

Сердечно-сосудистые заболевания и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: фокус на эналаприл

Г.А. Барышникова

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации.
Москва, Россия

Cardiovascular disease and ACE inhibitors: focusing on enalapril

G.A. Baryshnikova

Teaching and Research Medical Center, RF President Administration. Moscow, Russia

Эналаприл — один из наиболее хорошо и всесторонне изученных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), доказавший свою высокую эффективность при лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка, в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда. Одним из лучших дженериков эналаприла является Берлиприл® — ИАПФ с уникальной структурой, обеспечивающей 100% биодоступность действующего вещества.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, эналаприл, артериальная гипертензия, органопротективное действие.

Enalapril is one of the best-studied ACE inhibitors, demonstrating high effectiveness in treating arterial hypertension, chronic heart failure, and left ventricular dysfunction, including that after myocardial infarction. One of the best enalapril generics is Berlipril® — an ACE inhibitor with unique structure, providing 100% bioavailability of the active agent.

Key words: ACE inhibitors, enalapril, arterial hypertension, organo-protective action.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) более 30 лет. Помимо высокой антигипертензивной эффективности их отличает хорошая переносимость, метаболическая нейтральность и, самое главное, способность снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО), увеличивать продолжительность жизни. Установлена важнейшая роль ИАПФ в улучшении прогноза при ХСН и дисфункции левого желудочка (ЛЖ). При назначении в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) они уменьшают патологическое ремоделирование ЛЖ, снижая в дальнейшем риск развития аневризмы сердца и прогрессирующей СН. В последние годы появились дополнительные показания для назначения ИАПФ: мозговой инсульт (МИ), транзиторная ишемическая атака, стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС). Таким образом, ИАПФ завоевали прочные позиции среди препаратов, применяемых для лечения ССЗ.

ИАПФ подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, улучшают функ-

цию эндотелия, усиливают эндотелий-зависимую вазодилатацию. Помимо кардио- и ангиопротективного ИАПФ оказывают отчетливое нефропротективное действие, предотвращая или замедляя прогрессирование гломерулосклероза при АГ и диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 и 2 типа (СД-1 и СД-2). В последние годы появились данные о том, что препараты, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), назначенные с целью лечения АГ и ХСН, способны снижать риск развития СД [1].

ИАПФ при АГ

Из всех существующих в настоящее время препаратов для лечения АГ, именно в отношении ИАПФ, в частности эналаприла, накоплены наиболее обширные клинические данные, свидетельствующие в пользу их назначения при ССЗ.

Антигипертензивное действие ИАПФ основано на уменьшении образования ангиотензина II (АТII) (рисунок 1), оказывающего мощное вазоконстрикторное действие, повышающего активность симпатoadrenalовой системы (САС), стимулирующего образование альдостерона с последующей задержкой нат-

рия и воды. Помимо этого ИАПФ влияют на активность кининовой системы, замедляя инактивацию брадикинина, результатом чего служит увеличение образования сосудорасширяющих простагландинов (PG) и оксида азота (NO). Первоначально считали, что ИАПФ снижают уровень АТ в плазме (циркулирующая РААС), позже было доказано существование так называемых тканевых РААС в эндотелии сосудов, в сердце, почках, надпочечниках. С воздействием ИАПФ на тканевые РААС связывают наличие у них органопротективных (кардио-, нефро-, ангио-) эффектов. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), диагностируемая у 30-60% больных АГ, является независимым, прогностически неблагоприятным фактором риска (ФР) развития ССО у больных АГ. Из антигипертензивных препаратов ИАПФ наиболее эффективны в плане влияния на ГЛЖ, т.к. уменьшают степень выраженности ГЛЖ на 13-25%.

В настоящее время в России зарегистрировано около полтора десятка ИАПФ, отличающихся друг от друга по прочности связывания АПФ, действующих непосредственно (активные лекарства — каптоприл, лизиноприл) или путем образования активного метаболита (пролекарства — большинство остальных ИАПФ), длительности действия, путям выведения. ИАПФ назначаются *per os*, 1-2 раза в сутки. Снижение АД наблюдается в первые часы после приема препарата, однако максимальный антигипертензивный эффект наступает через несколько недель регулярного приема.

К несомненным достоинствам ИАПФ относят метаболическую нейтральность: они не вызывают дислипидемию, не повышают уровень мочевой кислоты и даже способны снижать инсулинорезистентность у больных с метаболическим синдромом. Показано благоприятное влияние ИАПФ на некоторые параметры гемостаза (снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, увеличение тканевого активатора плазминогена). В целом ИАПФ либо не влияют на основные ФР ССЗ, либо оказывают на них благоприятное действие.

Все вышесказанное позволяет с успехом применять ИАПФ для лечения АГ у лиц любого возраста и пола, с сопутствующими нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов, при любых проявлениях ИБС, бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких, поражениях периферических сосудов. Несомненно, следует отдавать предпочтение ИАПФ у больных АГ с дисфункцией ЛЖ, не говоря уже о наличии клинически выраженных проявлений недостаточности кровообращения, а также после перенесенного ИМ. Аналогичным образом выбор в пользу ИАПФ должен быть сделан при наличии ГЛЖ, поскольку эти препараты являются наиболее эффективными в плане ее регресса.

У больных СД и АГ ИАПФ являются препаратами выбора, предотвращая развитие диабетической нефропатии либо замедляя прогрессирование уже су-

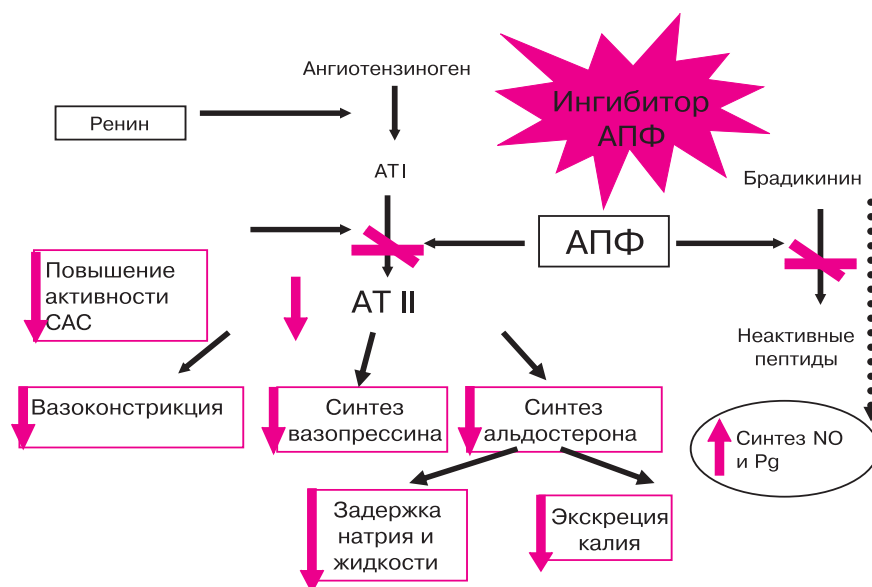
ществующей нефропатии. Еще более важным представляется их способность предотвращать ССО и улучшать прогноз у этих больных. Результаты двух крупных рандомизированных многоцентровых исследований FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial) (фозиноприл) и ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes) (эналаприл) свидетельствуют, что ИАПФ предупреждают развитие ССО у больных СД-2 с АГ значительно эффективнее, чем дигидропиридиновые антагонисты кальция. ИАПФ не только являются высокоэффективными, хорошо переносимыми антигипертензивными препаратами с доказанным органопротективным эффектом, но и способны снизить частоту ССО, увеличить продолжительность жизни больных АГ: исследования CAPPP (Captopril Prevention Project), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), ANBP 2 (Australian National Blood Pressure study 2). В исследовании ANBP 2, продолжавшемся в среднем 4,1 года, сравнивали у 6083 больных АГ в возрасте 65-84 года эффективность эналаприла и гидрохлортиазида. По антигипертензивному действию препараты оказались сопоставимы, однако риск сердечно-сосудистых событий или смерти у больных, использовавших ИАПФ, оказался на 11% меньше, чем у принимавших диуретики ($p=0,05$), преимущественно за счет снижения риска развития ИМ у мужчин [2].

ИАПФ при ХСН

ИАПФ не случайно называют «краеугольным камнем» в лечении ХСН, поскольку помимо уменьшения выраженности клинических симптомов (одышка, слабость и отеки), ИАПФ увеличивают у больных толерантность к физической нагрузке, уменьшают необходимость госпитализации из-за нарастания явлений декомпенсации, и, наконец, улучшают прогноз при этом тяжелом заболевании.

Назначение ИАПФ показано как при начальной, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, так при самой тяжелой стадии ХСН. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на продление жизни больных с ХСН.

Первым исследованием, в котором была продемонстрирована способность ИАПФ снижать смертность больных с ХСН IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), было плацебо-контролируемое исследование CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) [3]: при назначении эналаприла через 6 месяцев смертность снизилась на 40%, через 12 месяцев разница с группой плацебо составила 31%. Через год исследование закончилось, и больные из группы плацебо также были переведены на эналаприл. Интересно, что при повторном (через 10 лет) изучении результатов в обеих группах оказалось, что у больных, которым эналаприл был назначен годом ранее, сохранялась более низкая смертность.



Примечание: изменения, происходящие под влиянием ИАПФ, обозначены голубой стрелкой.

Рис.1 Механизм антигипертензивного эффекта ИАПФ.

Способность эналаприла значительно снижать смертность у пациентов с умеренной и выраженной СН была подтверждена в исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) Treatment [4]. Наряду с этим в исследовании SOLVD Prevention было показано, что эналаприл у больных с дисфункцией ЛЖ, в отсутствие клинических симптомов застойной СН, замедляет ее прогрессирование [5]. Следовательно, эналаприл следует назначать на стадии дисфункции ЛЖ (при снижении фракции выброса (ФВ) <35%), не дожидаясь развития клинически выраженной ХСН. Уникальное по продолжительности (12 лет) исследование X SOLVD, в котором продолжали наблюдать за участниками исследования SOLVD, показало, что на фоне терапии эналаприлом уменьшается отдаленная смертность у больных со сниженной ФВ.

В целом, увеличение продолжительности жизни у больных с дисфункцией ЛЖ составило 9,4 месяцев ($p=0,004$) [6].

В исследовании V-HeFT-II (Veterans Affairs Heart Failure Trial) [7] действие эналаприла сравнили с эффективностью комбинации гидралазина (артериальный вазодилататор) и изосорбида динитрата (преимущественно венозный вазодилататор). Указанная комбинация препаратов снижает пред- и постнагрузку, но не влияет на нейрогормональную активность. В группе больных, получавших комбинацию гидралазин/изосорбид динитрат, было отмечено более выраженное увеличение ФВ, однако смертность по истечении 2-летнего периода наблюдения оказалась более низкой в группе больных, лечившихся эналаприлом, что свидетельствует о важ-

Таблица 1

Исследования по оценке эффективности ИАПФ при ИМ

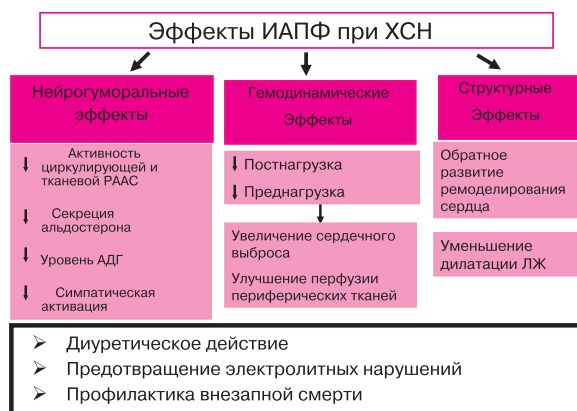
ИАПФ	Исследование	Количество больных (n)	Селективность исследования	Снижение смертности
Каптоприл	SAVE (1992)	2231	+	+
Лизиноприл	GISSI-3 (1994)*	18895	-	+
Рамиприл	AIRE (1993)	2006	+	+
Трандолаприл	TRACE (1995)	1749	+	+
Фозиноприл	FAMIS (1997)	285	+	+
Эналаприл	PRACTICAL (1994)	225	+	+
Зофеноприл	SMILE (1995)	1556	+	+

Примечание: GISSI-3 – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.

Таблица 2

Режим дозирования Берлиприла® при АГ и ХСН

Начальная доза	Поддерживающая доза	Максимальная доза
5 мг 1 р/сут.	АГ 10-20 мг 1 р/сут.	40 мг/сут. в 2 приема
2,5- 5 мг 1 р/сут.	СН 5-10 мг 1 р/сут.	20 мг/сут. в 2 приема
Пациентам с АГ или СН с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин)		
2,5 мг 1 р/сут.	5 мг 1 р/сут.	10 мг/сут. в 2 приема



Примечание: АДГ — антидиуретический гормон.

Рис. 2 Основные эффекты ИАПФ при лечении ХСН.

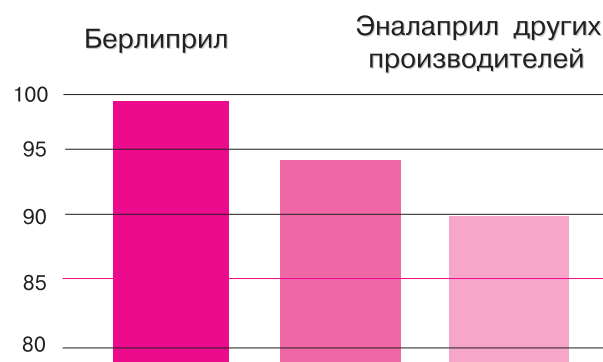
ной роли при лечении ХСН нейрогормональной активности ИАПФ (рисунок 2).

По данным мета-анализа крупных, многоцентровых исследований (SOLVD Prevention, V-HeFT-II, SOLVD treatment, CONSENSUS-I и др.) использование ИАПФ в комплексном лечении больных ХСН снижает риск смерти на 12-39% (в среднем на 23%), риск декомпенсации — на 35% [8].

Эффект эналаприла при ХСН является дозозависимым. Снижение смертности при использовании дозы эналаприла 40 мг/сут. (исследование CONSENSUS) было большим, чем при дозе 20 мг/сут. (исследование SOLVD), составив 27% и 16% соответственно [9].

ИАПФ при ИМ

При проведении рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований: AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation), FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study), ИАПФ в острой стадии ИМ назначались селективно пациентам с дисфункцией ЛЖ (таблица 1). Результаты этих исследований убедительно свидетельствовали о пользе назначения ИАПФ всем больным с Q-ИМ, особенно передней локализации, имевшим в остром периоде ИМ явную или скрытую СН. Интересно отметить, что через несколько лет было проведено исследование PRACTICAL (Placebo-controlled, Randomized, ACE inhibitor, Comparative Trial in Cardiac infarction and LV function) [10]. В этом плацебо-контролируемом исследовании эналаприл и каптоприл назначали *per os* с первых суток развития ИМ. Оба препарата положительно влияли на ФВ ЛЖ, уменьшали дилатацию ЛЖ (эхокардиографию выполняли исходно и через 3 месяца), однако выживаемость через 3 месяца и к 1 году оказалась достоверно выше только в группе эналаприла. После завершения исследования SMILE II (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation II) препаратом выбора для лечения острого ИМ стал ИАПФ зофеноприл, снизивший отдаленную смертность на 29%.



Примечание: данные Института Химии Варшавской Медицинской Академии производителей.

Рис. 3 Степень устойчивости к гидролизу эналаприла различных производителей.

Таким образом, ИАПФ могут быть назначены в остром периоде ИМ после стабилизации гемодинамики, как правило, на 2-3 сутки от начала заболевания. Начинать терапию ИАПФ следует с минимальных доз, увеличивая их лишь по мере стабилизации гемодинамики под контролем АД.

ИАПФ при диабетической и недиабетической нефропатии

В настоящее время доказано, что АПГ является ключевым звеном в механизмах прогрессирования нефропатий за счет системной АГ, нарушения внутривисочечной гемодинамики, повышения проницаемости клубочкового фильтра, увеличения протеинурии, активации процессов пролиферации клеток. Альбумин оказывает токсическое действие на эпителиоциты проксимальных канальцев, активирует их апоптоз. ИАПФ и АРА II — важнейшие компоненты нефропротективной стратегии лечения. Важной составляющей нефропротективного эффекта ИАПФ является их антипротеинурическое действие.

Среди антигипертензивных препаратов ИАПФ обладают наиболее выраженным антипротеинурическим действием, причем снижение системного АД не является обязательным условием для снижения протеинурии. Тонус эфферентных (выносящих) артериол почечного клубочка в значительной степени определяется уровнем АПГ. ИАПФ, снижая образование АПГ, способствуют расширению эфферентных артериол, снижая, тем самым, внутриклубочковое давление и проницаемость клубочков для белка. ИАПФ должны назначаться как можно раньше, т.к. на стадии микроальбуминурии (МАУ) возможно остановить прогрессирование патологического процесса в почках, в то время как на стадии протеинурии можно лишь замедлить развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), отодвинуть необходимость перевода больного на гемодиализ. У больных СД-2 без АГ, но у которых была выявлена МАУ, назначение эналаприла привело за 7 лет наблюдения к снижению риска нарастания МАУ на 41% в год и уменьшению роста креатинина

на 3,3% в год [11]. Отчасти именно благодаря наличию нефропротективного действия, ИАПФ являются препаратами выбора при лечении АГ у больных СД.

Остается дискуссионным вопрос о возможности назначения ИАПФ больным с ХПН, у которых возможно как снижение, так и увеличение уровня креатинина, увеличение концентрации калия. У больных с двусторонним стенозом почечных артерий при назначении ИАПФ возможно резкое снижение СКФ с быстрым ростом уровня креатинина. Больные пожилого возраста с генерализованным атеросклерозом относятся к группе риска ухудшения функции почек при терапии ИАПФ и нуждаются в особо тщательном контроле содержания креатинина и калия. У больных с ХПН при исходном уровне креатинина 350–500 мкмоль/л и повышении креатинина крови на 20% от исходного уровня ИАПФ следует отменить [12]. В целом назначение ИАПФ больным с ХПН отодвигает необходимость диализа на 4 года.

Эналаприл является одним из первых ИАПФ, хорошо изученным, применяемым в клинической практике > 25 лет. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность эналаприла как при лечении АГ, в т.ч. у больных СД, так и при лечении ХСН, дисфункции ЛЖ. У эналаприла имеется серьезная доказательная база, причем эффективность препарата доказана в исследованиях не только с суррогатными, но и с жесткими конечными точками. Не случайно эналаприл называют «золотым стандартом» среди ИАПФ. В последние годы продолжают исследования эналаприла, открывающие свойства препарата с новой, неожиданной стороны и расширяющие возможности его назначения.

Упомянулось о способности ИАПФ снижать риск развития СД. Подтверждение этому было получено при ретроспективном анализе результатов исследований SOLVD: СД развился у 5,9% больных в группе эналаприла, у 22,4% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Еще более впечатляющими оказались данные о частоте развития СД в подгруппе больных с исходно повышенным уровнем глюкозы в диапазоне 6,1–7,0 ммоль/л: частота развития СД в группе эналаприла составила 3,3% vs 48% в группе плацебо ($p < 0,0001$) [13].

В этом же исследовании SOLVD при ретроспективном анализе группы больных, получавших эналаприл, обнаружено снижение частоты развития мерцательной аритмии (МА). У больных, лечившихся эналаприлом, частота развития МА составила 5,4% vs 24% в группе плацебо ($p < 0,0001$) [14]. Таким образом, при назначении больным с дисфункцией ЛЖ ИАПФ эналаприла не только

уменьшается выраженность клинической симптоматики и улучшается выживаемость, но и снижается риск развития СД, МА, способных в значительной степени ухудшить прогноз при ССЗ.

Одним из самых лучших дженериков эналаприла, несомненно, является препарат Берлиприл® (БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия). Он выпускается в таблетках по 5, 10 и 20 мг. Особенности режима дозирования при АГ и ХСН, в т.ч. у больных с выраженным нарушением функции почек (препарат преимущественно экскретируется с мочой) представлены в таблице 2.

Следует помнить, что эналаприл является пролекарством и только после превращения в результате гидролиза в эналаприлат — активную форму эналаприла — начинает «работу» по снижению образования АПН. Но гидролиз может начинаться еще в кислой среде желудка, в этом случае уменьшается биодоступность препарата, т.к. эналаприлат практически не абсорбируется из желудка [15]. Исследование, проведенное в 2003–2004 гг. сотрудниками Института Химии Варшавской Медицинской Академии, выявило различную устойчивость к гидролизу под воздействием желудочного сока эналаприла четырех производителей (рисунк 3). Берлиприл® оказался единственным эналаприлом с уникальной структурой — Системой Внутренней Стабилизации (СВС), предохраняющей препарат от преждевременного гидролиза и обеспечивающей практически 100% биодоступность действующего вещества.

Если попытаться представить схематично таблетку Берлиприла®, то она представляет собой микроскопические гранулы эналаприла, бережно «завернутые» в сложную по составу многокомпонентную защитную оболочку, которую назвали СВС. Благодаря СВС Берлиприл® менее требователен к условиям хранения (устойчив при температуре > 30°C и повышенной влажности).

Заключение

Эффективность при ССЗ ИАПФ эналаприла многократно подтверждена в ряде крупномасштабных, международных исследований. Среди прочих ИАПФ его считают «эталонным» препаратом и именно с эналаприлом сравнивают новые препараты данного класса. Берлиприл® является одним из наиболее эффективных, давно известных и с успехом применяемых в России дженериков эналаприла. Особенностью Берлиприла® служит наличие СВС, предохраняющей входящий в его состав эналаприл от преждевременного гидролиза на этапах хранения и всасывания из желудочно-кишечного тракта, обеспечивая более высокую биодоступность и тем самым возможность назначения в меньшей дозе.

Литература

1. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30(6): 487-96.
2. 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(7): 583-92.
3. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
5. 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; 327: 685-91.
6. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, 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; 361(9372): 1843-8.
7. Loeb HS, Johnson G, Henrick A, et al. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(6 Suppl): VI78-87.
8. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18): 1450-6.
9. Luzier AB, Forrest A, Adelman M, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor underdosing on rehospitalization rates in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 82(4): 465-9.
10. Foy SG, Crozier IG, Turner JG, 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; 73(16): 1180-6.
11. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156(3): 286-9.
12. Шестакова М.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и патология почек: непревзойденный нефропротективный эффект. *Cons Med* 2002; 4(3): 134-6.
13. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, 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; 107(9): 1291-6.
14. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107(9): 2926-31.
15. Tabacova SA, Kimmel CA. Enalapril: pharmacokinetic/dynamic inferences for comparative developmental toxicity. A review; *Reproductive Toxicology* 2001; 15: 467-78.

Поступила 14/05-2007