

Ибраева А.К.

## ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ) В ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМНОЙ И БЕССИМПТОМНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (обзор)

А.К. Ibraeva

### ANGIOTENZIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC AND ASYMPTOMATIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

УДК: 61.616.12:616.12-008

Данный обзор посвящен роли ингибиторов АПФ в лечении симптомной и бессимптомной дисфункции левого желудочка у больных коронарной болезнью сердца.

**Ключевые слова:** ингибиторы АПФ, коронарная болезнь сердца, симптомная и бессимптомная дисфункция левого желудочка.

**Kew words:** *angiotenzin converting enzyme inhibitors, coronary heart disease, symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction.*

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) применяются в клинической практике с 1975 года и к настоящему времени стали одной из наиболее часто используемых групп лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности (СН). Ингибиторы АПФ на сегодняшний день считаются классическим нейромодулирующим агентом, "золотым стандартом", "краеугольным камнем" (Braunwald E., 1991) лечения больных с СН, способным достоверно увеличивать продолжительность жизни (1). Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН 2005 г. еще раз подтвердили значимость ингибиторов АПФ как препаратов первой линии у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), присвоив этой позиции наиболее высокий уровень доказательности (2,3,4).

Ингибиторы АПФ показаны всем больным с симптомами ХСН независимо от этиологии и стадии сердечной недостаточности. В настоящее время имеются убедительные доказательства, что ингибиторы АПФ увеличивают выживаемость, улучшают клиническую симптоматику и повышают качество жизни пациентов с ХСН, замедляют прогрессирование сердечной недостаточности, начиная уже с I функционального класса (ФК) по классификации NYHA, снижают необходимость в госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (5). Хотя принципиальных различий между отдельными ингибиторами АПФ, по-видимому, не существует, с точки зрения доказательной медицины всего шесть препаратов рекомендуется использовать для длительной терапии больных с ХСН: каптоприл,

эналаприл, лизиноприл, рамиприл, фозиноприл, периндоприл (6,7). Эффективность и безопасность только этих препаратов оценивали в крупных контролируемых исследованиях, только для них доказана способность улучшать прогноз у больных с ХСН и определены целевые дозы. В исследованиях CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) (8) и SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) (9) показано, что на фоне приема ингибитора АПФ эналаприла выживаемость больных с ХСН (I–IV ФК по NYHA) достоверно увеличивалась, а смертность от прогрессирования сердечной недостаточности и внезапная смертность снижались. В этих исследованиях также было установлено, что ингибиторы АПФ достоверно снижали частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. По данным AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy Trial), достоверно снижалась смертность на фоне лечения рамиприлом у больных с ХСН после недавнего инфаркта миокарда (10). В многоцентровом рандомизированном плацебо - контролируемом исследовании лизиноприл показал существенные клинические преимущества по сравнению с плацебо и был по крайней мере так же эффективен, как и другие исследовавшиеся ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл) и антагонист рецепторов AT II ирбесартан при лечении больных с ХСН (11). Высокая клиническая эффективность, безопасность и экономическая обоснованность лечения больных с ХСН фозиноприлом показана в результатах программы ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью) (12). В перечисленных исследованиях ингибиторы АПФ применяли в высоких, так называемых целевых дозах. Целевые дозы – дозы, эффективность которых была продемонстрирована в крупных клинических исследованиях при условии хорошей переносимости препарата. В рекомендациях по лечению сердечной недостаточности подчеркивается, что для получения клинической пользы от ингибиторов АПФ в лечении больных с ХСН их схема применения в повсе-

дневной клинической практике должна соответствовать таковой в крупных клинических исследованиях (13,14). В исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival study) при лечении больных с ХСН высокими дозами лизиноприла (32,5–35 мг 1 раз в сутки) отмечена тенденция к снижению смертности, достоверно на 12% снизился суммарный риск смерти или госпитализации; было зарегистрировано на 24% меньше случаев госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, на 20% меньше случаев госпитализаций в связи с ишемическими событиями по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы (2,5–5 мг 1 раз в сутки) препарата (15). Профиль побочных эффектов на фоне лечения не отличался в этих двух группах больных, хотя высокие дозы лизиноприла ассоциировались с несколько большей частотой побочных эффектов (артериальная гипотония и ухудшение функции почек). Тем не менее, эти побочные эффекты хорошо контролировались при уменьшении дозы препарата. Более того, несмотря на более высокую частоту побочных эффектов при лечении высокими дозами лизиноприла, частота отмены препарата из-за побочных эффектов была одинаковой в обеих группах (т.е. не было обнаружено существенного ухудшения переносимости лечения при использовании высоких доз ингибиторов АПФ) (15). Следовательно, применение высоких доз ингибиторов АПФ позволяет в первую очередь значительно уменьшить потребность больных с ХСН в госпитализации. Поскольку значительную часть расходов на лечение пациентов с ХСН составляют затраты на стационарное лечение, применение высоких доз ингибиторов АПФ следует считать экономически оправданным, так как при этом снижается суммарная стоимость лечения (16).

Рекомендовано назначать ингибиторы АПФ пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса <40–45%). Это подтверждается результатами профилактической части исследования SOLVD: показано значительное снижение смертности у больных с низкой фракцией выброса (<35%), но без клинических признаков ХСН, получавших эналаприл (17). Высокая эффективность ингибитора АПФ в снижении смертности и частоты повторных госпитализаций из-за декомпенсации СН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ после ИМ была показана в исследованиях SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) для каптоприла (18). Лечение ингибиторами АПФ больных с СН или бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ приводило к снижению риска внезапной сердечной смерти на 20–54%, хотя внезапная смерть не была первичной конечной точкой (19). Применение ингибиторов АПФ для профилактики внезапной сердечной смерти у этих

больных отнесено к I классу рекомендаций и уровню доказательности A (20).

В настоящее время ингибиторы АПФ, безусловно, относятся к первой линии в лечении ХСН, и не назначение их не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных (7). Поэтому ни гипотония, ни начальные проявления почечной дисфункции не являются противопоказаниями для назначения ингибиторов АПФ, а лишь требуют более частого контроля, особенно в первые дни лечения. Ингибиторы АПФ возможно не назначать лишь 5–7% больных с ХСН, которые демонстрируют непереносимость этих лекарственных средств. Начинать лечение ингибиторами АПФ следует с назначения малых доз препаратов, постепенно увеличивая их (удвоение дозы препарата производится не чаще 1 раза в 1–2 недели при хорошей переносимости). Этот принцип терапии ХСН ингибиторами АПФ позволяет избежать подавляющего большинства побочных реакций, в первую очередь гипотонии (21). Эти препараты можно назначать больным при уровне систолического артериального давления выше 85 мм рт.ст. При исходно низком АД (85–100 мм рт.ст.) эффективность ингибиторов АПФ сохраняется, поэтому их необходимо назначать, снижая стартовую дозу в 2 раза. При лечении ингибиторами АПФ следует стремиться достичь целевой дозы препарата или максимально переносимой дозы.

Во время лечения ингибиторами АПФ также следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. В начале лечения возможно некоторое повышение креатинина и калия. Если такое увеличение (креатинин менее 266 мкмоль/л или 3 мг/дл, калий менее 6 ммоль/л) не сопровождается симптомами, то изменения дозы ингибитора АПФ не требуется. Если есть возможность, необходимо отменить нефротоксичные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты), препараты калия, калийсберегающие диуретики. Если уровень креатинина и/или калия остается высоким, необходимо снизить дозу ингибиторов АПФ в 2 раза, при сохранении изменений лечение прекращают. Выбор конкретного ингибитора АПФ для длительного лечения больных с ХСН имеет важное значение, поскольку известно, что однократный прием лекарственного препарата существенно повышает приверженность больного к лечению. Ингибиторы АПФ различаются по продолжительности действия. С этой точки зрения, предпочтительными представляются лизиноприл и периндоприл (из шести ингибиторов АПФ с доказанной эффективностью при ХСН), которые назначают всего 1 раз в сутки, в то время как эналаприл, рамиприл и фозиноприл необходимо принимать дважды, а каптоприл – даже трижды в день.

Таким образом, ингибиторы АПФ являются классом препаратов с убедительно доказанной клинической эффективностью, применение которых при ХСН, симптомной и бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка обязательно. Ингибиторы АПФ являются препаратом первой линии которые увеличивают выживаемость, улучшают клиническую симптоматику и повышают качество жизни пациентов с ХСН, замедляют прогрессирование сердечной недостаточности, поэтому требуется более активное применение их в клинической практике.

#### Литература:

1. The COSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; doi: 10.1093/eurheartj/ehi205.
4. Murray MD et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513-20.
5. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE- inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1454-70.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев И.В. и соавт. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых больных (по материалам рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2005 г.). *Кардиология.* 2006; № 4: 95.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2006 г.). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2006; 2.
8. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429-35.
9. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 303-10.
10. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet.* 1993; 342: 821-28.
11. Simpson K., Jarvis B. Lisinopril: a review of its use in congestive heart failure. *Drugs.* 2000; 59: 1149-67.
12. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2003; 5: 261-65.
13. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE- inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1454-70.
14. Macmurray J., Cohen-Sotal A., Dietz R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur. J. Heart Failure.* 2001; 3: 495-502.
15. Ryden L., Armstrong P.W., Cleland J.G. et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1967-78.
16. Sculpher M.J., Poole L., Cleland J. et al. Low doses vs. high doses of the angiotensin converting-enzyme inhibitor lisinopril in chronic heart failure: a cost-effectiveness analysis on the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. The ATLAS Study Group. *Eur. J. Heart Fail.* 2000; 2: 447-54.
17. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.* 1991; 327: 685-91.
18. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669-77.
19. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. The Task Force on Sudden cardiac Death of the European Society of Cardiology. Update on the guidelines for sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 13-15.
20. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE- inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1454-70.
21. Macmurray J., Cohen-Sotal A., Dietz R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur. J. Heart Failure.* 2001; 3: 495-502.

Рецензент: к.мед.н. Байтова Г.М.