средства этого класса ослабляют нейрогуморальные вазоконстрикторные и антидиуретические звенья патогенеза ХСН, расширяют периферические сосуды, снижают пред- и постнагрузку на сердце, увеличивают сократительную способность миокарда, повышают диастолическое наполнение желудочков и таким образом замедляют прогрессирование заболевания [7].

Клинические исследования эналаприла при АГ

Эналаприл имеет достаточную доказательную базу по эффективности у больных с АГ, в том числе с сопутствующим СД. Многие кардиологические средства в клинических исследованиях сравниваются именно с этим препаратом для подтверждения наличия у них столь же выраженных кардио-, нефропротективных свойств и профилактической активности в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений.

Что касается самого эналаприла, обращает на себя внимание исследование ANBP2 [8], в котором препарат сравнивался с гидрохлоротиазидом в качестве начальной монотерапии АГ у пожилых лиц. В исследование были включены 6083 пациента (мужчин 49%) в возрасте 65–84 года (в среднем 71,9 года). Критерием включения в исследование стал стойкий подъем систолического артериального давления (АД) как минимум до 160 мм рт. ст. и/или диастолического выше 90 мм рт. ст., а также отсутствие сердечно-сосудистых событий в анамнезе (инсультов, инфарктов миокарда и др.). В исследование не включали пациентов с противопоказаниями к назначению изучаемых препаратов, уровнем сывороточного креатинина выше 220 мкмоль/л, злокачественной АГ или деменцией. Первичной конечной точкой считали сердечно-сосудистое событие или смерть по любой причине. Средняя продолжительность исследования составила 4,1 года.

Таблица 1. Снижение абсолютного риска развития сердечно-сосудистых катастроф при использовании эналаприла и гидрохлортиазида (исследование ANBP2)

Конечная точка	Частота		Снижение абсолютного риска, %
	Группа эналаприла, %	Группа гидрохлортиазида, %	
Инсульт	3,68	3,52	1,6
ХСН	2,27	2,57	-3,0
Коронарные события (инфаркт миокарда и др.)	5,68	6,42	-7,3
Все сердечно-сосудистые события	16,10	17,41	-13,1
Смерть по любым причинам	6,41	6,91	-5,0

Таблица 2. Снижение абсолютного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и СД типа 2 при использовании эналаприла и нисолдипина (исследование ABCD (H))

Конечная точка	Частота		Снижение абсолютного риска, %
	Группа эналаприла, %	Группа нисолдипина, %	
Коронарные события (инфаркт миокарда и др.)	5,11	14,47	-93,6
Все сердечно-сосудистые события	11,91	20,00	-80,9
Смерть по любым причинам	5,96	7,66	-17,0
Инсульт	2,98	4,68	-17,0
Сердечно-сосудистая смертность	2,55	4,68	-21,3

Таблица 3. Снижение абсолютного риска развития осложнений у пациентов с ХСН при использовании эналаприла (исследование CONSENSUS)

Конечная точка	Частота		Снижение абсолютного риска, %
	Группа эналаприла, %	Группа плацебо, %	
Смерть по любым причинам	39,37	53,97	-146,0
Смерть или госпитализация по любым причинам	73,23	75,40	-21,7
Улучшение симптоматики ХСН по шкале NYHA	12,60	1,59	11,0

Таблица 4. Снижение абсолютного риска развития осложнений у пациентов с ХСН при использовании эналаприла (исследование SOLVD)

Конечная точка	Частота		Снижение абсолютного риска, %
	Группа эналаприла, %	Группа плацебо, %	
Смерть по любым причинам	35,18	39,72	-45,4
Госпитализация по поводу обострения ХСН	25,84	36,60	-107,7
Смерть или госпитализация по любым причинам	47,70	57,32	-96,2

В обеих группах к концу исследования наблюдали одинаковую степень снижения АД (в среднем, на 26/12 мм рт.ст.). В группе эналаприла произошло 695 сердечно-сосудистых событий и смертей по любым причинам (56,1 на 1000 пациенто-лет), в группе гидрохлортиазида – 736 (59,8 на 1000 пациенто-лет). Уровень практически всех нефатальных сердечно-сосудистых событий был ниже в группе эналаприла, за исключением инсультов, число которых оказалось статистически идентичным в обеих группах. Снижение абсолютного риска развития сердечно-сосудистых событий представлено в табл. 1.

Исследование ANBP2 показало, что начальное лечение АГ с помощью монотерапии эналаприлом у пожилых пациентов более предпочтительно с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых катастроф, в сравнении с монотерапией гидрохлортиазидом, при одинаковой степени воздействия на уровень АД. При этом наиболее четко преимущества эналаприла прослеживались у пациентов-мужчин.

В некоторых работах показано, что использование эналаприла у пациентов с АГ и СД более предпочтительно, чем дигидропиридинов. Так, в рандомизированное исследование ABCD (H) [9] были включены пациенты (n=470) с инсулинонезависимым СД и АГ (средний возраст 58 лет, 67% мужчин, среднее АД 115/98 мм рт.ст.). Целью исследования стало сравнение эналаприла и нисолдипина в качестве препаратов первой линии в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений СД (монотерапия). Среднее время наблюдения составило 5,3 года. Было установлено, что оба препарата одинаково

эффективны в снижении АД и не оказывают влияния на метаболические показатели (уровень глюкозы крови, липопротеинов). Однако терапия нисолдипином ассоциировалась с заметно большей частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, нежели терапия эналаприлом (табл. 2).

В последующих исследованиях с участием более современных дигидропиридинов было показано, что последние у пациентов с АГ и СД все же начинают приближаться по эффективности к ИАПФ. Примером служит исследование с участием манидипина [10]. Однако это исследование лишь 24-недельное с участием 111 пациентов, т.е. в 6 раз короче исследования ABCD (H) и более чем в 4 раза меньшее по числу пациентов. Все же следует придерживаться концепции, что ингибиторы АПФ, в том числе эналаприл, обладают органопротективными свойствами, не связанными с антигипертензивным действием, что фармакодинамически обуславливает их преимущества перед остальными кардиологическими средствами у больных СД.

Клинические исследования эналаприла при ХСН

Одной из первых работ, показавших эффективность эналаприла при ХСН, стало исследование, проведенное D.N.Sharpe и соавт. [11]. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 36 пациентов продолжительностью 3 мес у 2/3 больных на фоне эналаприла в дозе 5 мг дважды в день наблюдалось достоверное улучшение состояния по шкале NYHA. Похожие результаты были

получены в последующих похожих по дизайну исследованиях [12–15].

Знаменательными стали результаты исследования CONSENSUS, опубликованные в 1987 г. В двойное слепое исследование были включены 253 пациента (средний возраст 70 лет, женщин 30%) с тяжелой ХСН (IV класс по шкале NYHA), которые были рандомизированы в группы приема эналаприла (2,5–40 мг/сут) или плацебо. В 73% случаев ХСН имело ишемическую природу, у 21,5% больных имелась АГ, у 16% – дилатационная кардиомиопатия. Через 6 мес лечения в группе эналаприла наблюдалось снижение смертности на 40% в сравнении с группой плацебо ($p=0,002$), что соответствовало снижению смертности на 31% в год ($p=0,001$). К концу исследования снижение риска смерти в группе эналаприла составило 27% ($p=0,003$). Данные по снижению абсолютного риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН приведены в табл. 3.

Крупнейшее исследование SOLVD продемонстрировало эффективность эналаприла при ХСН у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [16]. В исследование включали пациентов с ФВ 35% и менее (средний возраст составил 61 год, женщин 20%, у 72% ХСН ишемической природы), которые были рандомизированы в группы приема эналаприла ($n=1285$) или плацебо ($n=1284$). Средняя продолжительность наблюдения составила 3,5 года. В группе эналаприла наблюдали достоверное снижение смертности, причем в основном, за счет воздействия на симптоматику ХСН (табл. 4). Способность эналаприла уменьшать сердечно-сосудистую летальность и улучшать течение ХСН было в дальнейшем подтверждено при более тщательном анализе результатов исследования SOLVD [17].

В исследовании SOLVD было так же установлено, что эналаприл достоверно снижает риск развития СД у пациентов с ХСН. В специально выделенной подгруппе пациентов для изучения этого вопроса за весь период наблюдения СД развился у 5,9% пациентов из группы эналаприла и у 22,4% из группы плацебо ($p<0,0001$). Профилактические свойства эналаприла в отношении развития СД были особенно выражены у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [18].

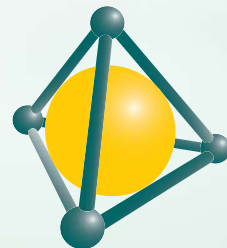
На сегодняшний день эналаприл относится к числу ИАПФ, позитивное влияние которых на течение ХСН (улучшение симптоматики, снижение смертности) убедительно доказано в клинических исследованиях и не вызывает сомнений. Именно поэтому препарат давно включен в отечественные, европейские и североамериканские клинические рекомендации по лечению больных ХСН [19].

Особенности лекарственной формы препарата Берлиприл®

Степень абсорбции ИАПФ варьирует у разных препаратов в пределах от 25 до 75%. Одним из факторов, определяющих биодоступность ИАПФ, является их взаимодействие с пищей. Так, например, пища может снизить всасывание каптоприла на 30–40%, поэтому препарат необходимо принимать не менее чем за час до еды. Прочие ингибиторы АПФ характеризуются более стабильной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и могут назначаться как до, так и после еды [20, 21].

У пациентов с застойной ХСН или заболеваниями ЖКТ пассаж содержимого по кишке по времени удлиняется, таким образом риск воздействия агрессивной среды на препарат как химическое вещество

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.

возрастает, в том числе увеличивается вероятность его гидролиза. Такая задержка особенно негативно воздействует на структуру ИАПФ, являющихся пролекарствами. Чем дальше пролекарство находится в просвете кишки, тем больше его активного, но намного хуже всасываемого метаболита образуется еще до попадания в кровоток (например, биодоступность эналаприла при приеме внутрь – 60–70%, а его активного метаболита эналаприлата – около 10%).

Примером решения подобной проблемы является специальная лекарственная форма препарата Берлиприл®, защищающая его действующее вещество эналаприл от преждевременного разрушения в ЖКТ. Берлиприл® более устойчив к агрессивной среде кишечника, что показано в исследовании по изучению способности препаратов эналаприла разных производителей противостоять гидролизу. Было установлено, что *in vitro* под влиянием раствора соляной кислоты в концентрации, эквивалентной неферментативной активности желудочного сока, Берлиприл® достоверно меньше подвергается гидролизу и трансформации в эналаприлат ($p < 0,01$) [22, 23]. Таким образом, Берлиприл®, являясь генерическим препаратом эналаприла, который, будучи биоэквивалентным оригинальному эналаприлу, обладает, в сравнении с другими генериками, большей биодоступностью и более прогнозируемому клиническому эффекту.

Литература

- Volpe M., Tocci G., Pagannone E. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Ital Heart J.* 2005 May; 6: Suppl 1: 16S–23S.
- Re R.N. Mechanisms of disease: local renin-angiotensin-aldosterone systems and the pathogenesis and treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2004 Nov; 1 (1): 42–7.
- Lob H., Rosenkranz A.C., Breitenbach T. et al. Antioxidant and Nitric Oxide-Sparing Actions of Dihydropyridines and ACE Inhibitors Differ in Human Endothelial Cells. *Pharmacology.* 2005 Oct 10; 76 (1): 8–18.
- Yoshida H., Kusama Y., Kodani E. et al. Pharmacological Preconditioning With Bradykinin Affords Myocardial Protection Through NO-dependent Mechanisms. *Int Heart J.* 2005 Sep; 46 (5): 877–87.
- Goldsmith S.R. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2004 Jul; 1 (2): 45–50.
- Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation.* 1995 Feb 1; 91 (3): 698–706.
- Demers C., Mody A., Teo K.K. et al. ACE Inhibitors in Heart Failure: What More Do We Need to Know? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005; 5 (6): 351–9.
- Wing LM, Reid CM, 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: 583–92.
- Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998 Mar 5; 338: 645–52.
- Otero M.L., Claros N.M. Manidipine versus enalapril monotherapy in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, 24-week study. *Clin Ther.* 2005 Feb; 27 (2): 166–73.
- Sharpe D.N., Murphy J., Coxon R. et al. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Circulation.* 1984; 70: 271–8.
- Cleland J.G., Dargie H.J., Ball S.G. et al. Effects of enalapril in heart failure: a double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones, and metabolic state. *Br Heart J.* 1985; 54: 305–12.
- Chrysant S.G., Gollub S., Dunn M.I. et al. Hemodynamic and metabolic effects of enalapril in patients with heart failure. *Clin Cardiol.* 1985; 8: 585–90.
- McGrath B.P., Arnold L., Matthews P.G. et al. Controlled trial of enalapril in congestive cardiac failure. *Br Heart J.* 1985; 54: 405–14.
- Enalapril C.H.F. Investigators. Long-term effects of enalapril in patients with congestive heart failure: a multicenter, placebo-controlled trial. *Heart Failure.* 1987; 3: 102–107.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991 Aug 1; 325 (5): 293–302.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992 Sep 3; 327 (10): 685–91.
- Vermees E., Ducharme A., Bourassa M.G. et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 2003 Mar 11; 107 (9): 1291–6.
- Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 11: 1: 57.
- Duchin K.L., McKinstry D.N., Cohen A.I. et al. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. *Clin Pharmacokinet.* 1988 Apr; 14 (4): 241–59.
- Gomez H.J., Cirillo V.J., Irvin J.D. Enalapril: a review of human pharmacology. *Drugs.* 1985; 30: Suppl 1: 13–24.
- 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.
- Киякбаев Г.К. Пути оптимизации лечения ингибиторами АПФ. *Трудный пациент.* 2007; 12–13: 37–42.

Информация о препарате

БЕРЛИПРИЛ® (Берлин-Хеми АГ, 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.