

А.Н. Беловол, член-корреспондент АМН України, д.м.н., професор, І.І. Князькова, д.м.н.,
кафедра госпітальної терапії і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности: от результатов исследований к клиническим рекомендациям

Наши представления о патофизиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН) значительно усовершенствовались: от кардиальной (приоритет снижения насосной способности сердца) до кардиоренальной (ведущая роль почек и избыточной задержки жидкости в развитии и прогрессировании СН) и гемодинамической модели (главенствующая роль отводилась нарушениям периферического кровообращения) и до принятой в настоящее время нейрогуморальной теории. Доказана существенная роль нейрогуморальной активации в инициации и прогрессировании СН даже при отсутствии прямого повреждающего действия. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) находится в центре этого нейрогуморального каскада, а наше понимание многогранной и важной роли, принадлежащей ангиотензину II и альдостерону, продолжает расширяться. Несмотря на то что гемодинамические и почечные эффекты указанных гормонов в настоящее время доказаны, их клеточные и молекулярные эффекты продолжают оставаться источником интенсивного изучения.

Клинические наблюдения по применению различных нейрогуморальных антагонистов в терапевтической практике продемонстрировали улучшение клинических симптомов и результатов лечения больных с СН и инициировали проведение исследований, уточняющих основные физиологические и клеточные механизмы, с помощью которых эти эндогенные гормоны и их антагонисты оказывают неблагоприятное или положительное влияние. В данной статье будет рассмотрена роль РААС в патофизиологии ХСН с акцентом на результаты клинических исследований и современные рекомендации по применению ингибиторов РААС при этом синдроме.

Обоснование необходимости блокады РААС при СН

Изменения гемодинамики. При СН изменения гемодинамики включают уменьшение ударного объема и сердечного выброса, а также сопутствующее увеличение давления наполнения левого и правого желудочка как в покое, так и при физической нагрузке. Эти изменения сопровождаются увеличением общего периферического сосудистого сопротивления и перераспределением регионального кровотока, что способствует появлению характерных симптомов и признаков СН, в частности задержки жидкости и неадекватного кровообращения в жизненно важных органах, включая почки и работающие мышцы. Результатом таких физиологических изменений являются: одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, быстрая утомляемость и отеки. Нейрогуморальная активация играет центральную роль в возникновении указанных клинических симптомов, которые могут быть уменьшены блокадой активности нейрогормонов.

Нейрогуморальная активация. СН представляет собой комплексный синдром, при котором повреждение миокарда приводит к активации нейрогуморальных систем и последующему ремоделированию левого желудочка (ЛЖ).

Согласно нейрогуморальной теории СН развивается как результат повышенной экспрессии пептидных молекул, которые оказывают токсические, так называемые медленные эффекты на сердечно-сосудистую систему. При острой СН нейрогуморальная активация направлена на поддержание адекватного сердечного выброса и перфузии периферических тканей. Однако длительная нейрогуморальная активация в конечном итоге приводит к увеличению напряжения стенки ЛЖ, его дилатации

и неблагоприятному ремоделированию. Различные эндогенно синтезируемые субстанции, включая норадреналин, ангиотензин II, альдостерон, эндотелин-1 и фактор некроза опухоли-альфа, как биологически активные молекулы способствуют прогрессированию СН.

Ранее применявшиеся подходы к лечению СН, в частности положительные инотропные средства и диуретики, обеспечивают уменьшение симптоматики и улучшение гемодинамики, но незначительно влияют на течение этого синдрома. В отличие от них ингибирование активированной РААС и симпатико-адреналовой системы предупреждает или замедляет процесс ремоделирования ЛЖ, тесно связанный с прогрессией СН, и таким образом оказывает благоприятное влияние на ее развитие.

Гуморальная РААС

Активация РААС при острой СН и ХСН индуцируется в ответ на снижение ударного объема или сердечного выброса и уменьшение почечного кровотока и перфузионного давления. Каскад инициируется секрецией ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек в ответ на гипоперфузию почек и симпатическую активацию. Ренин отделяет от синтезируемого в печени ангиотензиногена неактивный декапептид ангиотензин I. Затем циркулирующий ангиотензин I с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) преобразуется в ангиотензин II в легких и других тканях. Образующийся ангиотензин II оказывает биологические эффекты при связывании с ангиотензиновыми рецепторами в органах-мишенях и тканях (рис.).

При снижении артериального давления или объема внутрисосудистой жидкости ангиотензин II оказывает следующие эффекты:

- стимулирует специфические рецепторы в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, вызывает вазоконстрикцию, а также высвобождение других эндотелиальных вазоактивных прессорных субстанций;

- влияет на тонус почечных сосудов, преимущественно вызывая вазоконстрикцию эфферентных (выносящих) артериол клубочков, при этом повышается внутригломерулярное давление, что обеспечивает необходимую скорость клубочковой фильтрации;

- вызывает задержку натрия и воды, повышая их реабсорбцию в проксимальных почечных канальцах;

- повышает синтез альдостерона в надпочечниках и связанную с этим задержку натрия и воды в организме

благодаря повышению реабсорбции натрия в дистальных канальцах, а также обеспечивает повышенную секрецию калия канальцами;

- для восстановления нормального объема жидкости в организме важно также стимулирующее действие ангиотензина II на высвобождение вазопрессина из гипофиза, так как при этом возникает чувство жажды.

На молекулярном уровне ангиотензин II стимулирует гипертрофию и апоптоз миоцитов, пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и интерстициальный фиброз. Кроме того, имеются доказательства вовлечения РААС в развитие атеросклероза, что косвенно может оказывать неблагоприятное влияние на течение СН. Все это в целом способствует развитию дисфункции ЛЖ, аномалий сосудистой системы и клинического синдрома СН.

Тканевая РААС сердца. До сравнительно недавнего времени классическая эндокринная циркулирующая РААС считалась медиатором сердечно-сосудистых эффектов ангиотензина и альдостерона. Однако экспериментальные



А.Н. Беловол

данные продемонстрировали существование локальных РААС в сердце. Отдельные компоненты РААС присутствуют в миоцитах и фибробластах сердца и сосудов, что приводит к образованию гормонов ангиотензина II и альдостерона в миокарде. Эти медиаторы действуют аутокринным и паракринным способом независимо от эффектов циркулирующего ренина, тем самым способствуя локальному повреждению сердца.

Открытие локальной экспрессии и активации РААС в миокарде и сосудах вызвало исследование тканеспецифичной аффинности различных ингибиторов АПФ (ИАПФ) и в зависимости от этого наличие клинических преимуществ. Некоторые ИАПФ имеют более высокую тканевую аффинность. Вместе с тем клиническое значение тканевой РААС сердца нуждается в дальнейшем изучении.

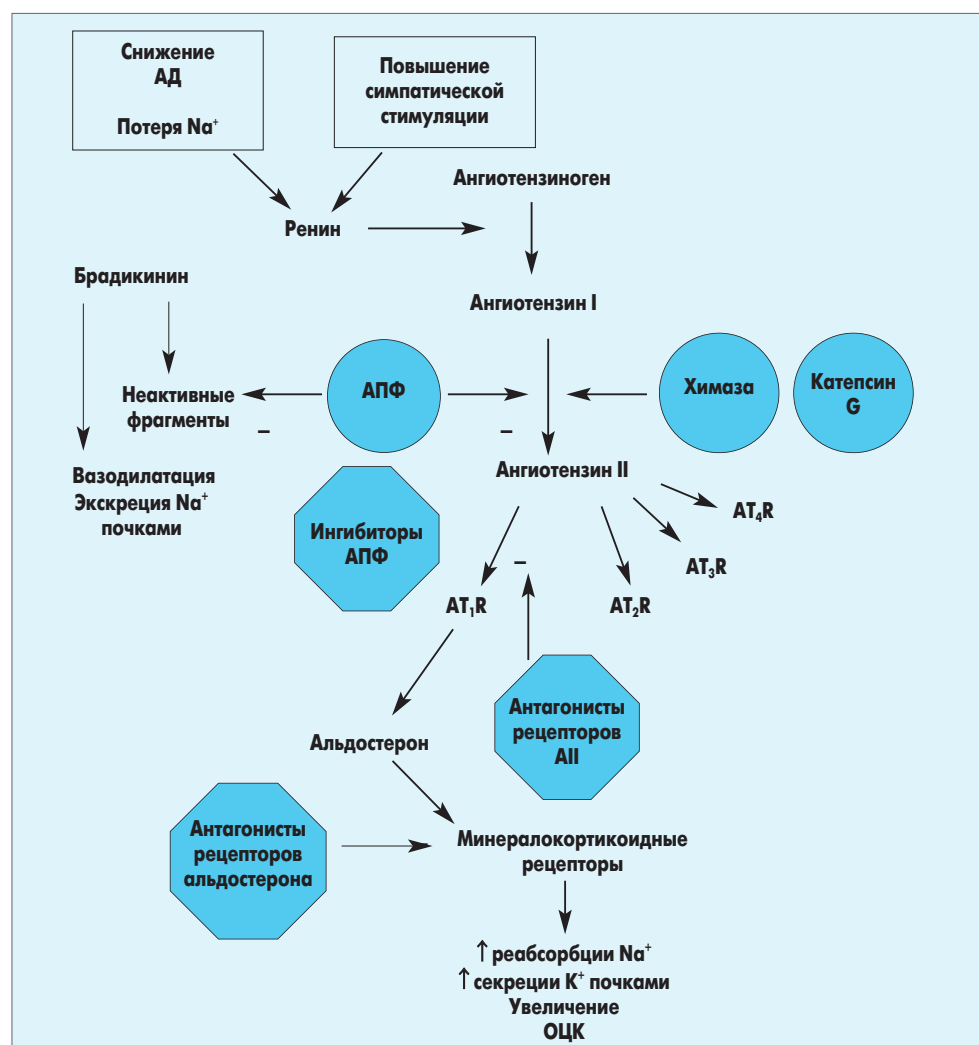


Рис. Эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая участки фармакологического ингибирования нейрогуморальной составляющей

АД — артериальное давление; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АТР — ангиотензиновый рецептор; ОЦК — объем циркулирующей крови; Na⁺ — ионы натрия; K⁺ — ионы калия.

Ангиотензинпревращающий фермент. АПФ представляет собой цинксодержащую металлопептидазу, которая превращает декапептид ангиотензин I в активный октапептид ангиотензин II. Этот фермент индуцируется практически при всех состояниях повреждения миокарда, включая перегрузку объемом, инфаркт миокарда и СН. Его эффекты, инициированные повышенным напряжением стенки ЛЖ, регулируют баланс между конкурирующими вазоконстрикторными и сосудорасширяющими системами. Так, РААС вызывает вазоконстрикцию и задержку соли через эффекты ангиотензина II и альдостерона, а калликреин-кининовая система приводит к вазодилатации и натрийурезу через эффекты брадикинина, который расщепляется с помощью АПФ (известного как кининаза II) и является мощным вазодилататором, стимулирующим секрецию простагландинов эндотелиальными клетками, которые, в свою очередь, увеличивают образование оксида азота. Снижение секреции простагландинов может оказывать отрицательное влияние на клинические исходы пациентов с СН. Ингибирование АПФ в конечном счете замедляет прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний посредством улучшения функции эндотелия, антипролиферативного и антимиграционного влияния на гладкомышечные клетки, нейтрофилы и моноциты, а также посредством антитромботических эффектов.

Фармакология ИАПФ

Внедрение первого перорального ИАПФ в 80-е годы прошлого века явилось важным прорывом в терапии пациентов с СН. В нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, леченных диуретиками, продемонстрировано, что этот класс препаратов может улучшать симптомы заболевания и снижать заболеваемость и смертность у больных с легкой, умеренной или тяжелой СН независимо от ее этиологии.

ИАПФ блокируют конверсию ангиотензина I в ангиотензин II, снижают его концентрацию в крови и тканях и опосредованную им секрецию альдостерона и вазопрессина. Ингибирование образования ангиотензина II и альдостерона в конечном итоге приводит к снижению задержки натрия и воды и неблагоприятного ремоделирования сердца. Одновременное снижение пред- и постнагрузки на сердце ведет к улучшению показателей гемодинамики. Эти лекарственные средства снижают активность симпатической нервной системы так же хорошо, как и подавляют трофические эффекты ангиотензина II.

Первоначальные исследования с ИАПФ касались их гемодинамических эффектов. В этих исследованиях продемонстрировано, что у больных с ХСН ИАПФ снижают пред- и постнагрузку на сердце в покое и при физической нагрузке, тормозят процессы ремоделирования сердца, уменьшая выраженность дилатации ЛЖ. На фоне приема ИАПФ венодилатация приводит к увеличению емкости периферического сосудистого русла, снижению давления в правом предсердии и легочной артерии, объема и давления наполнения ЛЖ, что быстро уменьшает застой крови в легких, а расширение артерий — к уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и повышению сердечного выброса. Подобные эффекты наблюдались не только в покое, но и при физической нагрузке. В отличие от

других вазодилататоров при применении ИАПФ не развивается рефлекторная тахикардия. Важным является то обстоятельство, что гемодинамические эффекты ИАПФ сохраняются при длительной терапии. Так, гемодинамические эффекты, как и повышение толерантности к физической нагрузке и увеличение пороговой нагрузки, сохранялись через 3 мес терапии каптоприлом в сравнении с группой плацебо (табл.1).

ИАПФ и вазопротекция

Значение ингибирования АПФ в профилактике сосудистых событий ранее было продемонстрировано в ряде крупных плацебо-контролируемых исследований, включавших больных с СН и инфарктом миокарда. У пациентов, получавших ИАПФ, продемонстрировано снижение частоты повторных инфарктов миокарда до 11% против 25% при приеме плацебо. Это позволило предположить вазопротективные эффекты ИАПФ в разных группах пациентов с наличием в анамнезе инсульта или транзиторных ишемических атак, ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний периферических артерий, сахарного диабета, болезней почек и артериальной гипертензии с дополнительными факторами риска даже при отсутствии дисфункции ЛЖ.

ИАПФ при ХСН

В первое многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности ИАПФ каптоприл Captopril Multicenter study вошли 92 пациента с СН, рефрактерных к сердечным гликозидам и диуретикам, которых рандомизировали на прием каптоприла или плацебо. Через 12 нед терапии у 80% пациентов, получавших каптоприл, происходило клиническое улучшение в сравнении с 27% больных в группе плацебо. В группе каптоприла продемонстрировано значительное улучшение функционального класса (ФК) по классификации NYHA (классификация СН Нью-Йоркской ассоциации сердца), увеличение толерантности к физической нагрузке на 24%, а также значительное повышение фракции выброса ЛЖ в сравнении с пациентами группы плацебо. Отмеченное улучшение толерантности к физической нагрузке развивалось постепенно и сохранялось в течение последующего периода наблюдения. Несмотря на небольшое количество участников, это исследование

послужило началом эпохи применения ИАПФ при ХСН.

Следующим крупным достижением в терапии СН было доказательство благоприятного влияния ИАПФ не только на показатели гемодинамики и клинические симптомы, но и на отдаленный прогноз пациентов. В серии исследований с ИАПФ показано снижение заболеваемости и смертности у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой СН независимо от ее этиологии.

В исследование CONSENSUS I (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) вошли 253 пациента с тяжелой СН IV ФК по NYHA, рандомизированных на прием эналаприла (127 больных) или плацебо (126 человек) дополнительно к мочегонным и сердечным гликозидам. К 6-му месяцу терапии было продемонстрировано снижение риска смерти на 40% (p=0,002), к 12 мес на 31% (p=0,001). После 20 мес терапии у больных, дополнительно получавших эналаприл, отмечено снижение общей смертности на 27% (p=0,003) и на 50% снижение смертности в связи с прогрессией СН. При этом частота внезапной смерти не изменилась.

По окончании двойной слепой фазы всех пациентов перевели на открытый прием эналаприла. При проведении анализа 10-летнего наблюдения дальнейшей судьбы пациентов, принимавших участие в исследовании CONSENSUS I, было выявлено, что различия между кривыми смертности сохранялись до 5 лет в пользу тех пациентов, кто в первый год принимал эналаприл, хотя последующие четыре года лечение было одинаковым. Через 10 лет по поднятым из архива данным были обнаружены пять оставшихся в живых пациентов из группы, получавшей эналаприл. Окончательный анализ исследования CONSENSUS I привнес ряд важных дополнительных положений:

- позитивный эффект терапии эналаприлом длился 3,5 года;
- увеличение средней продолжительности жизни в абсолютных значениях (днях) составило 260 дней, продлевая жизнь на 50% — с 521 до 781 дня;
- эналаприл в 1,5 раза увеличивает продолжительность жизни пациентов с тяжелой ХСН.

Таким образом, появились первые данные о том, что длительный прием эналаприла оказывает влияние на продолжительность жизни пациентов с тяжелой ХСН, увеличивая ее на 8 мес.

В лечебной ветви исследования SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) продемонстрировано значительное снижение смертности у больных с менее тяжелой СН (II-III ФК по NYHA), чем у пациентов, принимавших участие в исследовании CONSENSUS I, что привело к расширению показаний к назначению ИАПФ.

Систематический обзор 32 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по оценке влияния различных ИАПФ на выживаемость 7105 больных с ХСН по-прежнему является основным источником данных об этих лекарственных средствах. Установлено, что применение ИАПФ в комплексном лечении снижает риск смерти на 12-39% (в среднем на 23%), причем на 31% снижается риск смерти от СН, а на 35% уменьшается риск комбинированной конечной точки (смерти или госпитализации в связи с декомпенсацией СН). Продemonстрировано, что уменьшение смертности происходило вследствие снижения количества смертей от прогрессии СН у пациентов со сниженной функцией ЛЖ. В этом обзоре также отмечено, что наибольший эффект наблюдали в первые 3 мес терапии ИАПФ, однако дополнительные благоприятные эффекты отмечены при длительном лечении.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании CASSIS (Czech And Slovak Spirapril Intervention Study) изучали влияние спираприла у больных с ХСН II-IV ФК по NYHA, развившейся на фоне ИБС и дилатационной кардиомиопатии. Фракция выброса у принимавших участие в исследовании больных была менее 40%. В исследование вошли 152 больных, получавших спираприл в дозах 1,5 мг (n=48), 3 мг (n=53) и 6 мг в сутки (n=51), 48 пациентов, лечившихся эналаприлом (5-10 мг/сут), и 48 человек, принимавших плацебо. Длительность исследования составила 12 нед. После проведенного лечения спираприлом отмечены статистически достоверное снижение летальности, тенденция к снижению больших сердечно-сосудистых событий и сроков госпитализации, а также потребности в увеличении доз принимаемых ранее препаратов в сравнении с плацебо и дозозависимый эффект спираприла в плане влияния на клиническое состояние больных с ХСН. Продemonстрировано, что спираприл может быть эффективной альтернативой в лечении пациентов с ХСН. Анализ результатов открытой фазы лечения спираприлом больных, участвовавших в исследовании CASSIS, через 2 года подтвердил, что спираприл — высокоэффективный ИАПФ с хорошим профилем безопасности.

В Российском многоцентровом проспективном открытом исследовании КВАНК (КВАдроприл при Недостаточности Кровообращения) изучена клиническая и гемодинамическая оценка эффективности и анализ безопасности использования спираприла в лечении больных с ХСН. В исследовании участвовали 90 больных с ХСН II и III ФК по NYHA и фракцией выброса ЛЖ менее 40% (ишемической этиологии у 65 пациентов и у 25 — с дилатационной кардиомиопатией). Длительность исследования составила 6 мес. Следует отметить, что 92,1% больных до включения в протокол КВАНК принимали ИАПФ, поэтому после перерыва в применении прежнего препарата этого класса их лечили спираприлом. Полученные

Продолжение на стр. 92.

А.Н. Беловол, член-корреспондент АМН України, д.м.н., професор, **И.И. Князькова**, д.м.н., кафедра госпитальної терапії і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности: от результатов исследований к клиническим рекомендациям

Продолжение. Начало на стр. 90.

результаты свидетельствовали о весьма высокой эффективности этого препарата. Отмечено снижение ФК ХСН у больных с дилатационной кардиомиопатией, достигающее достоверных различий у пациентов с ишемической этиологией ХСН. Прирост фракции выброса в абсолютных значениях в группе с ишемической этиологией ХСН составил 4,4% ($p < 0,01$), а у пациентов с дилатационной кардиомиопатией — 2,2% ($p < 0,05$). Наблюдалось уменьшение систолического и диастолического объема ЛЖ. При оценке индекса массы миокарда ЛЖ как интегрального показателя ремоделирования сердца в процессе лечения отмечено достоверное снижение на 13,2 г/м² ($p < 0,001$). Причем уменьшение этого показателя отмечалось и при ишемической (-12,8 г/м², $p = 0,005$), и при неишемической (-14,2 г/м², $p = 0,036$) этиологии ХСН. В группе больных с дилатационной кардиомиопатией и ХСН достоверно уменьшилось количество пациентов с гипертрофией ЛЖ по данным электрокардиографии (-4,9%, $p = 0,007$). Общее число побочных реакций составило 3,4%, что позволяет оценить безопасность терапии как весьма высокую. У 84 больных эффективной и безопасной была стартовая доза 3 мг/сут однократно. У 3 человек доза была увеличена до 6 мг/сут. У 2 (2,2%) пациентов отмечено чрезмерное снижение артериального давления, из-за чего дозу пришлось снизить до 1,5 мг.

Впоследствии у одного из них удалось вернуться к дозировке 3 мг, а у другого пришлось отказаться от лечения спираприлом из-за стойкой гипотонии. В целом влияние спираприла на уровень артериального давления зависело от его исходной величины и этиологической причины декомпенсации.

Важно отметить, что терапия ИАПФ превышала эффекты лечения другими вазодилататорами, хотя их гемодинамическое действие может быть подобным. В рандомизированном двойном слепом исследовании V-HeFT II (Vasodilator-Heart Failure Trial II) 804 больным с клинически выраженной ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ в сочетании со сниженной переносимостью физических нагрузок (потребление кислорода $VO_2 < 25$ мл/мин/кг), получавшим дигоксин и мочегонные, дополнительно были назначены эналаприл или гидралазин с изосорбида динитратом. Летальность в группе пациентов, получавших лечение эналаприлом, через 2 года наблюдения была на 28% достоверно ниже, чем в группе гидралазина и изосорбида динитрата. В этом исследовании было зарегистрировано снижение случаев внезапной смерти в группе больных, получавших эналаприл (37% против 46%), что клинически открыло еще один дополнительный механизм положительного действия ИАПФ.

В исследовании MHFT (Munich Mild Heart Failure Trial) было установлено, что чем раньше начато лечение ИАПФ, тем

выше их кардиопротекторное действие. Частоту прогрессирования ХСН в течение года от легкой до средней тяжести при использовании каптоприла можно снизить на 13%. Прогрессирование при более тяжелых нарушениях гемодинамики меньше поддается коррекции. В терминальной стадии ХСН даже применение ИАПФ не предотвращает неблагоприятного прогноза.

Эти данные подтверждают, что коррекция РААС с помощью ИАПФ позитивно влияет на клиническое течение СН, а существенные благоприятные эффекты являются не только результатом улучшения показателей гемодинамики. После завершения вышеперечисленных исследований эффективность ИАПФ при СН не вызвала сомнений — эту группу лекарственных средств Е. Braunwald назвал краеугольным камнем в лечении ХСН.

В последнее время накоплено большое количество данных о том, что ИАПФ менее значимо улучшают прогноз при их назначении женщинам. По данным исследования CONSENSUS I, на фоне терапии эналаприлом уменьшение смертности у женщин составило всего 6% по сравнению с 51% у мужчин. При СН, развившейся после инфаркта миокарда, достоверное снижение смертности у женщин (на 32%) было выявлено только в исследовании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy). Недостоверное снижение этого показателя на 30% зарегистрировано в проекте SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation), на 10% — в исследовании TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) и на 2% — в исследовании SAVE (Survival And Ventricular Enlargement). Таким образом, у женщин после инфаркта миокарда наблюдается меньшая эффективность ИАПФ в отношении снижения смертности по

сравнению с мужчинами (25%, 41%, 26%, 22% соответственно).

P.G. Shekelle и соавт. провели мета-анализ 12 крупных рандомизированных клинических исследований по применению ИАПФ в различных популяциях пациентов (в зависимости от пола, расы, наличия сахарного диабета). Установлено, что ИАПФ являются жизненно спасающими препаратами у больных с систолической дисфункцией ЛЖ. Промонстрировано, что по влиянию на общую смертность ИАПФ одинаково эффективны у лиц негроидной и европеоидной расы, с сахарным диабетом и без него. При этом эффективность указанного класса препаратов в снижении смертности у женщин с клинически выраженной систолической дисфункцией ЛЖ несколько менее выражена, чем у мужчин. Кроме того, у женщин с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ при лечении ИАПФ смертность может не изменяться (общий относительный риск (ОР) 0,96; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,75 до 1,22). Эти данные позволили сделать вывод, что эффект терапии ИАПФ у женщин, страдающих СН, ниже, чем у мужчин. Это может быть связано с небольшим количеством женщин в исследованиях или со специфическими половыми различиями. При этом независимо от пола эти препараты в одинаковой степени эффективны как средство вторичной профилактики, а также у лиц с высоким риском сердечно-сосудистой смерти.

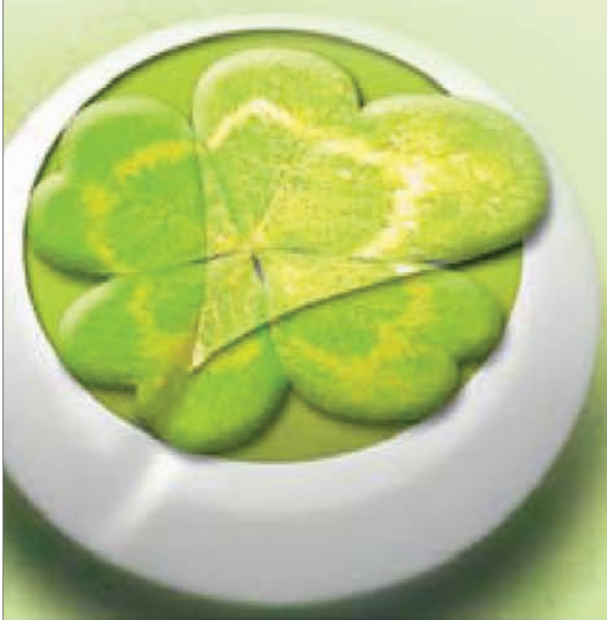
В рекомендациях Европейского общества кардиологов указывается, что ИАПФ следует применять в качестве средства первой линии у больных с низкой систолической функцией ЛЖ (фракцией выброса менее 40%), сочетающейся или не сочетающейся с клиническими признаками СН — класс I,



Квадроприл®

спираприл

МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



Надежный контроль АД в течение суток¹



Сбалансированный двойной путь выведения - печень/почки¹



Замедление прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с ХПН и АГ²



Уменьшение протеинурии у пациентов с АГ и диабетической нефропатией^{3,4}

1. Leonetti G., Cuspidi C. // Drugs 49 (4): 516-535, 1995
2. Petersen L.G. et al. Clin.Nephrol. 2001, May;55(5):375-383
3. K. Norgaard et al. Blood Press. 1993, 2, 301-308
4. M.Haas et al. Am.J.Kidney Dis.2002, Sept. 40(3): 458-463

PC №UA/7111/01/01 от 10.11.09



Представителство в Україні "Тева Фармацевтикал Індустріз ЛТД"
вул. Фізкультури 30-в, офіс 604, 03680, м. Київ
Тел.: +380 44 594 70 80, +380 44 594 70 80, факс: +380 44 594 70 81
www.teva.ua, www.tevapharm.com

уровень доказательств А. К благоприятным клиническим эффектам ИАПФ относят снижение смертности, частоту повторных госпитализаций и прогрессирования СН у мужчин и женщин (польза лечения у женщин меньше) негроидной и европеоидной расы, страдающих и не страдающих сахарным диабетом.

Влияние ИАПФ на ремоделирование ЛЖ

Известно, что при СН наблюдается прогрессивное и неблагоприятное ремоделирование ЛЖ. Установлена важная роль ангиотензина II и альдостерона в процессе ремоделирования ЛЖ. Продemonстрировано, что ИАПФ предупреждают патологическую гипертрофию и фиброз миокарда, а также прогрессирующую дилатацию ЛЖ. Так, в эксперименте на модели крыс с инфарктом миокарда, индуцированном окклюзией левой передней нисходящей коронарной артерии, приведшей к систолической дисфункции ЛЖ и СН, установлено, что длительное применение каптоприла предупреждает или ослабляет прогрессию дилатации ЛЖ и ухудшение систолической функции, а также улучшает выживаемость.

Эти первые экспериментальные исследования проложили путь клиническим исследованиям по изучению влияния терапии ИАПФ на ремоделирование ЛЖ. Pfeffer и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с острым инфарктом миокарда и фракцией выброса ЛЖ менее 45%. Через 12 мес конечно-диастолический объем ЛЖ увеличился на 21±8 мл (p<0,02) у пациентов, рандомизированных на прием плацебо, и только на 10±6 мл (p>0,05) в группе больных, получавших ИАПФ каптоприл. Влияние каптоприла на ремоделирование ЛЖ было наиболее выраженным в подгруппе пациентов с исключительно высоким риском, обусловленным окклюзией левой передней нисходящей коронарной артерии. Таким образом, продемонстрировано, что ингибирование АПФ каптоприлом предупреждает или уменьшает процесс ремоделирования ЛЖ, обычно возникающий после инфаркта миокарда. Эти данные индуцировали последующие исследования по изучению эффективности терапии ИАПФ на клинические конечные точки у больных с СН.

ИАПФ при инфаркте миокарда

В ряде хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировано благоприятное влияние профилактического приема ИАПФ у больных с острым инфарктом миокарда. Установлено, что ингибирование АПФ уменьшает дилатацию ЛЖ, снижает частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией СН, предупреждает повторные ишемические события, а также увеличивает выживаемость пациентов. В зависимости от изучаемой популяции пациентов исследования по применению ИАПФ у больных острым инфарктом миокарда можно разделить на селективные и неселективные. Селективные предусматривают наличие строго определенных критериев отбора пациентов с острым инфарктом миокарда, в частности клинически выраженной СН и/или дисфункции ЛЖ, для участия в исследовании. В неселективных исследованиях ИАПФ назначали всем больным с острым инфарктом миокарда независимо от их клинического статуса. Все исследования были рандомизированными

слепыми плацебо-контролируемыми. К селективным относятся следующие исследования: SAVE, AIRE, SMILE, TRACE, PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) и FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study). В этих исследованиях продемонстрированы впечатляющие преимущества терапии ИАПФ со снижением риска смертности от всех причин на 19%, 27%, 24% и 22% соответственно. Во второй категории исследований при инфаркте миокарда предусматривалось применение ИАПФ в неселективной популяции пациентов в течение от нескольких недель до 6 мес. К ним относятся GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) и китайское исследование сердца CCS-1 (Chinese Cardiac Study), в которых продемонстрировано снижение риска смертности на 12%, 7% и 5% соответственно. В этих исследованиях продемонстрированы значительные благоприятные эффекты терапии ИАПФ, представляющие доказательства для их рутинного применения у всех больных с инфарктом миокарда независимо от наличия симптомов СН или степени дисфункции ЛЖ. Исключение составляет исследование CONSENSUS II (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study II), в котором изучали эффекты раннего внутривенного введения эналаприлата у больных с острым инфарктом миокарда при поступлении в стационар с последующим переходом на пероральный его прием и выявили неблагоприятные тенденции в плане влияния на смертность. Этот вывод касался потенциально неблагоприятного влияния раннего снижения артериального давления особенно у больных без признаков СН. Таким образом, продемонстрировано, что наибольшие преимущества терапии ИАПФ наблюдались у пациентов со сниженной функцией ЛЖ или обширным инфарктом миокарда, поскольку они составляют группу высокого риска патологического ремоделирования ЛЖ и последующих сердечно-сосудистых событий, у этих больных раннее начало терапии и длительный прием ИАПФ являются оправданными.

Таблица 2. Количество больных с эффектом первой дозы по данным изменения САД и ДАД в исследуемых группах		
Препарат	ЭПД САД, н, %	ЭПД ДАД, н, %
Спирраприл	Не выявлено	Не выявлено
Каптоприл	8 (26,7%)	6 (20%)
Эналаприл	7 (23,3%)	8 (26,6%)
Примечания:		

Таблица 3. Влияние спираприла на показатели внутрисердечной кинетики у больных инфарктом миокарда (M + m)						
Показатели	Контроль	Исходно	5-7-е сутки	27-30-е сутки	6 мес	12 мес
КДР ЛЖ, см	4,1 + 0,54	5,43 + 0,11	5,41 + 0,17	5,35 + 0,19	5,23 + 0,11	5,12 + 0,09*
иКДО ЛЖ, мл/м²	54,9 + 5,1	72,3 + 3,9	71,7 + 3,8	69,1 + 3,6	68,2 + 3,5	68,8 + 3,3
иКСО ЛЖ, мл/м²	24,3 + 4,3	48,2 + 3,3	47,9 + 3,9	45,5 + 3,3	41,7 + 3,1	38,7 + 2,8*
УИ, мл/м²	39,9 + 2,2	23,6 + 1,2	23,9 + 1,1	25,3 + 1,4	26,5 + 1,3	27,1 + 1,1*
ФВ, %	59,4 + 4,3	37,1 + 1,9	37,9 + 2,1	39,4 + 1,9	42,4 + 1,7*	44,9 + 2,5*
ИС в диастолу, ед	0,53 + 0,07	0,78 + 0,09	0,77 + 0,07	0,76 + 0,09	0,74 + 0,10	0,73 + 0,07
МС в диастолу, г/см²	94,9 + 7,9	153,0 + 5,1	151,3 + 3,7	149,5 + 3,6*	142,8 + 3,7	137,5 + 3,4*
ТМЖП, см	0,90 + 0,04	1,24 + 0,03	1,22 + 0,02	1,21 + 0,03	1,22 + 0,02	1,21 + 0,02
ТЗС, см	0,89 + 0,03	1,22 + 0,02	1,21 + 0,03	1,21 + 0,03	1,22 + 0,02	1,20 + 0,02
ИММ ЛЖ, г/м²	84,8 + 9,9	156,3 + 5,9	154,6 + 5,4	152,1 + 5,5	142,8 + 6,8	136,3 + 7,3*
Е/А	1,4 + 0,3	0,85 + 0,10	0,89 + 0,09	0,93 + 0,10	0,98 + 0,09	1,06 + 0,09*
Примечания: * различия достоверны (p<0,05) в сравнении с исходными данными; ИММ – индекс массы миокарда; ИС – индекс сферичности; КДР – конечно-диастолический размер; иКДО – индекс конечно диастолического объема; КСР – конечный систолический размер; иКСО – индекс конечно систолического объема; МС – миокардиальный стресс; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УИ – ударный индекс; ФВ – фракция выброса; Е/А – соотношение пиковой скорости раннего (Е, см/с) и позднего (А, см/с) диастолического наполнения.						

Сравнительная эффективность и безопасность стартовой терапии ИАПФ у больных острым инфарктом миокарда

В многоцентровых исследованиях убедительно подтверждено, что ИАПФ увеличивают продолжительность жизни, замедляют постинфарктное ремоделирование сердца, предупреждают развитие ХСН. К механизмам возможного влияния ИАПФ на процесс ремоделирования относятся: предупреждение экспансии зоны инфаркта и уменьшение дилатации непораженного миокарда, гипертрофии миокарда вследствие снижения давления наполнения ЛЖ и напряжения стенки миокарда, торможение процессов роста, стимулированных непосредственно ангиотензином II, улучшение фазово-объемных взаимоотношений диастолических потоков, а также кардиопротективные свойства. Вместе с тем при остром инфаркте миокарда ИАПФ применяют недостаточно широко, что предполагает дальнейшие исследования в этой области. Так, по данным A. Luzier и соавт., только 34% больных получают ИАПФ при выписке, из них всего 11% в рекомендуемых дозах. Серьезным ограничением к назначению ИАПФ в остром периоде инфаркта миокарда может быть артериальная гипотония, в том числе гипотония первой дозы. По данным большинства клинических исследований, частота развития гипотонии первой дозы ИАПФ колеблется от 0,7% (SAVE), 3,3% (CONSENSUS II) до 9,4% (CCS-1). Подобную разницу объясняют различием протоколов исследований, критериев отбора больных и определения артериальной гипотонии в ответ на прием первой дозы. Для определения величины гипотонии первой дозы или эффекта первой дозы J.I. Reid и соавт. используют снижение систолического артериального давления (САД) более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического более (ДАД) чем на 10 мм рт. ст. J. Spinar и соавт. предложили считать артериальной гипотонией в ответ на прием первой дозы препарата снижение среднего артериального давления на 20 мм рт. ст. и более и/или уменьшение значений систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. и/или диастолического ниже 60 мм рт. ст. К факторам риска развития гипотонии первой дозы относится инфаркт миокарда в первые сутки заболевания, гиповолемия и гипонатриемия на фоне приема диуретиков, исходно низкое САД менее 100 мм рт. ст., пожилой возраст, нарушение функции почек, а также степень тяжести ХСН.

Системная гипотония в ответ на начало лечения ИАПФ потенциально

опасна вследствие риска развития серьезных осложнений, в частности острой ишемии миокарда, мозга и почек особенно у пациентов со стенозирующим атеросклерозом и у пожилых людей. Известно, что у больных острым инфарктом миокарда перфузионное давление в коронарных артериях определяет размеры зоны повреждения. Снижение перфузионного давления на фоне стимулированной ИАПФ гипотонии может увеличить субэндокардиальную ишемию и увеличить зону инфаркта. Транзиторная гипотония может индуцировать нарушение ритма. Несмотря на то что гипотония первой дозы является нечастым побочным эффектом, характерным для ИАПФ, между отдельными препаратами этой группы существуют различия по частоте и степени снижения артериального давления. Поэтому актуален поиск ИАПФ, обладающих наименьшим эффектом первой дозы, раннее назначение которых было бы безопасно у больных инфарктом миокарда.

Мы провели сравнение гемодинамического эффекта (эффект первой дозы) каптоприла, эналаприла и спираприла у больных острым инфарктом миокарда, а также изучили динамику показателей ремоделирования ЛЖ на фоне длительной терапии с добавлением спираприла. В исследование не включали пациентов с САД менее 105 мм рт. ст. Всем больным проводили мониторинг артериального давления, стандартные клинические, биохимические и диагностические исследования. На 2-3-и сутки от начала заболевания регистрировали исходные данные всех пациентов, включающие результаты суточного мониторинга артериального давления. Далее 42 больным I группы проводили острую фармакодинамическую пробу с 1,5 мг спираприла («АВД.фарма», Германия, компания «Плива», Хорватия), после чего следовал непрерывный курс лечения в суточной дозе 1,5-6 мг в течение 12 мес. 30 больным II группы назначили острый тест с 6,26 мг каптоприла (компания «Бристол-Майерс-Сквибб», США), после этого – непрерывный курс лечения в суточной дозе 25-75 мг в течение 30 дней. 30 больным III группы выполнили острую фармакодинамическую пробу с 2,5 мг эналаприла (компания «Мерк, Шарп и Доум», США), после чего они прошли непрерывный курс лечения в суточной дозе 5-10 мг в течение 1 мес. Лечение проходило на фоне традиционной терапии.

При анализе исходных уровней артериального давления (три измерения в течение 1 ч до проведения острой фармакодинамической пробы) достоверных

Продолжение на стр. 94.

А.Н. Беловол, член-корреспондент АМН України, д.м.н., професор, **И.И. Князькова**, д.м.н., кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности: от результатов исследований к клиническим рекомендациям

Продолжение. Начало на стр. 90.

различий между группами не выявили. В исходных условиях между исследуемыми группами больных не отметили достоверных различий показателей центральной гемодинамики и внутрисердечной кинетики. В острой пробе со спираприлом максимальное снижение САД на $11,5 \pm 8,6$ мм рт. ст. отметили через $4,0 \pm 0,6$ ч. Следовательно, в острой пробе со спираприлом не было эффекта первой дозы, поскольку САД не снизилось более чем на 20 мм рт. ст. В острой пробе с каптоприлом максимальное снижение САД через $1,9 \pm 0,6$ ч составило $21,2 \pm 8,5$ мм рт. ст., то есть острую пробу для каптоприла считали положительной, так как был выявлен эффект первой дозы по САД. В острой пробе с эналаприлом максимальное снижение САД на $20,8 \pm 8,4$ мм рт. ст. наблюдали через $4,0 \pm 0,7$ ч., острую пробу также считали положительной.

Анализ ДАД в острой пробе со спираприлом в целом по группе показал, что максимальное снижение этого показателя наблюдается через $4,0 \pm 0,6$ ч и составляет $4,8 \pm 3,6$ мм рт. ст. Максимальное снижение ДАД в острой пробе с каптоприлом через 2 ч составило $9,1 \pm 4,1$ мм рт. ст., что свидетельствует об отсутствии эффекта первой дозы. В острой пробе с эналаприлом в целом по группе эффект первой дозы ДАД также не выявлен: максимальное снижение ДАД на $5,6 \pm 4,6$ мм рт. ст. отмечено через $4,0 \pm 0,7$ ч.

Распределение больных с эффектом первой дозы (ЭПД) САД и ДАД в группах по принимаемому препарату представлено в таблице 2.

Следует отметить, что острый лекарственный тест с изучаемыми ИАПФ проводили на фоне традиционной терапии, в том числе приема нитратов, что, по-видимому, определило более выраженное снижение артериального давления. Вместе с тем обращает на себя внимание меньшее снижение среднего артериального давления при приеме спираприла, чем при приеме каптоприла и эналаприла.

Таким образом, анализ показателей центральной гемодинамики подтвердил наличие эффекта первой дозы для каптоприла и эналаприла. Профиль безопасности спираприла у больных острым инфарктом миокарда в данном исследовании оказался лучше, что подтверждается отсутствием у этого препарата эффекта первой дозы по показателям САД и ДАД.

Влияние длительной терапии спираприлом на параметры ремоделирования ЛЖ у больных инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой дисфункцией

В нашем исследовании мы изучали клинико-гемодинамические эффекты длительной терапии спираприлом (в течение 12 мес) у 42 больных острым инфарктом миокарда, продолживших прием препарата после проведения острой пробы. Изменение параметров внутрисердечной кинетики представлены в таблице 3. Следует отметить, что в исходных условиях у обследуемых пациентов отмечалось снижение систолической функции ЛЖ (у всех пациентов

фракция выброса ЛЖ $< 40\%$), увеличение размеров и объемов полости ЛЖ в систолу и диастолу, увеличение индекса сферичности, миокардиального стресса, индекса массы миокарда ЛЖ, снижение ударного индекса в сравнении со здоровыми людьми.

Анализ полученных результатов выявил однонаправленную положительную динамику показателей ремоделирования на фоне лечения, более выраженную к концу периода наблюдения (табл. 3). Средняя доза спираприла в исследуемой группе больных составила $4,5 \pm 1,3$ мг 1 раз в сутки. Через 12 мес лечения признаки ХСН II и III ФК по классификации NYHA выявили у 7 больных (16,7%); средний ФК (NYHA) составил $2,7 \pm 0,2$. У остальных 35 больных определили ХСН I ФК по NYHA. Анализ систолической функции ЛЖ у обследованных больных показал тенденцию к росту фракции выброса на госпитальном этапе наблюдения, достигающую достоверных различий через 6 и 12 мес терапии на 14,3% ($p < 0,01$) и 21,1% ($p < 0,01$) соответственно. Ударный индекс достоверно возрастал (на 14,8%; $p < 0,05$) к концу наблюдения. Этому соответствовало незначительное ($p > 0,05$) уменьшение индекса конечного диастолического объема ЛЖ в течение всего периода наблюдения. Индекс конечного систолического объема ЛЖ незначительно уменьшался, достигая достоверных различий через 12 мес терапии (19,7%; $p < 0,05$).

Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности может быть стратифицирован с помощью индекса массы миокарда ЛЖ. Существенной динамики индекса массы миокарда ЛЖ на госпитальном этапе мы не наблюдали. Через 12 мес лечения индекс массы миокарда ЛЖ уменьшился на 12,8% ($p < 0,05$). При анализе динамики толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ достоверных изменений через 12 мес от начала заболевания не выявили. Наблюдали уменьшение миокардиального стресса, достигающее достоверных различий начиная с конца госпитального периода (табл. 3). Отметили тенденцию к снижению индекса сферичности в течение всего периода наблюдения. В ранее проведенных работах сообщалось об успешном применении ИАПФ в ранние сроки инфаркта миокарда для предупреждения истончения пораженных и гипертрофии интактных участков миокарда. Провели анализ показателей, отражающих диастолическую функцию ЛЖ. Через 12 мес терапии, включавшей спираприл, отметили благоприятное влияние на диастолическую функцию, что отражалось в достоверном увеличении отношения Е/А на 24,7% ($p < 0,05$).

Таким образом, раннее назначение спираприла в комплексной терапии инфаркта миокарда с левожелудочковой дисфункцией оказывает благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, замедляет постинфарктное ремоделирование ЛЖ и уменьшает частоту развития и прогрессирования ХСН в отдаленном периоде заболевания.

Продолжение следует.



Т.В. Мотылевская, кафедра кардиологии и функциональной

Место ирбесартана в

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является одной из ключевых систем организма, отвечающих за функционирование сердца и сосудов. Увеличение активности РАС играет основную роль в развитии и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний: атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (СН). На сегодняшний день создано несколько классов препаратов, действие которых направлено на снижение активности этой системы. Один из них – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Их действие заключается в ингибировании АПФ, участвующего в превращении неактивного ангиотензина (АТ) I в АТ II, который является мощным вазоконстриктором и обладает рядом других действий.

Установлено, что, помимо циркулирующей РАС, существуют локальные – тканевые РАС (в сердце, сосудистой стенке, почках). В тканях образование А II происходит преимущественно альтернативным путем без участия ренина и АПФ. Образование АТ II может осуществляться, помимо основного пути, в котором ключевую роль играет АПФ, и другими способами, в которых участвуют катепсин G, тканевый активатор плазминогена, тонин и т.д. Кроме компонентов РАС, циркулирующих в системном кровотоке, имеются тканевые, которые обеспечивают долгосрочные эффекты на сосудистый тонус, вызывают изменения во внутренних органах-мишенях, такие как гипертрофия миокарда, гломерулосклероз, пролиферативные изменения сосудистой стенки, стимулируют развитие атеросклероза и активируют факторы роста. Препаратами, влияющими на активность тканевой РАС, являются блокаторы рецепторов (БРА) АТ II 1 типа, или сартаны. Механизм действия БРА заключается в селективной блокаде рецепторов АТ II 1 типа. Считается, что именно такое воздействие на РАС позволяет достигнуть наиболее специфичной и поэтому полной ее блокады. Поэтому ингибирование АПФ не приводит к полной блокаде РАС, в то время как воздействие на рецепторы, через которые осуществляется действие АТ II, позволяет практически полностью блокировать действие этого гормона. Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов тормозят фармакологические эффекты АТ II независимо от пути его образования: основного – под действием АПФ или альтернативного – под действием химазы и, таким образом, более эффективно, чем ИАПФ, подавляют неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АТ II. Кроме того, при селективной блокаде рецепторов АТ II 1 типа, активация которых вызывает такие негативные эффекты, как вазоконстрикция, задержка натрия и воды, повышение симпатической активности и усиление клеточного роста, циркулирующий в крови АТ II, продуцируемый в повышенных концентрациях, взаимодействует с рецепторами АТ II 2 типа. Их стимуляция приводит к активации антипролиферативных процессов и ингибированию клеточного роста, апоптоза, дифференциации и вазодилатации, что может еще больше усиливать эффект данного класса препаратов.

Сартаны, обладающие специфическим эффектом блокады действия АТ II на уровне АТ₁-рецепторов, при равной с ИАПФ антигипертензивной эффективности отличаются хорошей переносимостью и отсутствием значительных побочных эффектов, что

объясняется большей селективностью и специфичностью блокады РАС по сравнению с ИАПФ.

В настоящее время в клинической практике используют различные блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, обладающие выраженным и длительным антигипертензивным действием. Одним из высокоэффективных, хорошо изученных препаратов со значительной доказательной базой является ирбесартан.

Биодоступность и фармакодинамика

Ирбесартан обладает самой высокой биодоступностью – 60-85% по сравнению с другими препаратами из группы сартанов. Наименьшая биодоступность при приеме внутрь отмечается у эпросартана (13,1%), валсартана (23-29%) и олмесартана медоксомила (28,6%). Остальные препараты занимают промежуточное положение, их биодоступность варьирует от 30% до 60%. Действие ирбесартана не зависит от приема пищи. Препарат в наименьшей степени связывается с белками крови, в свободном виде определяется лишь 10% от применяемой дозы, период его полувыведения – 11-20 ч, что особенно важно для предотвращения утренних пиков артериального давления (АД) и профилактики развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта. Для него характерен преимущественно печеночный путь элиминации, около 20% ирбесартана выводится через почки.

Артериальная гипертензия является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Доказан факт линейной зависимости между повышением систолического и диастолического АД и риском развития инфаркта миокарда и инсульта. Антигипертензивный эффект ирбесартана был изучен в 8 многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых приняли участие 2955 взрослых пациентов. Среднее АД на момент начала терапии было $151/101$ мм рт. ст., средний возраст – 54 года, 63% мужчин, 82% участников – европеоидной расы. Продолжительность терапии составила 8 нед, снижение диастолического АД было в среднем на 10 мм рт. ст. Антигипертензивный эффект препарата дозозависимый и наиболее выражен при применении 300 мг в сутки. Ирбесартан зарекомендовал себя как высокоэффективное гипотензивное средство, не уступающее по величине снижения АД препаратам из группы ИАПФ (эналаприл 10-20 мг, каптоприл 50-100 мг) [4, 5], бета-блокаторам (атенололу 50-100 мг в сутки) [5], антагонистам кальция (амлодипин 5-10 мг в сутки), тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид 25 мг в сутки). При этом