



Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума пациента с артериальной гипертонией

Д.м.н., профессор А.Г. Евдокимова, к.м.н. В.В. Евдокимов,
к.м.н. Е.В. Коваленко, Н.В. Чуркина

В современном обществе артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным заболеванием. В РФ около 40% взрослого населения имеют повышенный уровень артериального давления (АД) [1]. В соответствии с концепцией сердечно-сосудистого континуума, предложенной в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald, АГ инициирует цепь патофизиологических изменений, приводящих к развитию основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), сердечная недостаточность (СН), хроническая почечная недостаточность (ХПН), определяющих высокую смертность. Так, с ростом уровня АД повышается риск общей смертности (до 40%), МИ – 69%, коронарных событий – 49% [2].

Согласно рекомендациям ЕОАГ/ЕОГ и Российского медицинского общества по АГ и ВНОК (2010), основная задача практикующего врача – снижение уровня АД до целевых значений (< 140/90 мм рт. ст. и < 130/80 мм рт. ст. при ХПН). Это позволит затормозить и даже прервать патологическую цепь сердечно-сосудистого континуума, причем на разных этапах – как на самом раннем, так и на более позднем. Результаты крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали, что нормализация

уровня АД ведет к снижению риска развития смертельного и не смертельного МИ на 42%, смертности от ССЗ – на 21%, смертность от всех причин – на 14% [2].

Мировой опыт свидетельствует, что эффективно лечатся менее чем 30% больных АГ. По данным Р.Г. Оганова и М.Г. Бубновой (2009), в России целевые уровни АД достигают только 13,5% женщин и 9,4% мужчин.

Важной задачей в лечении больных, страдающих АГ, является защита от повреждений органов-мишеней: уменьшение гипертрофии левого желудочка

(ГЛЖ) и улучшение его диастолической функции, нивелирование микроальбинурии (МАУ) и протеинурии, замедление развития стенозирующего повреждения сосудов, а также предотвращение развития МИ, ИМ, хронической СН (ХСН), ХПН и внезапной сердечно-сосудистой смерти.

ГЛЖ – наиболее характерное поражение сердца при АГ, которое диагностируется у 30–60% больных АГ. ГЛЖ – независимый фактор развития и плохого прогноза основных ССЗ и смертности. Наличие ГЛЖ сопряжено с 5-кратным увеличением смертности в течение 5 лет заболевания (данные Фрамингемского исследования). Увеличение ГЛЖ на 1 мм, выявляемое при эхокардиографическом исследовании через 6 лет, ассоциируется с семикратным повышением риска смертельных осложнений.

Согласно результатам Российского фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР-III ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) стоят на первом месте по использованию для лечения АГ (их доля 33% в структуре антигипертензивных препаратов), а частота их назначения при АГ – 75%. Среди ИАПФ чаще на-



значается эналаприл (44%). Вторую половину назначений ИАПФ составляют в основном лизиноприл, периндоприл, фозиноприл, каптоприл.

История создания первого ИАПФ начинается в 1975 г., когда был синтезирован первый препарат этой группы – каптоприл. В 1980 г. был разработан новый класс ИАПФ-карбокисильный дипептид – эналаприл. В настоящее время в нашей стране применяется около 15 препаратов этого класса.

Химическая классификация ИАПФ представлена следующим образом:

1) содержащие SH-группу (каптоприл, зофеноприл);

2) карбокисильную группу (эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, беназеприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл);

3) фосфинильную группу (фозиноприл).

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

Большинство ИАПФ элиминируется через почки, и только четыре препарата имеют двойной путь выведения (через печень и почки) – зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл. Таким образом, для пациентов с заболеваниями печени актуально назначение препарата, который выводится почечной экскрецией.

Таблица 1. Фармакокинетическая классификация ИАПФ [3]

ИАПФ		
Класс I – липофильные лекарственные средства: каптоприл; алацеприл; фентиаприл		
Класс II – липофильные пролекарства		
Подкласс IIА – почечная элиминация (> 60%): беназеприл; делаприл; зофеноприл; квинаприл; периндоприл; рамиприл; цилазаприл; эналаприл	Подкласс IIВ – двойной путь элиминации: моэксиприл; спираприл; фозиноприл	Подкласс IIС – печеночная элиминация (> 60%): темокаприл; трандолаприл
Класс III – гидрофильные препараты: лизиноприл, церонаприл		

Основной механизм действия ИАПФ заключается в блокировании синтеза ангиотензина II (АТII), который оказывает мощное вазоконстрикторное действие, повышает активность симпатoadренальной системы (САС), стимулирует образование альдостерона с последующей задержкой натрия и воды. Кроме того, на фоне приема ИАПФ активируется калликреин-кининовая система с замедлением инактивации брадикинина, обладающим мощным сосудорасширяющим свойством.

Эффекты ИАПФ

Кардиопротективные эффекты: снижение пред- и постнагрузки, общего периферического сопротивления (ОПСС), давления в легочной артерии; уменьшение объема и массы ЛЖ, замедление процессов ремоделирования ЛЖ, повышение фракции выброса

(ФВ) ЛЖ при длительном применении без оказания существенного влияния на минутный объем и частоту сердечных сокращений; антиаритмическое действие.

Нейрогуморальные эффекты: уменьшение количества АТII, уровня альдостерона, адреналина, норадреналина и вазопрессина, а также компенсаторное повышение концентрации ренина.

Антипролиферативные эффекты: выраженный регресс ГЛЖ, доказанный результатами метаанализа 109 исследований (уменьшение степени выраженности гипертрофии на 13–25%). Механизм противорегрессивного действия ИАПФ осуществляется благодаря уменьшению постнагрузки при снижении уровней АД и АТII, что влечет за собой уменьшение симпатикотонии. ИАПФ, ингибируя гидролиз N-ацетилсерил-аспартил-лизил-пролина,

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры ИАПФ [3]

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



Среди всех ИАПФ наиболее изучен эналаприл, который около 30 лет широко применяется в мировой клинической практике. В многочисленных исследованиях продемонстрирована его высокая эффективность и безопасность при лечении АГ. Применение эналаприла у больных основывается на хорошей доказательной базе, и до настоящего времени этот препарат является «золотым стандартом» среди ИАПФ.

уменьшают образование коллагена и пролиферацию фибробластов.

Вазопротективные эффекты: уменьшение эндотелиальной дисфункции за счет подавления вазоконстрикции и стимуляции выработки оксида азота (NO); прямое антиатерогенное, антипролиферативное и антимиграционное действие в отношении гладкомышечных клеток, моноцитов, нейтрофилов, приводящее к улучшению функции эндотелия, а также антитромбоцитарный эффект и усиление эндогенного фибринолиза, соотносимое с улучшением податливости артерий и их тонусу.

Нефропротективные эффекты: механизмы реализуются через гемодинамические и негемодинамические эффекты ИАПФ – гемодинамические связаны с высокой антигипертензивной активностью этого класса препаратов, их способностью расширять выносящую артериолу и тем самым снижать внутриклубочковое давление, оказывать натрийуретическое и антипротеинурическое действие; негемодинамические обусловлены улучшением функции эндотелия сосуда, снижением проницаемости клубочковой мембраны, повышением деградации и снижением экспансии матрикса, интерстициального фиброза, воспаления с уменьшением макрофагального-моноцитарной инфильтрации и гломерулярного накопления иммунных комплек-

сов, а также подавлением образования проколлагена [4]. При этом подавляется образование альдостерона, которому в последнее время придается существенное значение в прогрессировании ХПН. По современным представлениям, почечная вазодилатация на фоне приема ИАПФ может быть связана с увеличением внутрипочечной концентрации кининов вследствие уменьшения их деградации при применении.

Действие на фибринолитическую систему: снижение уровня АТII на фоне ИАПФ ведет к уменьшению синтеза ингибитора активатора плазминогена 1 и подавлению агрегации тромбоцитов, а нарушение деградации брадикинина стимулирует действие активатора тканевого плазминогена, что нормализует фибринолитическую активность крови.

Антиатеросклеротические эффекты: в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показана возможность ИАПФ замедлять атерогенез за счет снижения образования АТII, повышения уровня брадикинина и NO, ведущих к улучшению эндотелиальной функции сосуда. Кроме того, данному эффекту могут способствовать антимитогенные, антитромботические и антиоксидантные свойства ИАПФ. Анализ ряда крупных клинических исследований (PHYLIS, SECURE в рамках HOPE) констатировало способность терапии ИАПФ достоверно замедлять прогрессирование суррогатного маркера атеросклероза – толщины комплекса интимы-медиа сонной артерии у пациентов с бессимптомным или клинически манифестированным течением атеросклероза.

Метаболическая нейтральность – несомненное достоинство ИАПФ: нет ухудшения липидного спектра крови и повышения уровня мочевой кислоты; наблюдается снижение инсулин-резистентности (ИР) у больных с метаболическим синдромом.

В клинической практике ИАПФ с успехом применяются при АГ у лиц любого возраста и пола, с дис-

липидемией, нарушениями углеводного и пуринового обменов; больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших ИМ, страдающих перемежающейся хромотой; пациентов с дисфункцией ЛЖ, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Особенности лечения АГ у отдельных групп больных представлены достаточно подробно в Национальных клинических рекомендациях ВНОК. Хотелось бы обсудить отдельные значимые звенья сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума у пациентов с АГ, при которых терапия ИАПФ играет ведущую роль.

АГ и сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) определен ВОЗ как новая эпидемия XXI века. Эта болезнь характеризует-ся ранней инвалидизацией и высокой смертностью от сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что при СД 2 типа риск развития ССЗ и инсульта возрастает в 2–3 раза, ХПН в 15–20 раз, гангрены в 20 раз, полной потери зрения в 10–20 раз [5]. Если СД сочетается с АГ, то риск осложнений дополнительно возрастает в 2–3 раза, даже при нормальном контроле метаболических нарушений.

АГ при СД 2 типа может быть частью общего симптомокомплекса, в основе которого лежит ИР периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия), запускающая каскад патофизиологических реакций вначале на клеточном уровне, а затем и полиорганном уровне с развитием кардиоренального синдрома.

Адекватная коррекция уровней АД – главная задача в лечении больных СД. В лечении больных АГ и СД препараты первого выбора – ИАПФ, обладающие мощной органопротекцией и эффективно предотвращающие развитие диабетической нефропатии. Следует отметить, что АГ у больных СД встречается в 2 раза чаще, чем в обычной популяции. Назначение ИАПФ способствует



не только снижению уровня АД и уменьшению МАУ, но и нивелированию макросудистых осложнений, являющихся частой причиной смерти больных СД любого типа. При СД крайне важна профилактика не столько почечных, сколько сердечно-сосудистых осложнений и эту задачу с успехом могут решить ИАПФ.

Кардиоренальный синдром при АГ

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

Механизм повреждения почек при АГ сложен. Предполагается, что в условиях внутриклубочковой гипертензии резко возрастает фильтрация белка (имеется гиперфильтрация) через базальную мембрану, что повреждает сосудистый эндотелий. При этом усиливается экспрессия цитокинов и других растворимых медиаторов, что в итоге ведет к развитию фиброзной ткани в почках [6, 7, 8]. В исходе подобных изменений развивается ХПН.

Ключевая роль в развитии кардиоренального синдрома играет повышенный синтез АТII, в присутствии которого усиливается клеточная пролиферация, воспалительные процессы и происходит накопление мезангиального матрикса. Доказано, что своевременная диагностика и коррекция таких состояний, как АГ, протеинурия, ГЛЖ, ИБС, ХСН, СД значительно уменьшают риск развития ХПН.

Показано, что даже небольшое снижение сердечного выброса приводит к уменьшению

ренальной перфузии, вызывает ишемию почек, стимулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Это, в свою очередь, по принципу «порочного круга» усугубляет прогрессирование гемодинамических расстройств. Не следует забывать и тот факт, что АГ может быть как причиной, так и следствием хронических заболеваний почек и сопровождаться развитием артериоло-нефроангиосклероза, уменьшением массы действующих нефронов и снижением СКФ.

В настоящее время протеинурию рассматривают не только как независимый фактор прогрессирования ХПН, но и как стигмат поражения других органов-мишеней и фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [9].

Применение ИАПФ при поражении почек патогенетически оправданно. На фоне приема ИАПФ уменьшается синтез АТII, восстанавливается нарушенная проницаемость базальной мембраны клубочков, предотвращается развитие гипертрофии клубочков, накопление макромолекул в мезангиуме и пролиферация мезангиального матрикса. В результате снижается внутриклубочковое давление, протеинурия, почечное сосудистое сопротивление, увеличивается почечный плазмоток и натрийурез при возрастании общего диуреза.

В ряде крупных многоцентровых исследований доказано, что по антипротеинурическому эффекту ИАПФ превосходит другие классы антигипертензивных препаратов и не зависит от степени снижения АД. Во многих проведенных исследованиях (AIPRI, REIN, PROGRESS, ADVANCE) ИАПФ показали высокую эффективность и безопасность у пациентов разных групп (АГ, ГЛЖ, ИБС, ХСН, СД) в замедлении прогрессирования хронических заболеваний почек и уменьшении риска ССЗ.

Установлено, что у больных с хроническим заболеванием почек, МАУ и диабетической не-

Препарат Берлиприл® выпускается в удобных дозировках: 5, 10, 20 мг, в упаковке 30 таблеток, что обеспечивает месячный курс лечения. Начальная доза эналаприла при лечении АГ составляет 5 мг, периоды титрования дозы – 2 недели, целевая доза – 40 мг в сутки. Следует отметить и то, что немаловажное значение в систематическом лечении пациента имеет соотношение цена/эффективность, которое у препарата Берлиприл® весьма привлекательно.

фропатией длительное применение ИАПФ замедляет развитие ХПН, отодвигает наступление ее терминальной стадии и потребность в заместительной почечной терапии. Анализ исследований показал, что нефропротективный эффект ИАПФ проявляется вне зависимости от исходной СКФ и определяется длительностью приема препарата. В целом у больных ХПН ИАПФ отодвигают развитие ее терминальной стадии с необходимостью заместительной почечной терапии на 4 года [8].

Определенного внимания требует вопрос правильного ведения больных и возможность назначения ИАПФ пациентам с уже развившейся ХПН, особенно на ее ранних этапах, с целью предупреждения или отдаления сроков возникновения терминальной стадии ХПН, требующей заместительной почечной терапии. Согласно результатам исследований, рост уровня креатинина и снижение СКФ у больных ХПН I стадии отмечаются в первые 4 месяца лечения, но затем через 1/2–1 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 креатинина.



Если уровень креатинина в течение 4 месяцев терапии не увеличивается более чем на 30% от первоначального, то лечение ИАПФ следует продолжить. Однако доза ИАПФ должна быть ниже, так как у больного имеется почечная недостаточность. Следует помнить о том, что наиболее грозным осложнением от применения ИАПФ является развитие острой почечной недостаточности (ОПН) на фоне уже имеющейся ХПН. К факторам риска возникновения ОПН относят пожилой возраст, выраженный системный атеросклероз, СД, ХСН, гиповолемию.

Клинические эффекты эналаприла

Эналаприл при АГ. В настоящее время уже не вызывает сомнения, что все ИАПФ обладают антигипертензивным эффектом. Специалисты Кокрейновского сотрудничества выполнили крупный метаанализ 92 рандомизированных клинических исследований ($n = 12954$), в которых изучалась эффективность 14 различных ИАПФ в сравнении с плацебо. Все применяемые препараты обладали хорошим антигипертензивным эффектом в полновинных дозах от максимально рекомендованных, в среднем снижая уровень АД на 8/5 мм рт. ст.

В 60–70% случаев снижение уровня АД достигалось при применении минимальных доз. При этом не было выявлено преимуществ или недостатков каких-либо ИАПФ. Выраженный антигипертензивный эффект ИАПФ при лечении АГ дает основание рассматривать эти препараты с уровнем доказательности А.

Среди всех ИАПФ наиболее изучен эналаприл, который около 30 лет широко применяется в мировой клинической практике. В многочисленных исследованиях продемонстрирована его высокая эффективность и безопасность при лечении АГ. Применение эналаприла у больных основывается на хорошей доказательной базе и до настоящего времени этот препарат является «золотым стандартом» среди ИАПФ.

Так, в исследовании ANBP2, продолжавшемся 4,1 года, у 6083 больных с АГ в возрасте 65–84 лет сравнивали эффект эналаприла и гидрохлортиазида [10]. По антигипертензивному эффекту эти препараты были сопоставимы, но только эналаприл уменьшал риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности на 11% ($p = 0,05$) в основном за счет снижения частоты ИМ у мужчин.

В исследовании STOP-2, проведенном на 6614 больных с АГ старше 70 лет, сравнивали три группы лечения: бета-блокаторы + диуретики, блокаторы кальциевых каналов (фелодипин или исрадипин) и ИАПФ (эналаприл или лизиноприл) [11]. Снижение уровня АД оказалось одинаковым в группах, достоверных различий в смертельных сердечно-сосудистых событиях, инсульте, ИМ и других осложнениях не получено.

Эналаприл при АГ и СД. Эналаприл способен предотвращать сердечно-сосудистые осложнения и улучшать прогноз больных АГ и СД, не приводя к развитию диабетической нефропатии или замедляя прогрессирование уже существующей патологии. Это подтверждают результаты многоцентрового рандомизированного исследования ABCD, которое продемонстрировало большую эффективность эналаприла по сравнению с дигидропиридиновым антагонистом кальция в улучшении продолжительности жизни и прогноза.

У больных СД назначение эналаприла патогенетически оправдано как с точки зрения профилактики микроваскулярных нарушений, которые в основном определяют развитие нефропатии, так и с позиции предупреждения макрососудистых осложнений.

Ретроспективный анализ исследования SOLVD показал удивительные результаты: в группе больных, принимавших эналаприл, СД развивался только у 5,9%, в группе плацебо – 22,4% больных и эти различия были высоко достоверными ($p < 0,0001$) [12]. Кроме того, получена более

впечатляющая разница по частоте развития СД в группах больных с исходно повышенным уровнем глюкозы (6,1–7,0 ммоль/л): на фоне приема эналаприла частота развития составила 3,3% vs 48% в группе плацебо. Результаты исследования SOLVD доказали еще один уникальный эффект эналаприла – у принимавших его больных частота развития фибрилляции предсердий была ниже (5,4%), чем в группе плацебо (24%, $p < 0,0001$).

Эналаприл, АГ и постменопауза. Известно, что в период постменопаузы у женщин увеличивается риск развития ССЗ и утяжеляется течение уже имеющейся патологии: частота развития АГ возрастает до 60%, развиваются эндокринно-метаболические расстройства, а каждое последующее десятилетие увеличивает риск смерти от ССЗ в 3–5 раз. Нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства у женщин в постменопаузальном периоде могут достигать 80%, что значительно ухудшает их качество жизни.

Показано, что у женщин, страдающих АГ I–II степени в постменопаузе, при применении эналаприла в дозе 5–20 мг/сут можно достигать хорошего антигипертензивного эффекта, а у 63% женщин облегчение течения климактерического синдрома и уменьшение нарушений со стороны вегетативной нервной системы.

Эналаприл и ИБС. Известно, что активация РААС является независимым фактором риска ИМ. Антиишемические эффекты эналаприла были продемонстрированы в эксперименте, а затем впервые обозначены в клиническом исследовании SOLVD [12]. Применение эналаприла привело к значимому снижению риска развития ИМ (на 23%, $p < 0,001$). Эти блестящие результаты подтвердились в ряде других клинических исследований с применением ИАПФ у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ или СН. Показано, что ИАПФ в среднем снижают риск развития ишемических событий на 20% у больных ИБС.



Механизмы положительного влияния ИАПФ на кровоснабжение миокарда весьма сложны и до конца не изучены. В патогенезе ИБС важную роль играет миогенная компрессия субэндокардиальных сосудистых структур. Установлено, что повышение конечного диастолического давления в ЛЖ приводит к сдавливанию сосудов в субэндокардиальных слоях мышечной стенки, что ухудшает кровоснабжение. ИАПФ, вызывая артериовенозную периферическую вазодилатацию, способствуют устранению гемодинамической перегрузки сердца. Они снижают давление в желудочках, вызывают непосредственную вазодилатацию коронарных сосудов, что снижает чувствительность коронарных артерий к симпатoadренальным стимулам. Такой эффект ИАПФ реализуют через блокаду РААС.

Антиишемические эффекты ИАПФ предположительно обусловлены следующими механизмами: нормализацией функции эндотелия и усилением эндотелийзависимой коронарной вазодилатации; образованием новых капилляров в миокарде; стимуляцией высвобождения NO и простаглицлина; цитопротективным эффектом, опосредуемым через бета2-адренорецепторы; уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате обратного развития ГЛЖ у больных АГ; торможением миграции тромбоцитов и усилением фибринолитической активности крови.

Антиишемические эффекты, выявленные у ИАПФ, позволили рекомендовать их больным ИБС. Проведенный E. Braunwald (2004) метаанализ рандомизированных клинических исследований по применению ИАПФ, показал возможность их назначения больным со стабильной ИБС для снижения риска смерти при ИМ и МИ, прогрессирования ХСН и предотвращения развития новых случаев СД.

Эналаприл и ХСН. Исследование ЭПОХА-ХСН продемонстрировало, что наиболее частой причиной развития ХСН в нашей стране является АГ (80%), на 2-м

месте – ИБС (66%). В связи с этим нельзя не остановиться на исследовании CONSENSUS, которое являлось самым ярким и знакомым событием в кардиологии [13]. Это первое исследование, доказавшее клиническую эффективность именно эналаприла в улучшении прогноза больных с ХСН самого тяжелого (IV) функционального класса в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами. Через 6 месяцев лечения риск смерти уменьшился на 40%, через год – на 31%, к концу исследования (20 мес.) – на 27%. Данное исследование было прекращено досрочно, поскольку смертность в контрольной группе больных, не получавших эналаприл, была высокой 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, а снижение риска смерти составило 30%.

В другом исследовании V-HeFT у мужчин с СН эффект эналаприла сравнивали с комбинацией гидралазина и изосорбида динитрата [14]. Смертность в группе эналаприла через 2 года была достоверно ниже, чем в группе гидралазина/изосорбида динитрата (18 и 25% соответственно, $p = 0,016$). В дальнейшем и другие исследования подтвердили клиническую эффективность эналаприла в уменьшении смертности, улучшении показателей гемодинамики и нейрогуморальной активности при ХСН. Согласно статистическим данным, достоверное снижение смертности у больных ХСН вызывает лишь эналаприл, тогда как влияние других ИАПФ на выживаемость проявляется только на уровне положительной тенденции.

Берлиприл – препарат эналаприла

Одним из эффективных генериков эналаприла бесспорно является препарат Берлиприл® («Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия). Это липофильный ИАПФ с пролонгированным дей-

ствием (в течение 12–24 ч). Биодоступность препарата составляет 40% и не зависит от приема пищи. Берлиприл® всасывается до 60% в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени, где образуется его 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 концентрации и эффект наступают к концу первой недели и сохраняются в дальнейшем на всем протяжении терапии препаратом.

Препарат Берлиприл® выпускается в удобных дозировках: 5, 10, 20 мг, в упаковке 30 таблеток, что обеспечивает месячный курс лечения. Начальная доза эналаприла при лечении АГ составляет 5 мг, периоды титрования дозы – 2 недели, целевая доза – 40 мг в сутки. Следует отметить и то, что немаловажное значение в систематическом лечении пациента имеет соотношение цена/эффективность, которое у препарата Берлиприл® весьма привлекательно.

Противопоказаниями к применению ИАПФ являются: беременность (опасность тератогенного эффекта), двусторонний стеноз почечных артерий (опасность снижения почечного кровотока и провоцирование почечной недостаточности) и гиперкалиемия.

Заключение

ИАПФ (например эналаприл) благодаря высокой антигипертензивной эффективности, метаболической нейтральности, органопротективным свойствам, способности влиять на макро- и микрососудистые нарушения и улучшать прогноз заболевания с успехом можно применять для лечения АГ разных категорий, на любом этапе сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума пациента и при разных коморбидных состояниях. У больных с АГ и СД ИАПФ – препараты первого выбора для снижения выраженности ИР, предотвращения развития диабетической нефропатии и терминальной ХПН. ☺