

ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РОЛЬ ЭНАЛАПРИЛА

Л. Стрижаков, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: strizhakov76@mail.ru

Обсуждается опыт клинических исследований, в которых изучали применение эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: эналаприл, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, хроническая сердечная недостаточность.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) продемонстрировали свою способность улучшать прогноз при ряде сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Необходимость их назначения при наиболее распространенных ССЗ сегодня не вызывает сомнений. В многочисленных клинических исследованиях, а также в условиях реальной врачебной практики установлено позитивное влияние ИАПФ при артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), ИБС, сахарном диабете (СД). Эналаприл является эталонным ИАПФ благодаря выгодным фармакологическим свойствам, хорошей переносимости и экономической доступности.

ХСН характеризуется снижением насосной функции сердца, чаще всего – вследствие поражения миокарда, что приводит к снижению кровоснабжения органов и тканей. В большинстве исследований показано, что снижение фракции выброса (ФВ) и увеличение объема полости левого желудочка (ЛЖ) представляют собой независимые прогностически неблагоприятные факторы, сопряженные с повышенным риском развития ХСН и ассоциирующиеся с трехкратным увеличением смертности среди больных, перенесших инфаркт миокарда [1–4].

Хорошо известно, что падение сердечного выброса при снижении сократительной функции миокарда компенсируется 2 механизмами: механизмом Франка–Старлинга и активацией нейрогуморальных систем. Активация симпатико-адреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и системы аргинин-вазопрессина приводит к повышению тонуса сосудов, задержке натрия и воды с увеличением объема циркулирующей крови. Кроме того, эти процессы запускают механизм длительной компенсации, главным компонентом которого является ремоделирование миокарда и сосудов. Процесс ремоделирования сердца при ХСН приводит к прогрессирующей дилатации полости ЛЖ с переходом к гемодинамически более невыгодной сферической его форме, росту миокардиального стресса и постепенному снижению сократительной функции. Эти морфофункциональные изменения носят дезадаптивный характер и способствуют

появлению клинических признаков ХСН [5, 6]. Специфические нарушения, являющиеся причиной расстройств модулирующей функции миокарда, в основном связаны с патологией адренергической системы, в частности с истощением адренергической стимуляции вследствие изменения количества рецепторов.

Изучение патогенеза ССЗ позволило установить общность целого ряда их патологических звеньев, ведущее место среди которых занимает активация РААС. Общеизвестно, что ангиотензин II (АТII) способствует пролиферации и гипертрофии гладких миоцитов сосудистой стенки. По современным представлениям, ИАПФ снижают уровень как тканевого, так и плазменного АПФ, который катализирует синтез АТII и инактивацию брадикинина. Расширение сосудов под действием ИАПФ преимущественно обусловлено отсутствием АТII, сосудорасширяющим воздействием брадикинина и некоторых простагландинов, повышением синтеза эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота – NO) [7]. Оксид азота, кроме того, предупреждает агрегацию тромбоцитов и снижает активность моноцитов в очаге атеросклеротического поражения, препятствуя их трансформации в липидсодержащие макрофаги, что имеет значение для торможения процессов атерогенеза [8]. Важно отметить, что ИАПФ воздействуют не только на РААС, но и на симпатико-адреналовую систему, гиперактивность которой занимает важное место в генезе АГ и ХСН [9].

ИАПФ являются препаратами выбора при лечении ХСН любой степени тяжести (от бессимптомной дисфункции ЛЖ до дисфункции IV функционального класса – ФК) 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 [10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНАЛАПРИЛА ПРИ ХСН

В настоящее время убедительно показана способность ИАПФ вызывать регресс гипертрофии ЛЖ и предотвращать развитие левожелудочковой дисфункции (исследования SOLVD, TRACE, SAVE, AIRE). Способность ИАПФ снижать риск развития сердечной недостаточности у больных с несколькими факторами риска ИБС продемонстрирована в исследовании HOPE.

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

Знаменательными стали результаты исследования CONSENSUS [12], опубликованные в 1987 г. (табл. 1). В данное двойное слепое исследование были включены 253 пациента (средний возраст – 70 лет, женщин – 30%) с тяжелой ХСН (IV ФК по шкале NYHA), которые были рандомизированы в группы приема эналаприла (2,5–40 мг/сут) или плацебо. В 73% наблюдений ХСН имела ишемический генез, у 21,5% больных имела 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% ($p=0,003$). Исследование было досрочно прекращено, поскольку смертность в контрольной группе была высокой – 54%. Все больные, участвующие в исследовании, в дальнейшем стали принимать эналаприл. Анализ результатов лечения через 10 лет показал, что продолжительность жизни больных увеличилась в 1,5 раза, а снижение риска смерти составило 30%.

Крупнейшее исследование SOLVD продемонстрировало эффективность эналаприла при ХСН у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [13]. В исследование включили пациентов с ФВ 35% и менее (средний возраст пациентов – 61 год, женщин – 20%, в 72% случаев ХСН была ишемической этиологии), которые были рандомизированы в группы приема эналаприла ($n=1285$) или плацебо ($n=1284$). Средняя продолжительность наблюдения составила 3,5 года. В группе больных, принимающих эналаприл, наблюдали достоверное снижение смертности, причем в основном – за счет воздействия на симптоматику ХСН (табл. 2).

В другом исследовании, V-HeFT, у мужчин с ХСН эффект эналаприла сравнивали с таковым в случае применения комбинации гидралазина и изосорбида динитрата [14]. Смертность в группе, получавшей эналаприл, через 2 года была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших гидралазин/изосорбид динитрат: 18 и 25% соответственно ($p=0,016$).

Способность эналаприла уменьшать сердечно-сосудистую летальность и улучшать течение ХСН было в дальнейшем подтверждено при более тщательном анализе результатов исследования SOLVD. Показано, что применение эналаприла на ранних стадиях сердечной недостаточности (у больных с левожелудочковой дисфункцией, сниженной ФВ, но при отсутствии клинических симптомов застойной сердечной недостаточности) замедляет прогрессирование сердечной недостаточности [15]. Было также установлено, что эналаприл достоверно снижает риск развития СД у пациентов с ХСН. В специально выделенной для

изучения этого вопроса подгруппе 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.

Таким образом, сегодня 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 включен в отечественные клинические рекомендации по лечению больных с ХСН [16].

Согласно рекомендациям, ИАПФ:

- показаны всем больным с ХСН (при любой этиологии и стадии процесса);
- улучшают клиническую симптоматику и качество жизни;
- замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз у больных с ХСН, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации;
- эффективны на разных стадиях ХСН – от самых ранних, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсации;
- чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов;
- назначение ИАПФ – обоснованный способ лечения ХСН с сохраненной систолической функцией сердца (уровень рекомендаций – IА, степень доказанности – В);
- отказ от назначения ИАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти больных с ХСН в стадии декомпенсации.

Отмечаются различия в эффективности ИАПФ в зависимости от пола пациента: при наличии клинических признаков ХСН ИАПФ более эффективны у мужчин (метаанализ исследований SAVE, SOLVD, CONSENSUS, SMILE, TRACE) и в меньшей степени способны снижать смертность у женщин,

особенно с бессимптомной дисфункцией ЛЖ. Результаты многоцентровых исследований убедительно доказали их эффективность и безопасность у пациентов как с начальной (I ФК), умеренной (II ФК), так и с тяжелой ХСН (III–IV ФК).

Таким образом, ИАПФ не только снижают 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<35%, еще не сопровождающейся клиническими проявлениями ХСН.

В основных исследованиях, в которых доказана спо-

Таблица 1

Снижение абсолютного риска развития осложнений ХСН при использовании эналаприла (исследование CONSENSUS)

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

Таблица 2

Снижение абсолютного риска развития осложнений ХСН при использовании эналаприла (исследование SOLVD)

Конечная точка	Группа эналаприла, %	Группа плацебо, %	Снижение абсолютного риска, ‰
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

способность ИАПФ улучшать выживаемость больных с ХСН, назначали большие дозы препаратов. В повседневной практике врачи чаще всего назначают ИАПФ в меньших дозах. Терапию ХСН начинают со стартовой дозы эналаприла, которая составляет 2,5 мг, и затем постепенно повышают ее до 20 мг (по 10 мг 2 раза в сутки). Следует начинать лечение ИАПФ с маленьких доз с дальнейшим их удвоением каждые 1–2 нед при хорошем самочувствии пациента и отсутствии побочных реакций.

В исследовании NETWORK сравнивали эффективность и безопасность лечения ХСН эналаприлом в дозах по 2,5 мг 2 раза в сутки (506 больных), по 5 мг 2 раза в сутки (510 больных) и по 10 мг 2 раза в сутки (516 больных) в течение 24 нед. В итоге отмечена небольшая и недостоверная тенденция к снижению смертности при применении высокой (20 мг/сут) дозы эналаприла – 2,9% против 3,3% при дозе 10 мг/сут и 4,2% – при наименьшей дозе 5 мг/сут. Заболеваемость, частота обострений ХСН и число госпитализаций не зависели от дозы препарата.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА БЕРЛИПРИЛ®

Эффективность лекарственных препаратов зависит от особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики. В полной мере это относится и к группе ИАПФ. Так, степень абсорбции ИАПФ колеблется у разных препаратов в пределах от 25 до 75%. Один из факторов, определяющих биодоступность ИАПФ – их взаимодействие с пищей. Так, пища может снизить всасывание каптоприла на 30–40%, поэтому препарат необходимо принимать не менее чем за 1 ч до еды. Прочие ИАПФ характеризуются более стабильной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и могут назначаться как до, так и после еды. У пациентов с застойной ХСН или заболеваниями ЖКТ перистальтика кишечника ухудшается, следовательно период пассажа содержимого по кишечнику увеличивается и риск воздействия агрессивной среды на препарат возрастает, в том числе увеличивается вероятность его гидролиза. Такая задержка особенно негативно воздействует на структуру ИАПФ, являющихся пролекарствами. Чем дольше пролекарство находится в просвете кишечника, 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 данной проблемы является включение в состав магнезия карбоната легкого основного в качестве наполнителя со стабилизирующей функцией (Берлиприл®, Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия), который защищает действующее вещество эналаприл от преждевременного гидролиза в ЖКТ. Берлиприл® более устойчив к агрессивной среде ЖКТ, что показано в исследовании по изучению способности препаратов эналаприла разных производителей противостоять гидролизу*. Установлено, что *in vitro* под влиянием раствора соляной кислоты в концентрации, соответствующей неферментативной активности желудочного сока, Берлиприл® достоверно меньше подвергается гидролизу и трансформации в эналаприлат ($p < 0,01$). Таким образом, Берлиприл®, будучи биоэквивалентным оригинальному эналаприлу [17], обладает более прогнозируемым клиническим эффектом.

*Определение степени устойчивости к гидролизу различных эналаприлов. Институт химии Варшавской медицинской академии, 2004.



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



**Стабильность –
признак
мастерства!**



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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Рациональное комбинирование препаратов позволяет не только достигать большей клинической эффективности, но и уменьшать выраженность нежелательных эффектов. Кроме того, применение комбинированных препаратов способно увеличивать приверженность больных лечению. Комбинация ИАПФ и мочегонного препарата предпочтительна [18, 19] и успешно используется в лечении пациентов с ХСН. Форма препарата Берлиприл® плюс представляет собой комбинацию эналаприла и гидрохлортиазида.

Таким образом, в современной терапевтической практике ИАПФ являются препаратами 1-й линии в лечении пациентов с ХСН вне зависимости от этиологии ХСН и степени тяжести клинической симптоматики. Накопленный опыт клинических исследований свидетельствует о том, что препараты данной группы способны не только улучшать качество жизни больных, но и увеличивать продолжительность их жизни. Доказательная база в отношении эналаприла свидетельствует о его эффективности и высокой степени безопасности при лечении ХСН.

Литература

- Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990; 16: 1–6.
- Pfeffer M., Pfeffer I. Reversing cardiac hypertrophy in hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1990; 322: 1388–90.
- Vakili B., Okin P., Devereux R. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // *Am. Heart. J.* – 2001; 141: 334–41.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность: избранные лекции по кардиологии / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 428 с.
- Терещенко С.Н. Систолическая функция левого желудочка в развитии хронической сердечной недостаточности и ингибиторы АПФ // *Consilium Medicum.* – 2002; 4 (11): 32–5.
- Мазур Н.А. Систолическая форма хронической застойной сердечной недостаточности и ее лечение // *Тер. арх.* – 1996; 8: 5–8.
- Lob H., Rosenkranz A., Breitenbach T. et al. Antioxidant and Nitric Oxide-Sparing Actions of Dihydropyridines and ACE Inhibitors Differ in Human Endothelial Cells // *Pharmacology.* – 2005; 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; 46 (5): 877–87.
- Goldsmith S. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure // *Curr. Heart. Fail. Rep.* – 2004; 1 (2): 45–50.
- Demers C., Mody A., Teo K. et al. ACE Inhibitors in Heart Failure: What More Do We Need to Know? // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2005; 5 (6): 351–9.
- Sharpe D., 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.
- 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.
- 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.
- Johnson G., Carson P., Francis G., Cohn J. 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; 87 (6): 132–9.
- Vermees E., Ducharme A., Bourassa M. 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.
- Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр) // *Сердечная недостаточность.* – 2010; 11 (1): 57.
- Стуров Н.В. Применение эналаприла при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база. Трудный пациент. 2011; 9: 5: 13–16.
- Andrejak M., Zannad F., Laville M. Evaluation of different approaches to the treatment of arterial hypertension: combination treatment with low dose perindopril/indapamid versus sequential treatment of stepped-dose treatment. // *Therapie* 2003; 58(4):351-52
- Фомин В.В. Долгосрочное управление риском при артериальной гипертензии: фокус на периндоприл. // *Фарматека.* – 2011; 8 (221): 8–13.

PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: THE ROLE OF ENALAPRIL

L. Strizhakov, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper discusses the experience of clinical trials of enalapril used in patients with chronic heart failure.

Key words: enalapril, angiotensin-converting enzyme inhibitors, chronic heart failure.