

## Возможности применения препаратов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. Москва, Россия

На протяжении 30 лет ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) играют ключевую роль в лечении артериальной гипертензии (АГ) и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре представлены механизмы действия и органопротективные эффекты ИАПФ. Наиболее изученным и широко применяемым в мировой клинической практике является эналаприл. Проанализированы результаты исследований применения эналаприла при АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, метаболическом синдроме у женщин в постменопаузе. Показано, что можно успешно и безопасно применять комбинированную антигипер-

тензивную терапию у больных ИБС и АГ с включением  $\beta$ -адреноблокатора небиволола в сочетании с эналаприлом и гидрохлоротиазидом (на примере препарата Берлиприл® Плюс).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, Берлиприл®, Берлиприл® Плюс.

Поступила: 15/02-2013

Принята к публикации 15/02-2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 80-87

### Potential of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease

Evdokimova A. G., Evdokimov V. V.

A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

For the last 30 years, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have been playing a key role in the management of arterial hypertension (AH) and related cardiovascular disease. This review discusses the mechanisms of action and organo-protective effects of ACE inhibitors. Enalapril is the most extensively studied and widely used in the international clinical practice ACE inhibitor. The authors analyse the results of the studies on enalapril therapy in AH, coronary heart disease (CHD), chronic heart failure, metabolic syndrome, and postmenopause.

It has been demonstrated that the combination antihypertensive therapy with a  $\beta$ -adrenoblocker nebivolol, enalapril, and hydrochlorothiazide (such as Berlipril® Plus) is safe and effective in patients with AH and CHD.

**Key words:** arterial hypertension, coronary heart disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, Berlipril®, Berlipril® Plus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 80-87

Артериальная гипертензия (АГ) — многофакторное заболевание, характеризующееся стойким хроническим повышением артериального давления (АД) >140/90 мм рт.ст. В Российской Федерации (РФ) ~40% взрослого населения имеют повышенный уровень АД. АГ является главным фактором риска (ФР) основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН), которые определяют высокую смертность [1, 2]. Поэтому, согласно рекомендациям ЕОАГ/ЕОГ и рекомендациям Российского медицинского общества по АГ и ВНОК (2010), основной задачей практикующего врача является снижение АД до целевых уровней: <140/90 мм рт.ст. и <130/80 мм рт.ст. при наличии ХПН [1, 2]; обеспечение органопротекции и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Согласно результатам крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований нормализация АД снижает риск развития смертельного и несмертельного МИ на 42%, смертность от ССЗ — на 21%, смертность от всех причин (ОС) — на 14% [2]. Однако во всем мире отмечается, что достаточный контроль АД осуществляется у <30% больных АГ. По данным Р.Г. Оганова и М.Г. Бубновой (2009) в России эффективно лечат АГ только у 13,5% женщин и 9,4% мужчин.

Важной задачей в лечении больных АГ является защита от поражения органов-мишеней (ПОМ), в т.ч. необходимо:

- уменьшить гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и улучшить его диастолическую функцию,
- снизить микро- (МАУ) и макроальбуминурию и предотвратить наступление ХПН;

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (495) 196-17-92

E-mail: aevdokimova@rambler.ru

[Осипова И. В.\* — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, Пырикова Н. В. — к. м. н., врач-терапевт, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, Антропова О. Н. — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, Зальцман А. Г. — к. м. н., главный врач, Мирошниченко А. И. — врач-терапевт, Курбатова И. И. — зав. поликлиники № 1].

- замедлить развитие стенозирующего повреждения сосудов и предотвратить развитие МИ; ИМ, ХСН, ХПН, внезапной сердечно-сосудистой смерти (ВСС).

Наиболее характерным поражением сердца при АГ является ГЛЖ, которая диагностируется у 30–60% больных АГ и является независимым, негативным прогностическим ФР развития ССЗ и смертности. Результаты Фремингемского исследования показали, что ГЛЖ сопряжена с 5-кратным увеличением смертности в течение 5 лет заболевания. Если выявленная ГЛЖ при эхокардиографии (ЭхоКГ) через 6 лет увеличилась на 1 мм, то риск смертельных осложнений увеличивается в 7 раз.

Согласно результатам фармакоэпидемиологического исследования АГ в РФ (Пифагор-III — Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии, Ограниченного Россией), на первом месте по числу назначений антигипертензивных препаратов (АГП) (33%) находятся ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов (ИАПФ). Основная доля среди ИАПФ принадлежит эналаприлу (44%). Вторую часть ИАПФ в основном составляют лизиноприл, периндоприл, фозиноприл, каптоприл.

История создания первого ИАПФ начинается с 1975г, когда был синтезирован первый препарат этой группы — каптоприл. В 1980г был разработан новый класс ИАПФ — карбоксильный дипептид — эналаприл. В настоящее время в России применяется ~15 препаратов, и химическая классификация ИАПФ представлена следующим образом.

- Содержащие SH-группу: каптоприл, зофеноприл.
- Содержащие карбоксиалкильную группу: эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, беназеприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл.
- Содержащие фосфинильную группу: фозиноприл.

Фармакокинетическая классификация и основные фармакокинетические параметры ИАПФ представлены в таблицах 1, 2.

Большинство ИАПФ элиминируется через почки, и только 4 препарата имеют два пути выведения (через печень и почки) — зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл. Таким образом, для пациентов с заболеваниями печени актуально назначение препарата с почечной экскрецией.

Основной механизм действия ИАПФ заключается в блокировании синтеза ангиотензина II (АТ II), который оказывает мощное вазоконстрикторное действие, повышает активность симпатно-адреналовой системы (САС), стимулирует образование альдостерона с последующей задержкой  $\text{Na}^{++}$  и воды. На фоне приема ИАПФ активируется калликреин-кининовая система с замедлением инактивации брадикинина, что приводит к снижению риска ССЗ.

#### I. Кардиопротективные эффекты ИАПФ:

- снижение пред- и постнагрузки,
- уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) — снижение давления в легочной артерии (ДЛА),
- уменьшение объема и массы ЛЖ,
- замедление процессов ремоделирования ЛЖ,
- повышение фракции выброса (ФВ) ЛЖ при длительном применении без оказания существенного

влияния на минутный объем (МО) и частоту сердечных сокращений ЧСС),

– антиаритмическое действие.

#### II. Нейрогуморальные эффекты:

- уменьшение уровня АТ II,
- снижение уровня альдостерона, адреналина, норадреналина и вазопрессина,
- повышение концентрации ренина.

#### III. Антипролиферативные эффекты:

– ИАПФ наиболее эффективны в плане влияния на регресс ГЛЖ, что доказано результатами метаанализа 109 исследований, которые продемонстрировали уменьшение степени ее выраженности на 13–25%. Предполагают, что ИАПФ вызывают регресс ГЛЖ благодаря следующим механизмам:

- уменьшение постнагрузки в результате снижения АД;
- снижение уровня АТ II приводит к сокращению симпатикотонии и образования коллагена;
- уменьшение пролиферации фибробластов за счет ингибирования гидролиза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина (Peng H, et al. 2005).

#### IV. Вазопротективные эффекты:

- уменьшение явлений эндотелиальной дисфункции (ЭД) за счет снижения вазоконстрикции, повышения выработки оксида азота (NO);
- прямое антиатерогенное, антипролиферативное и антимиграционное действие в отношении гладкомышечных клеток (ГМК), моноцитов, нейтрофилов, приводящее к улучшению функции эндотелия; антитромбоцитарный эффект, усиление эндогенного фибринолиза, приводящие к улучшению податливости артерий и их тонуса.

#### V. Нефропротективные эффекты.

Механизм повреждения почек при АГ сложен. Предполагается, что в условиях внутривенной гипертензии резко возрастает фильтрация белка через базальную мембрану, повреждаются эндотелий, подоциты, повышается выброс цитокинов и других растворимых медиаторов, приводящих в итоге к развитию фиброзной ткани в почках. Ключевая роль в этом принадлежит АТ II, в присутствии которого усиливается клеточная пролиферация, воспалительные процессы и накопление мезангиального матрикса (Есаян А.М., 2001). По сравнению с другими АГП, ИАПФ обладают несомненными преимуществами. В результате их применения снижается тонус эфферентной артериолы, увеличивается отток крови из клубочков, уменьшается давление в петлях капилляров клубочков независимо от уровня снижения системного АД.

Уменьшение содержания АТ II предотвращает развитие гипертрофии клубочков, восстанавливает нарушенную проницаемость базальной мембраны клубочков, предотвращает накопление макромолекул в мезангиуме и пролиферацию мезангиального матрикса, при этом подавляется образование альдостерона, которому в последнее время придается существенное значение в прогрессировании ХПН.

Таким образом, снижается внутривенное давление, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазмоток, уменьшается почечное сосудистое сопротивление, увеличивается выделение  $\text{Na}^{+}$ - и снижение  $\text{K}^{+}$ -уреза, отмечается рост общего диуреза.

## Фармакокинетическая классификация ИАПФ\*

Класс I — липофильные ИАПФ (содержат активную форму действующего вещества)		
Каптоприл		
Алацеприл		
Фентиаприл		
Класс II — липофильные ИАПФ (содержат действующее вещество в виде пролекарства)		
Подкласс IIА — почечная элиминация (>60%)	Подкласс IIВ — двойной путь элиминации	Подкласс IIС — печеночная элиминация (>60%)
Беназеприл	Моэксиприл	Темокаприл
Делаприл	Спираприл	Трандолаприл
Зофеноприл	Фозиноприл	
Квинаприл		
Периндоприл		
Рамиприл		
Цилазаприл		
Эналаприл		
Класс III — гидрофильные препараты		
Лизиноприл		
Церонаприл		

Примечание:\* — Д. В. Преображенский, И. Д. Вышинская, 2009.

## Основные фармакокинетические параметры ИАПФ\*

Препарат	Биодоступность, %	Активное вещество	Связывание с белками, %	T 1/2, ч	Основной путь выведения
Беназеприл	17–28 (37)	Беназеприлат	95–97	10–11 (21–22)	Почки
Зофеноприл	70–78	Зофеноприлат	88	4,5 (6)	Почки+Печень
Каптоприл	65–70 (75–91)	Каптоприл	23–31	2–6 (2)	Почки
Квинаприл	30–50 (60)	Квинаприлат	95–97	1–3	Почки
Лизиноприл	6–60 (25)	Лизиноприл	5–10 (0)	7–13 (12)	Почки
Моэксиприл	22	Моэксиприлат	50–72 (50)	10	Почки+Печень
Периндоприл	60–80 (65)	Периндоприлат	20	27–53 (>24)	Почки
Рамиприл	55–65 (>50)	Рамиприлат	56	23–48 (8–14)	Почки+Печень
Спираприл	28–69 (50)	Спираприлат	89 (35)	40 (1,6)	Почки+Печень
Трандолаприл	40–60	Трандолаприлат	80–95	16–24	Почки+Печень
Фозиноприл	32–36 (36)	Фозиноприлат	95–98	12–15 (12)	Почки+Печень
Цилазаприл	45–75 (52)	Цилазаприлат	-	8–25 (10)	Почки
Эналаприл	40–60 (60)	Эналаприлат	50–60	2–11 (11)	Почки

Примечание: \* — Д. В. Преображенский, И. Д. Вышинская, 2009.

По современным представлениям, предполагается, что почечная вазодилатация может быть связана с увеличением внутривисцеральной концентрации кининов из-за уменьшения их деградации при применении ИАПФ.

## VI. Фибринолитическая система и ИАПФ.

Способность ИАПФ снижать уровень АТ II приводит к уменьшению синтеза ингибитора активатора плазминогена I и подавлению агрегации тромбоцитов. Повышение образования брадикинина приводит к стимулированию активатора тканевого плазминогена, что также способствует нормализации фибринолитической активности крови.

## VII. Антиатеросклеротические эффекты.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что применение ИАПФ замедляет атеросклеротический процесс за счет снижения образования АТ II, повышает уровень брадикинина и NO, что способствует улучшению эндотелиальной функции. Анализ клинических исследований, проведенных с участием >30 тыс. пациентов: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE

(Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition), PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировал, что ИАПФ при наличии атеросклероза приводили к достоверному снижению смертности и замедлению развития атеросклеротических процессов.

Несомненным достоинством ИАПФ является их метаболическая нейтральность: при их применении не ухудшается липидный спектр, не повышается уровень мочевой кислоты (МК), снижается инсулинорезистентность (ИР) у больных с метаболическим синдромом (МС). Поэтому ИАПФ с успехом применяются при АГ у лиц любого возраста и пола, с дислипидемией (ДЛП), нарушением углеводного и пуринового обменов, ишемической болезнью сердца (ИБС), после перенесенного ИМ, при дисфункции ЛЖ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА), атеросклерозе сосудов нижних конечностей.

Особенности лечения АГ у отдельных групп больных представлены достаточно подробно в Национальных клинических рекомендациях ВНОК. Хотелось бы еще раз обсудить наиболее значимые коморбидные состояния, когда терапия ИАПФ играет ведущую роль.

### Артериальная гипертензия и сахарный диабет

Уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД) в настоящее время в мире определен ВОЗ как эпидемия этого неинфекционного заболевания. Эта болезнь характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью от ССО. Известно, что при СД 2 типа (СД-2) риск развития ССЗ и МИ возрастает в 2–3 раза, ХПН — в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз, полной потери зрения в 10–20 раз [3]. Если СД сочетается с АГ, то риск осложнений возрастает еще в 2–3 раза, даже при регулярном контроле метаболических нарушений. АГ при СД-2 может быть частью общего симптомокомплекса, в основе которого лежит ИР периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия), запуская «каскад» патофизиологических реакций, вначале на клеточном уровне, а затем и на полиорганном, с развитием нефрокардиального синдрома. В связи с вышеизложенным, адекватная коррекция АД является главной задачей в лечении больных СД.

У больных АГ и СД препаратами выбора являются ИАПФ, обладающие органопротективными свойствами и предотвращающие развитие диабетической нефропатии. Следует отметить, что АГ у больных СД встречается в 2 раза чаще, чем в популяции. Назначение ИАПФ способствует не только снижению АД и уменьшению МАУ за счет улучшения микроваскулярных нарушений, но и нивелирует макроваскулярные нарушения, которые являются чаще всего причиной смерти у больных СД 1 типа и СД-2. Поэтому является крайне важной профилактика не столько почечных, сколько ССО, и эту задачу с успехом могут решить ИАПФ.

### Кардиоренальный синдром при АГ

В последние годы широко обсуждается очень важная для практического здравоохранения тема кардиоренальных взаимоотношений. У больных эссенциальной АГ сочетание ГЛЖ с МАУ может достигать 55%. Роль АГ в прогрессировании диабетической и недиабетической нефропатии подтверждается прямой корреляционной связью между уровнем среднего АД и величиной альбуминурии и обратной зависимостью со значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). То есть, чем выше уровень АД, тем больше протеинурия и ниже фильтрационная функция почек.

Доказано, что своевременная диагностика и коррекция таких состояний как АГ, протеинурия, ГЛЖ, ИБС, ХСН, СД значительно уменьшают риск развития ХПН. Ингибиторы АПФ показали высокую эффективность и безопасность при лечении этих заболеваний во многих проведенных исследованиях: ACEi-1, BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril And Nifedipine Trial), AIPRI (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency).

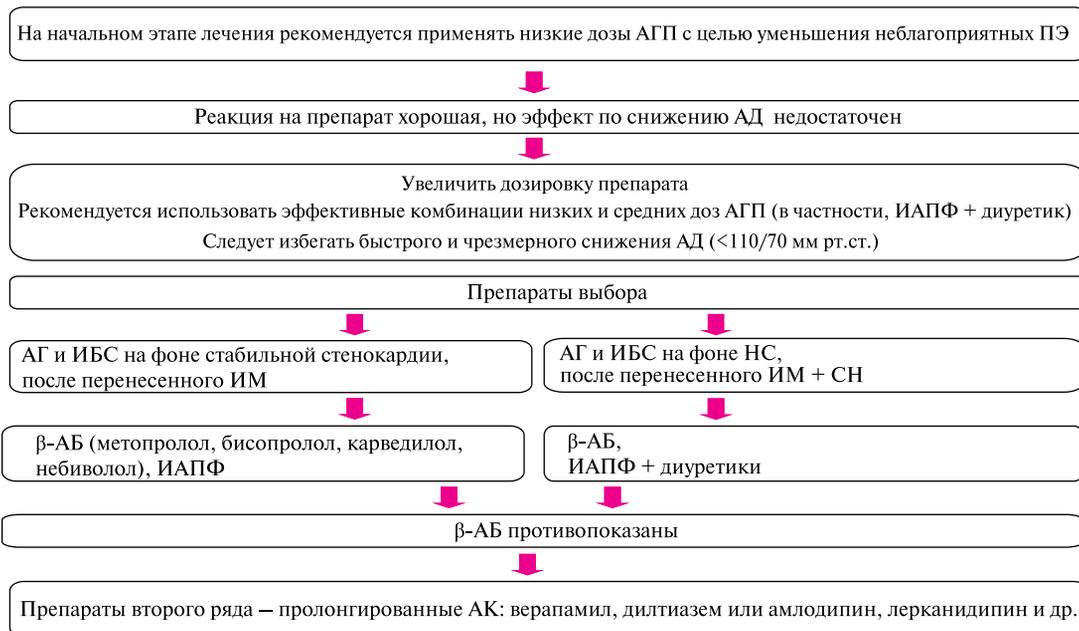
Остается крайне важным вопрос о правильном ведении больных с уже развившейся ХПН на ее ранних этапах, чтобы предупредить или отдалить сроки возникновения терминальной ХПН, требующей заместительной почечной терапии. Установлено, что даже небольшое снижение сердечного выброса (СВ) приводит к уменьшению ренальной перфузии, ишемии почек, стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с повышением уровня АТ II, являющегося мощным вазоконстриктором, что, в свою очередь, по принципу «порочного круга» вызывает прогрессирование гемодинамических расстройств. Не следует забывать и тот факт, что АГ

может быть как причиной, так и следствием хронических заболеваний почек (ХЗП) и приводить к развитию артериолонефроангиосклероза, уменьшению массы действующих нефронов и снижению СКФ. Причем не только АГ, но и протеинурию связывают с активацией РААС, при этом повышенное образование АТ II приводит к системной и внутриклубочковой гипертензии, гиперфильтрации и развитию тубулоинтерстициального фиброза и протеинурии, выработке других вазоактивных веществ, цитокинов и факторов роста [4, 5, 7]. В исходе подобных изменений развивается ХПН. Протеинурию, также как и АГ, считают не только независимым фактором прогрессирования ХПН, но и стигматом ПОМ и ФР ССО [6]. Таким образом, применение ИАПФ является патогенетически оправданным. И в крупных, многоцентровых исследованиях было доказано, что антипротеинурический эффект ИАПФ превосходит другие препараты и независим от степени снижения АД. Также было установлено, что у больных ХЗП, с МАУ, диабетической нефропатией длительное применение ИАПФ тормозит развитие ХПН, терминальной ХПН и времени наступления потребности в заместительной почечной терапии. Анализ исследований показал, что нефропротективный эффект ИАПФ проявляется вне зависимости от исходного уровня СКФ и определяется длительностью приема препарата. В целом ИАПФ отодвигают у больных ХПН развитие терминальной стадии с необходимостью заместительной почечной терапии на 4 года [7].

До настоящего времени идет дискуссия о возможности назначения ИАПФ у больных АГ и ХПН. Согласно результатам исследований, рост уровня креатинина (Кр) и снижение СКФ у больных с ХПН 1 степени отмечаются в первые 4 мес. лечения, а затем, через полгода — год от начала терапии значение этих показателей становится минимальным. Этот эффект напрямую связан с достижением уровня целевого АД. Конечно, за такими больными надо наблюдать, постоянно контролировать уровень Кр и СКФ. Если уровень Кр в течение 4 мес. терапии не увеличивается на >30% первоначального, то терапию ИАПФ следует продолжить. Однако в таком случае доза ИАПФ должна быть ниже, т.к. у больного имеется ХПН. Следует помнить о том, что наиболее грозным побочным эффектом (ПЭ) ИАПФ является развитие острой почечной недостаточности (ОПН) на фоне уже имеющейся ХПН. К ФР возникновения ОПН относятся: пожилой возраст, выраженный системный атеросклероз, СД, ХСН, гиповолемия.

### Механизм действия ИАПФ при АГ

- Снижение активности РААС с уменьшением образования АТ II.
- Уменьшение активности САС через блокаду стимуляции АТ<sub>1</sub>-рецепторов, чувствительных к АТ II.
- Уменьшение высвобождения эндотелина (вазоконстриктора) из сосудистого эндотелия.
- Увеличение образования брадикинина и простагландина (вазодилаторов).
- Увеличение почечного кровотока, натрийуреза, снижение уровня альдостерона.
- Влияние на уровень инсулина, способствующего задержке Na<sup>+</sup> и стимуляция АТ<sub>1</sub>-рецепторов, контролируя их вклад в уровень АД.
- Уменьшение ИР с компенсаторным уменьшением гиперинсулинемии (ГИ), способствующих нормализации АД, положительно влияя на липидный профиль и ожирение (Ож).



Примечание: если нет контроля приступа стенокардии, то рекомендуется добавить изосорбид 5-мононитрат (Моночинкве по 20–40 мг при II–III ФК стенокардии, Моночинкве-ретард — при III–IV ФК), а базисная терапия должна включать антиагреганты и гиполипидемические средства по показаниям.

Рис. 1 Алгоритм лечения больных АГ и ИБС на амбулаторном этапе.

В настоящее время уже не вызывает сомнения, что все ИАПФ обладают антигипертензивным эффектом. Специалисты Кокрейновского сотрудничества выполнили крупный мета-анализ 92 РКИ с участием 12954 пациентов, в которых изучалась эффективность 14 различных ИАПФ в сравнении с плацебо. Все применяемые препараты обладали хорошим антигипертензивным эффектом в половинных дозах от максимально рекомендованных, снижая в среднем АД на 8/5 мм рт.ст., а в 60–70% случаев снижение АД достигалось на минимальных дозах. При этом не было выявлено преимуществ или недостатков каких-либо препаратов. В связи с выраженным антигипертензивным эффектом ИАПФ при лечении АГ рассматриваются как препараты с уровнем доказательности “А”.

#### Применение эналаприла при АГ

Наиболее изученным ИАПФ является эналаприл, который широко применяется в мировой клинической практике уже ~30 лет. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность эналаприла при лечении АГ, поэтому его применение основывается на хорошей доказательной базе, и до настоящего времени этот препарат является «золотым стандартом» среди ИАПФ.

В исследовании ANBP2 (Australian National Blood Pressure study 2), продолжавшемся 4,1 года у 6083 больных АГ в возрасте 65–84 лет сравнивали эффекты эналаприла и гидрохлоротиазида (Гхт). По антигипертензивному эффекту эти препараты были сопоставимы, но только эналаприл уменьшал риск ССО и смертности на 11% ( $p=0,05$ ), в основном, за счет снижения частоты ИМ у мужчин [8].

В исследовании STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2), проведенном с участием 6614 больных АГ >70 лет сравнивали лечение β-адреноблокаторами (β-АБ) и диуретиками с эналаприлом и лизиноприлом. Снижение АД оказалось одинаковым в обеих группах, частота сердечно-сосудистой смертности и других ССО также были одинаковыми [9].

Эналаприл способен предотвращать ССО и улучшать прогноз у больных АГ и СД, не приводя к развитию диабетической нефропатии или замедляя прогрессирование уже существующей нефропатии. Это подтверждает результаты многоцентрового, рандомизированного исследования ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes), которое продемонстрировало, что эналаприл значительно эффективнее, чем дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) улучшает продолжительность жизни и прогноз. С точки зрения микроваскулярных нарушений, которые в основном определяют развитие нефропатии у больных СД, патогенетически оправдано назначение эналаприла. Однако причиной смерти у больных СД являются чаще всего макроваскулярные нарушения. Поэтому является важным осуществлять профилактику не только почечных, но и ССО. И эту задачу с успехом выполняет эналаприл. Ретроспективный анализ исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) показал удивительные результаты: в группе больных, принимавших эналаприл, СД развивался только у 5,9%, в группе плацебо — у 22,4%, и эти различия являются высокодостоверными ( $p<0,0001$ ). Были получены более впечатляющие результаты по частоте развития СД в группах больных с исходно повышенным уровнем глюкозы (6,1–7,0 ммоль/л): на фоне приема эналаприла частота развития СД составила 3,3%, а в группе плацебо — 48%. Результаты указанного исследования доказали еще одно уникальное положительное действие эналаприла. У больных, принимавших препарат, частота развития мерцательной аритмии составила 5,4%, в группе плацебо — 24% ( $p<0,0001$ ) (Vermes, et al., 2003).

#### Эналаприл и антиишемические эффекты

Известно, что активация РААС является независимым ФР ИМ. Антиишемические эффекты ИАПФ были продемонстрированы в эксперименте, а затем впервые были показаны с применением эналаприла в клиническом исследовании SOLVD, причем действие его было

значительным и высоко достоверным — на 23% снижение риска ИМ ( $p < 0,001$ ). Эти результаты были повторены в последующем и в других длительных, клинических исследованиях с применением ИАПФ у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ или СН. В среднем было показано, что ИАПФ снижают риск развития ишемических событий примерно на 20% у этой категории больных.

Механизмы положительного влияния ИАПФ на кровоснабжение миокарда являются весьма сложными и до конца не изучены. В патогенезе коронарной болезни сердца (КБС) играет важную роль миогенная компрессия субэндокардиальных сосудистых структур. Установлено, что повышение конечно-диастолического давления (КДД) в ЛЖ приводит к сдавливанию сосудов в субэндокардиальных слоях сердечной стенки, что ухудшает кровоснабжение. ИАПФ, обладая артериовенозной периферической вазодилатацией, способствуют устранению гемодинамической перегрузки сердца и снижению давления в желудочках, оказывают непосредственную вазодилатацию коронарных сосудов и приводят к снижению чувствительности коронарных артерий (КА) к симпатoadреналовым стимулам, реализуя этот эффект через блокаду РААС.

Антиишемические эффекты ИАПФ предположительно обусловлены следующими механизмами (В. И. Маколкин, 2009):

- нормализацией функции эндотелия и усилением эндотелий-зависимой коронарной вазодилатации;
- новообразованием капилляров в миокарде;
- стимуляцией высвобождения NO и простаглицлина;
- цитопротективным эффектом, опосредуемым через  $\beta_2$ -адренорецепторы;
- уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате обратного развития ГЛЖ у больных АГ;
- торможением миграции тромбоцитов и усилением фибринолитической активности крови.

Указанные антиишемические эффекты позволили рекомендовать ИАПФ больным ИБС.

Мета-анализ рандомизированных, клинических исследований (РКИ) по ИАПФ, проведенный Braunwald E. (2004), при лечении больных стабильной ИБС показал, что применение этого класса препаратов обеспечивает снижение риска смерти при ИМ, МИ, уменьшает прогрессирование ХСН, предотвращает развитие новых случаев СД.

#### **Эналаприл, АГ, ХСН**

Согласно исследованию ЭПОХА-О-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости)) 2002, наиболее частой причиной развития ХСН в России является АГ (80%), на 2 месте — ИБС (66%). В связи с этим нельзя не остановиться на исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) (1987), которое является, пожалуй, самым ярким, знаковым событием в мировой кардиологии. Это первое исследование, доказавшее эффективность именно эналаприла в улучшении прогноза больных с ХСН самого тяжелого (IV) функционального класса (ФК) NYHA в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами, при этом риск смерти через 6 мес уменьшился на 40%, а через год был подтвержден стойкий эффект терапии. Это исследование было прекращено досрочно, поскольку смертность в контрольной группе больных, не получавших эналаприл, была значительно выше и составила 54%. Все больные, участвующие

в исследовании, в дальнейшем стали принимать эналаприл. Анализ результатов лечения через 10 лет показал, что продолжительность жизни столь тяжелого контингента больных увеличилась в 1,5 раза, и снижение риска смерти составило 30%. Затем были и другие исследования: самое уникальное по продолжительности (12 лет) — V-HeFT-II (1993) и SOLVD (2002), также доказали эффективность эналаприла по уменьшению смертности, улучшению показателей гемодинамики и нейрогуморальной активности. Согласно статистическим данным, достоверное снижение смертности у больных с ХСН вызывает лишь эналаприл, тогда как влияние других ИАПФ на выживаемость проявляется на уровне положительной тенденции, не достигая статистически значимых величин (Ольбинская Л. И., 2001).

#### **Эналаприл, АГ и МС**

Согласно национальным рекомендациям, для коррекции АД у больных с МС АГП должен отвечать трем важным требованиям:

- улучшение суточного профиля АД;
- нейтральный или положительный метаболический эффект;
- снижение риска ССО.

По мнению Мамедова М. Н. и др. (2006), лечение эналаприлом приводит к достижению целевого уровня АД у большинства больных с МС со снижением ИР и липид-модулирующим эффектом.

#### **Эналаприл, АГ, постменопауза**

Известно, что период постменопаузы увеличивает риск развития ССЗ и утяжеляет течение уже имеющейся патологии. В этом периоде у женщин возрастает частота развития АГ до 60%, развиваются эндокринно-метаболические расстройства, а каждое последующее десятилетие увеличивает риск смерти от ССЗ в 3–5 раз. Нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства достигают 80%, что значительно ухудшает качество жизни (КЖ) пациенток. Проведенное исследование в ММА им. И. М. Сеченова по изучению особенностей течения АГ 1–2 степеней у женщин в постменопаузе при применении эналаприла в дозе 5–20 мг/сут. показало хороший антигипертензивный эффект у 63% больных и облегчение течения климактерического синдрома, уменьшение нарушений вегетативной нервной системы [10].

Одним из генериков эналаприла является препарат Берлиприл® («Берлин-Хеми АГ», Германия) — эналаприла малеат. Этот ИАПФ с липофильными свойствами, обладает пролонгированным действием в течение 12–24 ч. Биодоступность препарата составляет 40% и не зависит от приема пищи. Эналаприла малеат, действующее вещество препарата Берлиприл®, всасывается до 60% в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени, где образуется активный метаболит — эналаприлат. Начало действия обусловлено самим эналаприлом и проявляется через 1–2 ч, а затем наступает действие эналаприлата, которое становится максимальным через 3–4 ч. Стабильные концентрация и эффект наступают к концу первой недели и сохраняются в дальнейшем на всем протяжении терапии препаратом.

Берлиприл® является одним из лучших генериков эналаприла, он производится в Германии по стандарту GMP. Препарат выпускается в удобных дозировках: 5, 10, 20 мг, в упаковке 30 таблеток. Начальная доза при лечении АГ составляет 5 мг Берлиприла, периоды титрования дозы составляют 2 нед., максимальная суточная

доза — 40 мг. Следует отметить и то, что немаловажное значение в систематическом лечении имеет соотношение цена/эффективность, которая у Берлиприла® является приемлемой для препарата европейского качества.

Противопоказания к применению: беременность (опасность тератогенного эффекта), двусторонний стеноз почечных артерий (опасность снижения почечного кровотока и провоцирование ХПН), гиперкалиемия.

#### **Комбинированная АГТ у больных ИБС и АГ**

Известно, что АГ является непрерывно прогрессирующим заболеванием и длительная АГ приводит к неуклонному увеличению степени ПОМ и развитию ассоциированных клинических состояний, что диктует использование комбинированных АГП с целью максимального влияния на АД.

Препаратами выбора при АГ и ИБС на фоне стабильной стенокардии, после перенесенного ИМ, являются β-АБ, ИАПФ, а при ХСН и диуретики. Кардиопротективные и антигипертензивные эффекты наиболее выражены у β-АБ, обладающих липофильностью, пролонгированным действием и отсутствием внутренней симпатомиметической активности. Такими β-АБ являются метопролол сукцинат, бисопролол, карведилол, небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми АГ», Германия). Применение указанных β-АБ позволяет избежать большинства ПЭ, свойственных препаратам этого класса. Их можно применять одновременно с ИАПФ при АГ и ИБС в сочетании с СД, нарушением липидного обмена, атеросклерозе периферических артерий. Особые фармакологические эффекты небиволола, совокупности которых нет ни у одного другого β-АБ, диктуют его широкое назначение практикующими врачами. Препарат является β-АБ третьего поколения, состоящего из рацемической смеси энантиомеров d-/l-небиволола. С энантиомером d-небиволола связана уникально высокая кардиоселективность ( $\beta_1/\beta_2=1:258$ ), которая проявляется в отсутствии негативного влияния на показатели бронхиальной проходимости и позволяет небивололу быть метаболически нейтральным. L-небиволол обладает способностью модулировать синтез NO эндотелием сосудов, нивелирует выраженность ЭД и вызывает физиологическую вазодилатацию.

Препарат обладает высокой липофильностью, отсутствием внутренней симпатомиметической активности и отличается превосходной переносимостью по сравнению с другими β-АБ. Согласно международному исследованию SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure), небиволол оказывает кардиопротективный эффект и благоприятное влияние на течение и исход ХСН у больных с дисфункцией ЛЖ. Небиволол соответствует всем требованиям идеального антигипертензивного и антиишемического средства: однократный прием в течение суток, позволяет снижать уровень АД в течение суток, сохраняя нормальный циркадный ритм колебания АД. Достаточно 5 мг небиволола, чтобы достигнуть стойкого антигипертензивного эффекта без развития эпизодов гипотонии [11].

Для достижения целевого уровня АД у больных ИБС часто приходится прибегать к использованию комбинированных АГП в фиксированных дозах, что способствует ускорению достижения целевых значений АД, улучшает переносимость лечения, т.к. комбинация позволяет снизить дозу каждого компонента, повысить приверженность проводимой терапии. Ряд комбинаций

позволяют не только потенцировать антигипертензивное действие каждого из компонентов, но и нивелировать нежелательные эффекты одного их препаратов противоположными эффектами другого. Согласно рекомендациям ВНОК по лечению АГ, рациональными считаются следующие сочетания АГП: 1) диуретик + ИАПФ или антагонист рецепторов АТ II (АРА), или АК; 2) ИАПФ + АК; 3) АРА + АК.

Наиболее актуальной и популярной остается комбинация ИАПФ и тиазидного диуретика. Подобная комбинация является патогенетически оправданной и весьма эффективной. Известно, что в развитии АГ важную роль играет задержка натрия и воды с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) и активация РААС. Диуретики, обладая мочегонным и вазодилатирующим эффектами, способствуют активации РААС, что усиливает эффект ИАПФ. Применение ИАПФ в комбинации с Гхт приводит как к снижению ОЦК, так и активации РААС, что особенно важно при ведении больных с ХСН. Одной из перспективных подобных комбинаций является препарат Берлиприл® плюс, активными компонентами которой является фиксированная комбинация эналаприла малеата в дозе 10 мг и тиазидного диуретика Гхт 25 мг.

#### **Профиль безопасности и переносимости препарата Берлиприл® плюс**

Известно мнение о нежелательных метаболических эффектах при применении диуретиков у больных с МС и СД. Установлено, что неблагоприятные эффекты Гхт в виде водно-электролитных нарушений с развитием гипокалиемии, гиперурикемии, нарушениями липидного и углеводного обменов возникают в основном при назначении высоких доз Гхт (50–100 мг/сут.) и практически не наблюдаются при назначении 12,5–25 мг/сут. Установлено, что низкие дозы Гхт снижают АД у 50% больных, а повышение дозы с 12,5 до 25 мг/сут. увеличивает эффективность АГТ еще на 20%. Препарат Берлиприл® плюс хорошо переносится, не вызывает электролитных и метаболических нарушений. Эналаприл в сочетании с Гхт противодействует отрицательным эффектам последнего, способствует сохранению калия и подавляет компенсаторную активность РААС. С другой стороны, чем выше концентрация ренина, тем больше выражены эффекты эналаприла по ингибированию АПФ. Таким образом, комбинация малых доз эналаприла и Гхт приводят к синергизму их антигипертензивного эффекта без метаболических и электролитных нарушений, что было продемонстрировано в клинических исследованиях [12, 13].

#### **Заключение**

Эффективность снижения АД у больных ИБС в амбулаторной практике пока недостаточна, несмотря на большой выбор АГП. Одним из путей повышения качества лечения АГ и ИБС является назначение комплексной терапии, включающей препараты Берлиприл® плюс и Небилет®.

Клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Берлиприл® плюс в сочетании с уникальным β-АБ III поколения небивололом позволяет рассматривать их как препараты первого выбора в лечении АГ и ИБС у пациентов с СН, ГЛЖ, диабетической нефропатией; при тяжелом, резистентном течении АГ; пациентов пожилого возраста, а также при ЭД.

## Литература

1. Diagnosis and treatment of hypertension (Russian Medical Society Guidelines for hypertension, and the All-Russian Society of Cardiology), J Systemic hypertension, 2010; 3:5-27. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества кардиологов). Системные гипертензии 2010; 3: 5-27).
2. National clinical guidelines VНОК. Moscow 2008; 512 p. Russian (Национальные клинические рекомендации ВНОК. Москва 2008; 512 с).
3. Ametov AS, Demidova TU, Galieva OR. ACE inhibitors in prevention and treatment of vascular complications of diabetes. Cardiology 2005; 11: 109-12. Russian (Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Галиева О.Р. Ингибиторы АПФ в профилактике и лечении сосудистых осложнений сахарного диабета. Кардиология 2005; 11: 109-12).
4. Bagdasaryan AR, Stolyarevich ES, Kim IG, et al. Effects of enalapril on the rate of progression of transplant nephropathy. Nephrology and hemodializ 2003; 5: 33-42. Russian (Багдасарян А.Р. Столяревич Е.С., Ким И.Г. и др. Влияние эналаприла на скорость прогрессирования трансплантационной нефропатии. Нефрология и гемодиализ 2003; 5: 33-42).
5. Zemchenkov AU, Tomilina NA. 'K/DOCKS' refers to the origins of chronic renal failure. Nephrology and hemodializ 2004, 6 (3): 204-220. Russian (Земченков А.Ю., Томила Н.А. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности. Нефрология и гемодиализ 2004; 6(3): 204-20).
6. Mukhin NA Fomin VV, Moiseev SV, et al. Microalbuminuria is an integral relationship cardiorenal marker for hypertension. Consilium medicum / Cardiology 2007; 5: 13-9. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия- интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии. Consilium medicum/Кардиология 2007; 5: 13-9).
7. Gendlin GE, Borisovskaya SV, Ettinger OA, et al. Treatment with ACE inhibitors in patients with pre-dialysis renal failure. Consilium medicum/ Cardiology 2007; 11: 3-7. Russian (Гендлин Г.Е., Борисовская С.В., Эттингер О.А. и др. Лечение ИАПФ больных с преддиализной почечной недостаточностью. Consilium medicum/Кардиология 2007; 11: 3-7).
8. 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.
9. Hansson L, Lindholm L, Erborn T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality morbidity the Swedish Trial on Old Patients with Hypertension-2 stude. Lancet 1999; 354: 1751-6.
10. Tolpygina SN. Enalapril in the treatment of hypertension. Russian Medical Journal 2008; 4: 222-6. Russian (Толпыгина С.Н. Эналаприл в лечении артериальной гипертензии. Русский медицинский журнал 2008; 4: 222-6).
11. Evdokimov AG, Evdokimov VV. Nebivolol role in controlling hypertension and reducing the risk of cardiovascular disease. Medical sovet 2012; 2: 17-21. Russian (Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В. Роль небиволола в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет 2012; 2: 17-21).
12. Korzh AN, Krasnokukotsky SV. Evaluate the efficacy and safety of Berlipril® and Berlipril® plus in patients with hypertension in ambulatory practice. Directory of outpatient doctor 2012; 8: 3-11. Russian (Корж А.Н., Краснокутский С.В. Оценка эффективности и безопасности препаратов Берлиприл® и Берлиприл® плюс у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. Справочник поликлинического врача 2012; 8: 3-11).
13. Sirenko YN. Enalapril in cardiology and therapy: a standard of efficiency and safety of ACE inhibitors. News of medicine and pharmacy in Ukraine 2011; 13-14: 6-8. Russian (Сиренко Ю.Н. Эналаприл в кардиологии и терапии: стандарт эффективности и безопасности среди ингибиторов АПФ. Новости медицины и фармации в Украине 2011; 13-14: 6-8).