

Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Последнее время все чаще говорят о "классовых" эффектах ингибиторов АПФ, подразумевая при этом, что все они оказывают примерно одинаковое фармакологическое и органопротективное действие. Так ли это на самом деле? Все ли ингибиторы АПФ одинаковы? Ответу на этот вопрос и посвящен настоящий обзор.

Профессор Н.А. Грацианский (2002) для лучшего понимания различий молекул часто приводит следующий пример, показывая три весьма похожие химические формулы -

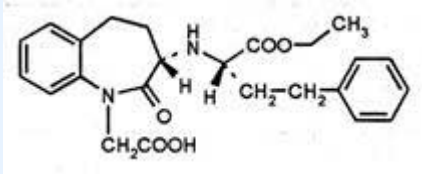
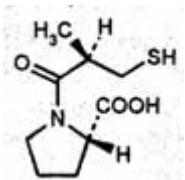
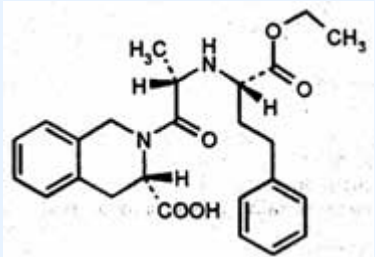
Казалось бы минимальные различия в химической структуре, но какие разные эффекты у этих молекул -

Еще один пример похожих формул - d- и l-соталол. Большие надежды возлагались на d-соталол, препарат со свойствами 3 класса антиаритмиков. В то время как, l-соталол представлял собой препарат с преимущественно бета-блокирующими свойствами, т.е. один из многих. Но в исследовании SWORD (Lancet 1996; 348: 7 - 12) d-соталол продемонстрировал достоверно большую летальность, по сравнению с плацебо. А ведь различия здесь еще более тонкие - d и l изомеры одной и той же молекулы, т.е. только один хвостик молекулы смотрит налево, а в другом случае - направо. При этом сколь существенна разница в действии препарата.

В данном случае рассматривались похожие молекулы, химические же формулы ингибиторов АПФ чрезвычайно разнообразны. Часть из них имеет в основе L-пролин, другие - карбоновые кислоты, третьи - эфиры карбоновых кислот. У двух ингибиторов АПФ в составе формулы присутствует сера (каптоприл, спираприл), у одного - фосфор (фосиноприл). Число атомов азота в формулах колеблется от 1 до 3, число атомов кислорода - от 3 до 7. Число атомов углерода от 9 до 30, а водорода - 15 до 46. Для наглядности приводим формулы ингибиторов АПФ, зарегистрированных в России.

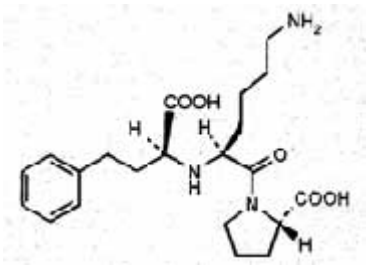
Таблица 1.

Химическая структура ингибиторов АПФ (РЛС - 2002).

Международное название (в алфавитном порядке)	Суммарная формула	Химическая формула
Беназеприл	C 24 H 28 N 2 O 5	
Каптоприл	C 9 H 15 N O 3 S	
Квинаприл	C 25 H 30 N 2 O 5	

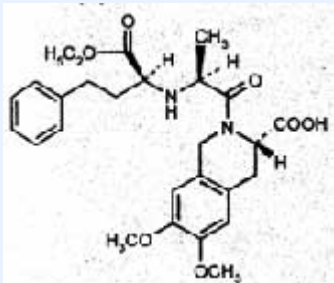
Лизиноприл

C 21 H 31 N 3 O 5



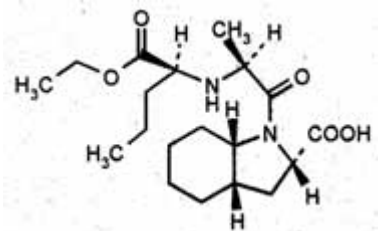
Моэксприл

C 27 H 34 N 2 O 7



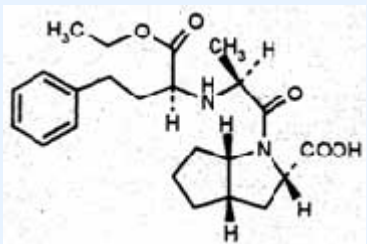
Периндоприл

C 19 H 32 N 2 O 5



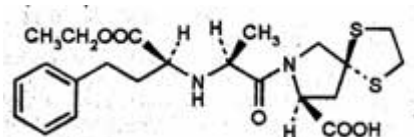
Рамиприл

C 23 H 32 N 2 O 5



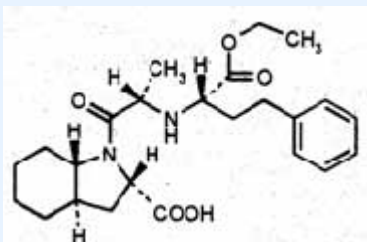
Спироприл

C 22 H 30 N 2 O 5 S
2



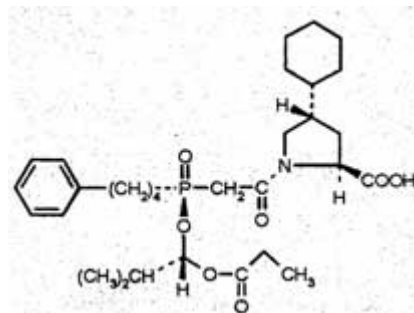
Трандолаприл

C 24 H 34 N 2 O 5



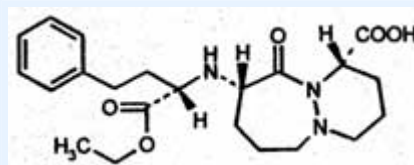
Фосиноприл

C 30 H 46 N O 7 P



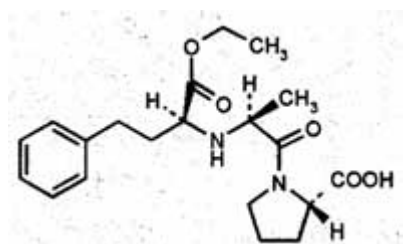
Цилазаприл

C 22 H 31 N 3 O 5



Эналаприл

C 20 H 28 N 2 O 5



Иными словами, у ингибиторов АПФ совершенно не похожие молекулы. Но если по эффектам отличаются даже почти идентичные молекулы, то почему эффекты таких разных молекул должны быть схожими. Исходя из этого, действие ингибиторов АПФ не может быть абсолютно одинаковым.

Еще одним доказательством неминуемых различий ингибиторов АПФ между собой является изобилие их классификаций: по наличию или отсутствию первичной активности, по путям выведения, по наличию в формуле серы или фосфора и т.д.

Традиционное сравнение ингибиторов АПФ.

В России зарегистрированы различными фирмами под разными названиями 12 молекул ингибиторов АПФ.

Таблица 2

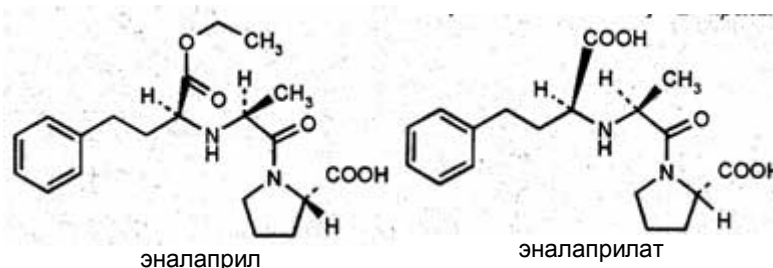
Фармакокинетика ингибиторов АПФ (1)

	Максимальная разовая доза	Активное вещество	Биодоступность натощак / во время еды	С макс / Время полувыведения	Связь с белками плазмы	Кратность приема (в сутки) и зависимость от приема пищи	Пути выведения
Каптоприл	150	Каптоприл	75% / 35%	1 ч. / 3 ч.	25 - 30%	3, за 1 час до еды	Печень 10%, Почки 90%
Эналаприл	40	Эналаприл ат	60% / 60%	4 ч. / 11 ч.	50%	2, не зависит	Печень 10%, Почки 90%
Лизиноприл	80	Лизиноприл	25% / 25%	6 ч. / 12 ч.	5%	1, не зависит	Почки 100%
Рамиприл	10	Рамиприл и рамиприл ат	60% / 60%	2 ч. / 24 ч.	75%	1, не зависит	Печень 40%, Почки

60%

Фосиноприл	40	Фозиноприл ат	36% / 36%	3 ч. / 11,5 ч.	95%	1 - 2, не зависит	Печень 50%, Почки 50%
Трандолаприл	4	Трандолаприл ат	10% / 10%	4-10 ч. / 16-24 ч.	94%	1, не зависит	Печень 67%, Почки 33%
Квинаприл	40	Квинаприл ат	38% / 38%	1 ч. / 3 ч.	97%	2, не зависит	Печень 50%, Почки 50%
Периндоприл	8	Периндоприл ат	65% / 65%	3 ч. / 5 ч.	20%	2, не зависит	Печень - 10%, Почки - 90%
Цилазаприл	10	Цилазаприл ат	60% / 50%	2 ч. / 9 ч.	30 - 60%	1 - 2, натошак	Почки - 100%
Мозексприл	30	Мозексприл ат	13% / 3%	1,5 ч. / 7 ч.	50%	2, натошак	Печень 60%, Почки 40%
Беназеприл	80	Беназеприл ат	37% / 37%	1 ч. / 10 ч.	97%	2, не зависит	Печень - 10%, Почки - 90%
Спираприл	6	Спираприл ат	50% / 50%	2 ч. / 20 ч.	90%	1, не зависит	Печень 55%, Почки 45%

По фармакокинетике (табл. 2) ингибиторы АПФ разделяются на две группы. Первые - первично активные препараты (каптоприл и лизиноприл), вторые (все остальные) - неактивные вещества, образующие активный метаболит (:прилат) после трансформации в печени и/или в слизистой ЖКТ. Сравните молекулы не активного эналаприла и активного эналаприлата.



Соответственно, при заболеваниях ЖКТ и печени препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее (2).

Почечная экскреция - главный путь элиминации всех известных активных ингибиторов АПФ и активных дикарбоновых метаболитов большинства исходно неактивных препаратов (3). Поэтому у больных с почечной недостаточностью обычно рекомендуется начинать терапию с назначения более низких доз ингибиторов, чем у больных с нормальной функцией почек. Среди ингибиторов АПФ выделяются несколько препаратов, активные дикарбоновые метаболиты которых выводятся не только через почки, но и с желчью и калом. К ингибиторам АПФ с двумя основными путями элиминации или с преимущественно печеночной элиминацией относятся рамиприл, мозексприл, спираприл, трандолаприл и фосиноприл (3). Совершенно очевидно, что эти ингибиторы АПФ более безопасны при длительном применении, чем препараты с преимущественно почечной элиминацией (3).

Большинство ингибиторов АПФ назначаются независимо от приема пищи, исключение составляют каптоприл, цилазаприл и мозекприл, которые необходимо принимать натощак (1). Отдельно остановимся на кратности приема ингибиторов АПФ. В настоящее время оптимальным (с позиций комплаентности) является однократный прием препарата, но такой прием применим не ко всем ингибиторам АПФ. Кратность приема определяется по времени создания максимальной концентрации препарата, времени полувыведения и процентом связи препарата с белками плазмы (это удлиняет длительность действия). Среди ингибиторов АПФ есть препараты, образующие с активным центром этого фермента как относительно слабую (каптоприл), так и прочную (рамиприл, периндоприл, лизиноприл) связь (21). Так, например, константа ингибирования АПФ у рамиприла в 47 раз больше, чем у каптоприла и в 7 раз больше, чем у эналаприла. Это позволяет разделить ингибиторы АПФ на более или менее мощные (в расчете миллиграмм на миллиграмм). И это же немного влияет на продолжительность действия (21). Здесь уместно напоминание о печальном опыте применения короткодействующего нифедипина в кардиологии (ABCD trials - Am J Cardiol 1998;82:9 R -14 R). Опасность однократного приема препарата, действующего менее суток, в том, что, принимая лекарство утром после пробуждения, больной остается без защиты в предподъемное время (самое опасное для развития сердечно-сосудистых осложнений) следующего дня. В наибольшей степени это касается эналаприла и периндоприла, которые, исходя из их фармакокинетики (1, табл. 2), необходимо назначать дважды в сутки. С другой стороны, почему важна фармакокинетика? Ответ прост - для приверженности терапии. Чем лучше фармакокинетика (однократный прием и независимость от приема пищи), тем более удобен для больного прием препарата, тем выше комплаентность. Необходимость выбора более комплаентного из препаратов с доказанной эффективностью очевидна.

Таблица 3

Показания, побочные эффекты, симптомы передозировки и стоимость ингибиторов АПФ

	Показания	Возможные побочные действия	Симптомы передозировки	Цена 30 дней лечения 9
Каптоприл	АГ, ХНК, ИБС, ХПН	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	25 мг x 3 от 170 р. до 250 р.
Эналаприл	АГ, ХНК, ИБС, ХПН, СД	Кашель, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	5 мг x 2 от 40 р. до 212 р.
Периндоприл	ХНК, АГ (?)	Кашель, Импотенция, креатинина, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА, Смерть	4 мг x 1: от 353 р. до 426 р. 4 мг x 2: от 706 р. до 852 р.
Лизиноприл	АГ, ХНК	Импотенция, Кашель, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	10 мг x 1 от 150 р. до 196 р.
Фосиноприл	АГ, ХНК	Кашель, креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	10 мг x 1 от 209 р. до 243 р.
Квинаприл	АГ, ХНК	Кашель, Импотенция, креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	10 мг x 2 от 302 р. до 338 р.
Трандолаприл	АГ, ХНК, ИБС	Кашель, Импотенция, креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	2 мг x 1 от 422 р. до 484 р.
Рамиприл	АГ, ХНК, ИБС, ОИМ,	Кашель, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	2,5 мг x 1 от 154 р. до

Цилазаприл	АГ	Кашель, Импотенция, креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, Тромбоцитопения, Фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	Нет в России. Цена неизвестна.
Мозэсприл	АГ в менопаузе	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, Гинекомастия, Отеки	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	15 мг x 1: от 250 р. до 263 р. 15 мг x 2: от 500 р. до 526 р.
Беназеприл	АГ, ХНК	Кашель, Импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, Налет на языке и глотке, Обострение панкреатита	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	10 мг x 1: от 400 р. до 409 р. 10 мг x 2: от 800 р. до 818 р.
Спирраприл	АГ, ХНК	Кашель, Импотенция, креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, Фотосенсибилизация	Гипотония, брадикардия, шок, почечная недостаточность	6 мг x 1 от 235 р. до 255 р.

Наиболее широкий список показаний к применению (табл. 3) имеют эналаприл и рамиприл (1). Эти ингибиторы АПФ применяют как при артериальной гипертензии и хронической недостаточности кровообращения, так и при ишемической болезни сердца, включая острый инфаркт миокарда (4), хронической почечной недостаточности (5) и сахарном диабете (6). Рамиприл, также, применяют для профилактики инсульта. Каптоприл, лизиноприл, фосиноприл, квинаприл и спираприл применяют преимущественно при артериальной гипертензии и хронической недостаточности кровообращения. Трандолаприл, кроме этого, показан при ишемической болезни сердца (16). Цилазаприл назначают в основном при артериальной гипертензии. Периндоприл в силу слабого гипотензивного действия (отсутствие эффекта первой дозы) лучше назначать только при хронической недостаточности кровообращения (7, 8). Мозэсприл показан женщинам в менопаузе, страдающим артериальной гипертензией (20).

Среди побочных эффектов основным для всех ингибиторов АПФ является кашель. Большинство ингибиторов АПФ могут вызывать ангионевротический отек (синдром Стивенса-Джонсона). Лизиноприл в большей степени, чем другие ингибиторы АПФ, способен вызывать импотенцию (9). Для некоторых ингибиторов АПФ свойственна фотосенсибилизация.

Симптомы передозировки связаны с гипотонией и, как следствие, развитием острой недостаточности коронарного и/или мозгового кровообращения (1). Только в отношении периндоприла существуют сведения о 100% летальности при его передозировке в опыте у крыс (10).

5.1 ИАПФ



5.1.1. Механизм действия

Впервые появившиеся в клинической практике в середине 70-х годов ИАПФ (первым был каптоприл) остаются самым большим достижением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в последнюю четверть XX века. За прошедшие 23 года они были названы и "краеугольным камнем лечения ХСН" (E. Braunwald, 1991) и "золотым стандартом терапии" (J. Cohn, 1998) и даже весь последний период в лечении ХСН определен как "эра ИАПФ" (M. Packer, 1995). **В настоящее время наиболее изученные ИАПФ (например, каптоприл) имеют 4 показания к применению, которые включают в себя наряду с ХСН**

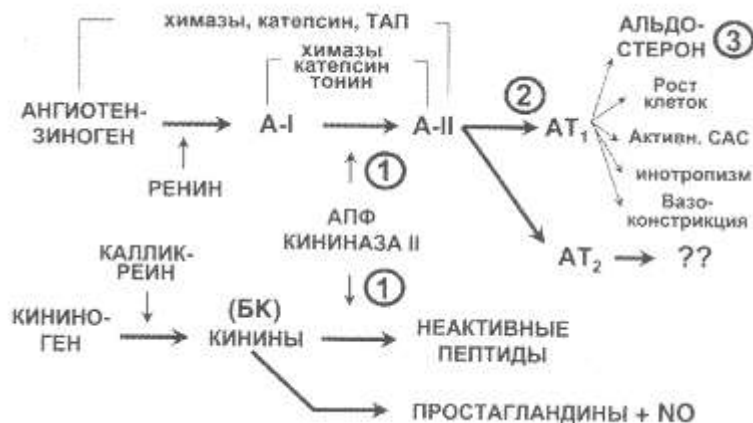
также АГ, ОИМ и диабетическую нефропатию.

Кратко посмотрим, в чем же физиологический смысл применения ИАПФ (рис. 24). Как видно, препараты этого класса (показано цифрой 1) блокируют активность ИАПФ или кининазы II. В итоге нарушается образование А II и одновременно разрушается до неактивных пептидов БК (кинины).

А II является мощным вазоконстриктором, стимулятором пролиферации клеток и, кроме того, способствует активации других нейрогормональных систем, таких как альдостерон и катехоламины. Поэтому ИАПФ обладают вазодилатирующим, диуретическим, антиахикардитическим эффектами и позволяют уменьшать пролиферацию клеток в органах-мишенях.

Еще больше их вазодилатирующий и диуретический эффекты увеличиваются в связи с блокадой разрушения БК, который стимулирует синтез вазодилатирующих и почечных простаноидов. Повышение содержания БК как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования, необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов.

Рис. 24. Современное представление о функционировании РААС



Возвращаясь к схеме на рис. 4 (стр. 20), можно констатировать, что **ИАПФ оптимально восстанавливают нормальный баланс и равновесие различных нейрогормональных систем, участвующих в патогенезе ХСН**. Как видно, они ослабляют нагрузку на левую чашу весов (уменьшают вазоконстрикцию, антидиурез и пролиферацию клеток за счет нарушения образования А II) и усиливают давление на правую (вазодилатирующее, диуретическое и антипролиферативное действие за счет нарушения деградации БК, стимулирующего синтез простаноидов и NO). Именно такой сбалансированный механизм действия и определяет высокую эффективность ИАПФ и позволяет им более 30 лет оставаться главными средствами лечения декомпенсации.

Уникальность ИАПФ состоит в том, что они имеют два уровня эффекта:

- немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов
- отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных (тканевых) нейрогормонов

Первые эффекты ИАПФ, связанные с блокадой циркулирующих нейрогормонов (см. рис. 19 на стр. 55) наблюдаются сразу после приема первой дозы и заключаются в системной вазодилатации, диуретическом действии и слабом отрицательном хронотропном и антиаритмическом действии. Как правило, больные с ХСН отмечают быстрое уменьшение одышки и застойных явлений, но нередко при этом регистрируется избыточное снижение АД. Влияние на циркулирующую РААС преобладает в действии ИАПФ в первые 2 нед терапии, после чего начинают проявляться долгосрочные эффекты ИАПФ, связанные с блокадой локальных нейрогормональных систем.

Второй (из перечисленных, но отнюдь не по значению) механизмов действия - это влияние на локальные (тканевые) нейрогормоны. Именно это действие определяет особую эффективность ИАПФ, позволяя им не только улучшать клиническое состояние пациентов, но и защищать органы-мишени (сердце, почки, мозг, периферические сосуды, скелетную мускулатуру) от необратимых изменений, происходящих при прогрессировании ХСН. Как видно из рис. 4 (стр. 20) и 5 (стр. 21), нормализуя баланс нейрогормонов в организме, ИАПФ блокируют процессы ремоделирования сердца. Хочется еще раз подчеркнуть <двойной> механизм действия этого класса лекарств - не только блокаду образования вазоконстрикторных, антидиуретических и вызывающих пролиферацию нейрогормонов (в основном А II), но и одновременную активацию защитных, вазодилатирующих, диуретических и антипролиферативных нейрогормонов (прежде всего БК). В отличие от раннего периода в 90-е годы брадикининовому механизму придается крайне важное значение в органопротекторном действии ИАПФ. Таким образом, **ИАПФ не только улучшают клиническое состояние больных с ХСН, но и замедляют (останавливают) прогрессирование болезни.**

Рис. 25. Кривые смертности больных с ХСН III-IV ФК, в течение первого года находившихся на лечении ИАПФ эналаприлом или плацебо, а затем на открытом лечении эналаприлом (исследование CONSENSUS)

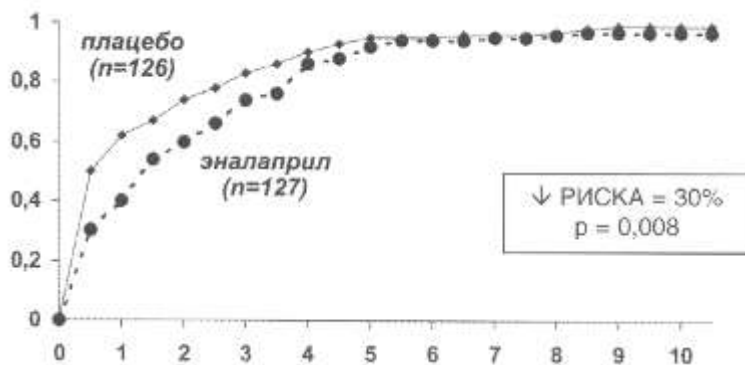
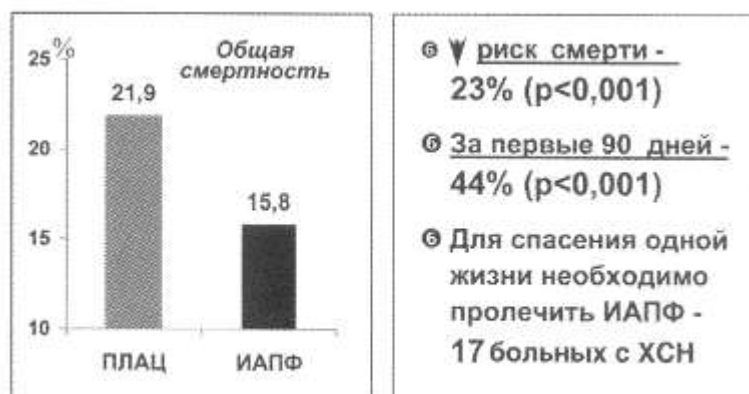
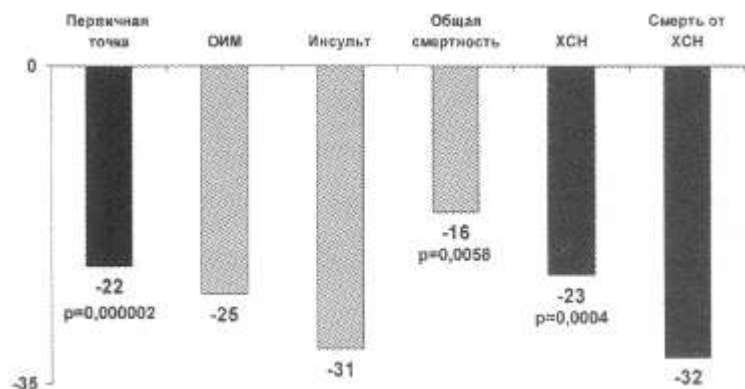


Рис. 26. Метаанализ 32 рандомизированных исследований по применению ИАПФ в лечении больных с ХСН (n=7105)



Garg R, Yusuf S. JAMA 1995, 273:1430-1436

Рис. 27. Снижение риска ССЗ в исследовании HOPE



Xiang J. JAMA, Atlanta, Nov 1999

5.1.2. Клиническая эффективность, снижение смертности

Как уже подчеркивалось, только практика является критерием истины и теоретические обоснования к применению ИАПФ должны были быть подтверждены результатами клинических исследований. Первым таким протоколом, доказавшим способность ИАПФ снижать смертность больных с самой тяжелой ХСН (IV ФК), было исследование CONSENSUS, завершившееся в конце 1987 г. Впервые было продемонстрировано, что ИАПФ эналаприл в дозе до 40 мг/сут при добавлении к традиционной тогда терапии гликозидами и мочегонными снижал (по сравнению с плацебо) риск смерти пациентов с тяжелой ХСН на 40% после 6 мес и на 31% после 12 мес лечения. После окончания года наблюдения, основываясь на прекрасных результатах, все больные были переведены на лечение ИАПФ. А в начале 1999 г. был произведен анализ 10-летней судьбы больных, наблюдавшихся в исследовании CONSENSUS (рис. 25). Как видно, еще 4 года после окончания активного лечения кривые не сходились (!), так длительно продолжался эффект более раннего назначения эналаприла. На протяжении всех 10 лет снижение риска смерти под влиянием ИАПФ составило

30%. В итоге 5 больных, исходно имевших IV ФК ХСН, оставались в живых в течение 10 лет (!), и все 5 в группе, которая лечилась эналаприлом с самого начала. Было подсчитано, что эналаприл достоверно продлевал жизнь больных с тяжелой ХСН в 1,5 раза.

Таблица 5. Эффективность ИАПФ по снижению риска смерти при ХСН в зависимости от степени декомпенсации ФК

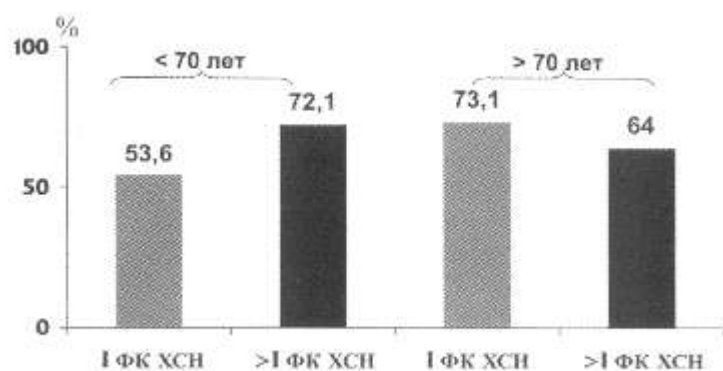
Протокол	Препарат	ФК ХСН	Риск смерти
ИКК, Москва (1977-1992)*	Каптоприл	III - IV	- 39
CONSENSUS	Эналаприл	III - IV	- 31
AIRE	Рамиприл	III	- 27
SAVE	Каптоприл	II - III	- 21
FAMIS+FEST+Фоз. без гликозидов	Фозиноприл	II	- 21
SOLVD (лечебное)	Эналаприл	II	- 17
SOLVD (профилактическое)	Эналаприл	I	- 8% (нд)
Метаанализ R.Garg и S.Yusuf	Различные	Любая	- 23%
ИКК, Москва (1977 - 1996)*	Различные	Любая	- 23%

Примечание. * - ретроспективный анализ; нд - недостоверно.

После этого было проведено много исследований с ИАПФ, все они подтвердили способность этой группы препаратов не только улучшать клиническое состояние, но и продлевать жизнь пациентов с различными стадиями ХСН. В 1995 г. R.Garg и S.Yusuf суммировали имеющиеся данные в виде метаанализа 32 контролируемых исследований, включивших более 7000 пациентов (рис. 26). Как видно, применение ИАПФ достоверно на 23% снижало риск смерти больных с ХСН. Во многих комментариях по поводу эффективности ИАПФ звучит, что положительное действие достигается лишь при очень длительном (месяцы и годы) лечении. Представленные данные опровергают подобные суждения. **Положительное влияние ИАПФ на прогноз и выживаемость больных с ХСН проявляется уже в первые месяцы лечения.** Снижение риска смерти в первые 3 мес терапии составляет 44%, что даже выше, чем при длительном (до 5 лет) наблюдении. **Лишь 17 больных с клинически выраженной ХСН необходимо пролечить в течение одного года, чтобы спасти одну жизнь.**

Рис. 28. Реальная частота назначения ИАПФ больным с ХСН в России в 1999 г.

Результаты исследования IMPROVEMENT HF



Ю.Н.Беленков и В.Ю.Маршал, 2000

В проведенном метаанализе были зафиксированы и другие положительные эффекты ИАПФ. Смертность

от прогрессирующей ХСН снижается на 31%, сумма смертей и госпитализаций - на 35%. Даже летальность, не связанная напрямую с ХСН, имеет тенденцию, хотя и недостоверную, к снижению. Так, риск смерти от нарушений ритма сердца (НРС) снижался на 9%, а летальность от ОИМ - на 18%. Приведенные сведения подчеркивают способность ИАПФ наряду с улучшением клинического состояния продлевать жизнь пациентам с ХСН.

Но, основываясь на принципах "медицины доказательств", к основным препаратам для лечения ХСН с полным правом могут быть отнесены лишь те ИАПФ, которые были проверены в длительных контролируемых исследованиях, изучавших выживаемость больных с ХСН.

! *Полностью доказаны эффективность (положительное воздействие на симптомы, качество жизни, прогноз больных с ХСН) и безопасность пяти ИАПФ, применяемых в России, - КАПТОПРИЛА, ЭНАЛАПРИЛА, ФОЗИНОПРИЛА, РАМИПРИЛА, ТРАНДОЛАПРИЛА, ЛИЗИНОПРИЛА.*

Это не значит, что другие ИАПФ уступают перечисленным препаратам по своей эффективности или безопасности. Однако длительных плацебо-контролируемых исследований их влияния на выживаемость больных с ХСН не проводилось. Следует отметить, что популярный в России ИАПФ **периндоприл** в настоящее время интенсивно изучается в нескольких крупных международных многоцентровых контролируемых исследованиях, в том числе проводимых с участием российских центров.

Рис. 28. Реальная частота назначения ИАПФ больным с ХСН в России в 1999 г.



Рис. 30. Эффективность (способность к снижению риска смерти) ИАПФ у больных с ХСН в зависимости от уровня АД



НИИ кардиологии им. А.Л.Масчанова РКПНК МЗ РФ 2000

5.1.3. Эффективность при всех стадиях и формах ХСН

! *ИАПФ показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и характера ХСН. Неназначение ИАПФ больным с ХСН не может считаться оправданным и сознательно ведет к повышению риска смерти больных с ХСН.*

Очень важное положение. В табл. 5 приведены основные исследования, доказывающие эффект ИАПФ у больных с различными стадиями ХСН.

Как видно, хотя процент снижения смертности при лечении ИАПФ тем выше, чем тяжелее исходно больные, он сохраняется и у пациентов с самыми начальными стадиями ХСН. Кроме того, в ставшем классикой исследовании SOLVD prevention эналаприл не только снижал риск смерти больных с I ФК ХСН

(на 8%), но и на 37% замедлял прогрессирование декомпенсации. Как видно, удивительным образом абсолютно точно совпали цифры снижения риска смерти в метаанализе, проводившемся группой S. Yusuf, и данными нашего отдела за 20 лет наблюдения, которые отражают <средневзвешенную> способность ИАПФ снижать риск смерти при ХСН. Но все же главное, что следует из приведенной таблицы, - это эффективность ИАПФ при самых минимальных стадиях ХСН.

К сожалению, в России многие врачи если и применяют ИАПФ, то уже при тяжелой декомпенсации, на поздних стадиях болезни, в то время как эти препараты доказали свою способность замедлять прогрессирование болезни, начиная с I ФК ХСН. Требование дня - как можно более раннее назначение ИАПФ.

Более того, в последние два года была доказана способность ИАПФ замедлять прогрессирование декомпенсации даже у больных с ХСН и сохраненной сократительной функцией сердца (при диастолических формах ХСН). Возвращаясь к рис. 7 (стр. 25), можно сказать, что ИАПФ эффективны у всех типов больных с ХСН, как имеющих, так и не имеющих клинические признаки декомпенсации, как имеющих, так и не имеющих нарушения систолической функции ЛЖ.

Рис. 31. Локализация действия мочегонных в нефроне

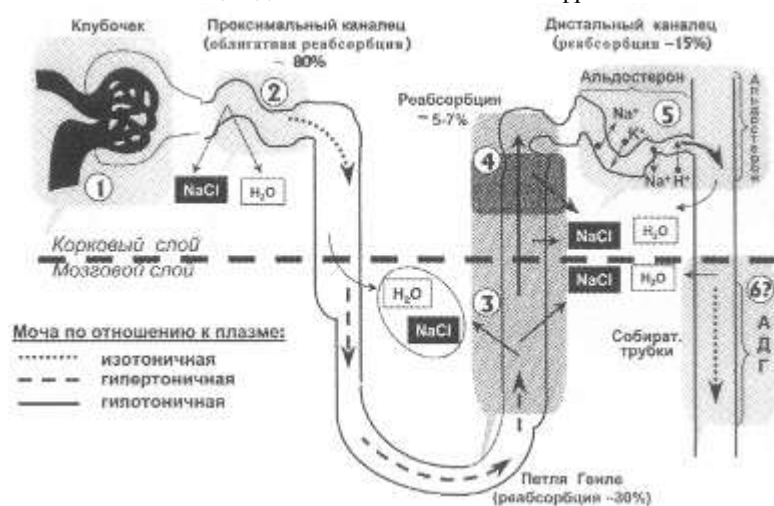
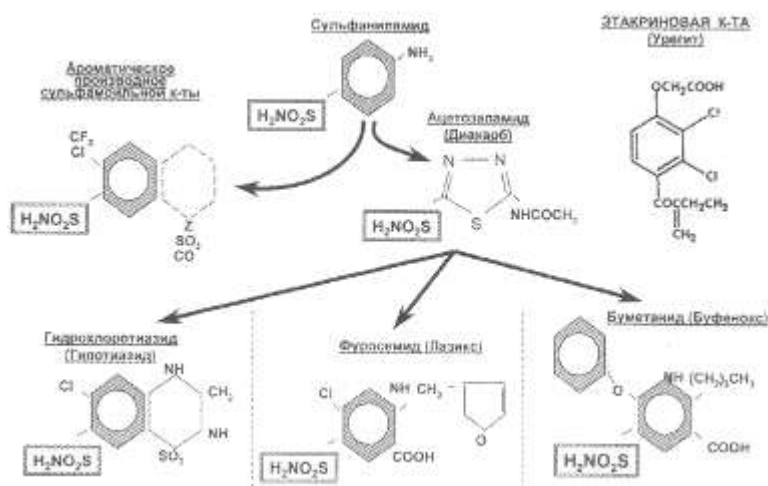


Рис. 32. Механизм образования отеков при ХСН



Рис. 33. Химические формулы основных диуретиков



Однако на рубеже веков мы говорим не только о целесообразности назначения ИАПФ больным с декомпенсацией, но и новом всплеске интереса к этим лекарствам, так называемом ренессансе ИАПФ. Это связано с несколькими событиями, одним из которых является завершение беспрецедентного исследования HOPE с рамиприлом.

В этом исследовании ИАПФ рамиприл сравнивали с плацебо в лечении больных с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но не имевших очевидных показаний к их назначению (высокую АГ, ХСН, перенесенный ОИМ или почечную недостаточность). В исследование было включено 9297 больных старше 55 лет с признаками какого-либо сосудистого заболевания (ИБС, инсульт в анамнезе или периферическая ангиопатия), плюс с наличием диабета и еще одного (любого) дополнительного фактора риска. Первичной целью было определить, как ИАПФ рамиприл влияет на сумму ОИМ, инсультов и сердечно-сосудистых смертей, в процессе 6-летнего наблюдения.

Результаты превзошли ожидания и представлены на рис. 27. Рамиприл достоверно снижал риск суммы ОИМ, инсультов и сердечно-сосудистых смертей (первичная, основная точка исследования, показана на рис. черным столбиком) на 22% с высочайшей степенью достоверности ($p=0,000002$). Достоверно снижалось число и ОИМ (на 25%), и инсультов (на 31%), вновь развившегося сахарного диабета (на 32%) и сердечно-сосудистой смертности. Общая смертность также снижалась достоверно (на 16%, $p=0,0058$), причем кривые расходились в пользу рамиприла уже после 200 дней лечения.

Большее отношение к обсуждаемым в настоящей монографии вопросам имеет профилактическое действие рамиприла по отношению к риску развития декомпенсации. В исследовании HOPE рамиприл достоверно снижал риск развития ХСН (на 23%, $p=0,0004$), причем у больных, когда-либо принимавших ИАПФ, это снижение достигало 28%. Смертность среди пациентов, у которых появились признаки ХСН, также оказалась ниже в группе лечения рамиприлом (на 32%). **Таким образом, ИАПФ могут применяться не только в качестве основного средства лечения любых стадий ХСН, но и в качестве профилактики появления и развития декомпенсации сердечной деятельности.**

Таблица 6. Классификация положительных инотропных средств

Теоретический механизм	Точка приложения действия	Препарат
1. Увеличение транспорта кальция через мембрану клетки путем воздействия на электролитные насосы (ионообмен)	Натрий-калиевая АТФаза	Сердечные гликозиды
2. Увеличение транспорта кальция через мембрану клетки путем воздействия на электролитные каналы	Активация кальциевых каналов Активация натриевых каналов Блокада калиевых каналов	ВАУ К 8644 Веснарион* Веснарион*
3. Увеличение транспорта кальция через саркоплазматическую мембрану путем воздействия на АЦ-	Стимуляторы бета ₁ -рецепторов Стимуляция АЦ Ингибция ФДЭ	НА Изопротеренол Добутамин Допамин Форсколин

механизм		Амринон, Милринон
4. Увеличение транспорта кальция через саркоплазматическую мембрану путем воздействия на фосфоинозитольный механизм	Стимуляторы альфа 1-рецепторов Блокаторы деградации ИТФ	НА Мезатон Допамин Флозеквинан
5. Увеличение сродства кальция к ТНЦ	Кальциевые сенситизаторы	Пимобендан* Левосимендан
Примечание. Жирным шрифтом выделены препараты, применяющиеся в клинике, подчеркнуты те, которые уже изъяты из применения, обычным шрифтом - химические соединения, не утвержденные в качестве лекарств. * - дополнительное действие препаратов на фосфодиэстеразу (ФДЭ).		

Можно предположить, что результаты исследования NOPE открывают новую страницу в применении ИАПФ в кардиологии. Последняя четверть XX века и так получила название <эры ИАПФ>, но можно с большой долей уверенности говорить, что перспективы этого класса лекарственных препаратов выглядят еще более многообещающими. Наши знания совершенствуются, и недалек тот день, когда мы будем обсуждать новые показания к применению ИАПФ в клинической практике.

5.1.4. Почему врачи не всегда назначают ИАПФ?

В то же время реальное применение ИАПФ врачами общей практики не выдерживает никакой критики. В США и Великобритании в 1997 г. не более 40% врачей-терапевтов назначали ИАПФ всем больным с ХСН. Не лучше обстояло дело и в России. Как показано на рис. 23, в 1998 г. в Москве даже из тех больных, которым были назначены ИАПФ, к концу года на этой терапии остались лишь 37%, находившихся под наблюдением участковых терапевтов.

Конечно, результаты исследования IMPROVEMENT HF, о которых мы уже неоднократно упоминали, показывают положительную тенденцию (рис. 28). В 1999 г. в России ИАПФ были назначены 53,6% больных моложе 70 лет с начальной ХСН (I ФК) и 72,1% больных с тяжелой декомпенсацией (> I ФК). Инициатива в назначении ИАПФ в 44,8% принадлежала участковому терапевту и в 46,9% специалисту-кардиологу. У пациентов старше 70 лет, наоборот, ИАПФ назначали чаще при I ФК ХСН - 73,1% и несколько реже - 64% у больных с более тяжелой декомпенсацией (II - IV ФК). В этой возрастной группе участковые терапевты были более решительны и начинали лечение ИАПФ в 60%, в то время как кардиологи лишь в 33,8%. Отчасти это может быть связано с тем, что пожилые пациенты реже направляются к специалистам-кардиологам.

Представленные цифры позволяют сделать несколько заключений. Во-первых, налицо положительная динамика. Российские терапевты и кардиологи все чаще применяют ИАПФ для лечения ХСН. По этому параметру Россия не отстает от других европейских стран. Особенно это приятно авторам, потому что в 90-е годы были потрачены колоссальные усилия на доведение до практических врачей современных принципов лечения ХСН. Сегодня мы точно знаем, что семена упали на плодородную почву. С другой стороны, ИАПФ все еще назначают далеко не всем декомпенсированным больным.

Что же заставляет врачей воздерживаться от назначения ИАПФ?

Во-первых, недостаточная осведомленность, незнание (не лечатся больные с начальной и умеренной стадиями ХСН и пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ).

Во-вторых, опасность побочных реакций

(ухудшение функции почек, кашель, гипотония, гиперкалиемия).

В-третьих, относительно высокая цена препаратов

(на это чаще всего ссылаются врачи).

Настоящие рекомендации имеют своей целью устранить первую причину, что даст возможность врачам-кардиологам и терапевтам не на словах, а на деле перейти к практике назначения ИАПФ всем больным с ХСН, вне зависимости от стадии декомпенсации. Сегодня, как мы говорили выше, на повестке дня стоит вопрос даже не о лечебном, а о профилактическом назначении ИАПФ.

Вторая причина, связанная с наличием побочных реакций, требует специального анализа.

Таблица 7. Влияние катехоламинов и их дериватов на разные типы рецепторов

Препарат	Рецепторы			
	Альфа1	Бета1	Бета2	Допаминэргические
НА	++++	++++	0	0
Адреналин	+++	++++	++	0

Мезатон	++++	+	+	0
Изопротеренол (изадрин)	0	++++	++++	0
Добутамин	+++	++++	++	0
Допамин	+++	++	+	++++

5.1.5. Побочные реакции при лечении ИАПФ

Системные побочные эффекты ИАПФ - кашель (отмена до 3%), азотемия (кроме фозиноприла) - отмена до 1,5%, гиперкалиемия - отмена до 1,5%, гипотония - до 4-5% (при правильном дозировании).

Как видно, частота побочных реакций при применении ИАПФ не высока и в сумме не превышает 7 - 9%. ИАПФ всегда, с момента появления в клинической практике, славились как весьма безопасные лекарства. Однако с внедрением в клиническую практику новых, еще более безопасных средств лечения ХСН, таких как АРА II, стали появляться явно завышенные цифры побочных реакций, якобы свойственных ИАПФ.

5.1.5.1. Кашель

Попробуем беспристрастно посмотреть на ситуацию и начнем с кашля. В ранних плацебо-контролируемых исследованиях анализировались лишь те случаи кашля, которые действительно осложняли пациентам жизнь и заставляли отказаться от применения ИАПФ.

Для каптоприла в исследовании SAVE частота кашля составила 2,4%, в контроле - 0,8%, т.е. истинная частота - 1,6%.

Для эналаприла в исследовании SOLVD отмена из-за кашля составила 3,3% против 1,4% в контроле, т.е. с поправкой на плацебо - 1,9%.

В более поздних исследованиях больных уже специально просили обратить внимание на кашель, и частота сообщений об этом осложнении возросла до 34 - 37% и даже выше. К примеру, в исследовании TRACE с трандолаприлом частота сообщений о кашле в группе ИАПФ составила 34%, но и в группе контроля - 21%. Однако при анализе серьезные случаи кашля, требовавшие отмены ИАПФ, составили 4,4% против 1,5% в контроле (истинная частота - 2,9%). Иными словами, несмотря на высокую частоту сообщений о развитии кашля, частота отмен трандолаприла не превышала 3% и была сравнима с показателями на каптоприле и эналаприле.

И наконец, в сравнительных исследованиях ИАПФ каптоприла (в дозе 150 мг/сут) с АРА II лосартаном (ELITE и ELITE II), где именно побочные реакции ставились во главу угла, частота кашля в группе каптоприла, потребовавшая отмены препарата, составила лишь 1,7% (суммарные данные по двум протоколам).

Таким образом, необходимо проводить четкую границу между частотой сообщения о развитии кашля больными, специально ориентированными на контроль за этим не всегда специфическим осложнением лечения, и теми случаями, когда пациент спонтанно обращается к лечащему врачу и терапию приходится прерывать. Как уже сказано выше, **частота серьезных случаев кашля, требующих прекратить лечение ИАПФ, обычно не превышает 3%.**

Наиболее безопасным ИАПФ в плане развития кашля является фозиноприл, что было доказано в специальных исследованиях. Частота развития кашля на фозиноприле в сравнении с плацебо составляла 0,9%. Причем фозиноприл может не вызывать развитие кашля даже у тех больных, у которых это осложнение возникало при лечении другими ИАПФ.

Важно помнить также, что кашель у больных с ХСН, принимающих ИАПФ, связан с блокадой разрушения БК и некоторых других нейромедиаторов в слизистой бронхов и никак не усиливается при бронхитах, астме и у курильщиков.

Таблица 8. Физиологические свойства катехоламиновых рецепторов

Тип	Свойства (физиологические эффекты)	Локализация
β_1	Положительное инотропное и хронотропное действие, улучшение атриовентрикулярной	Сердце(атриовентрикулярный узел, предсердия, проводимости желудочки)
β_2	Периферическая вазодилатация, а также бронходилатация	Артериолы, артерии, вены, бронхиолы
α_1	Артериолярная вазоконстрикция	Артериолы

α_2	Пресинаптическая блокада	Симпатические нервные
	выработки НА	окончания (ЦНС)
Допа- минергические	Почечная и брыжеечная (?) вазодилатация, натрийурез, диурез	Брыжейка?

5.1.5.2. Азотемия

Один из основных вопросов, который наиболее часто задают практические врачи, касается ИАПФ и функции почек. С давних времен, когда первый из ИАПФ каптоприл применялся в крайне высоких дозах до 300 - 400 мг/сут, нередко были сообщения о нарастании протеинурии и азотемии. Рассмотрим этот важный вопрос подробнее.

Как любые препараты, выводящиеся из организма почками, ИАПФ при почечной недостаточности могут накапливаться и вызывать развитие побочных реакций. Например, при клубочковой фильтрации менее 30 мл/ч концентрация эналаприла достоверно нарастает в 1,9, а лизиноприла в 2,4 раза, что требует коррекции дозировок препаратов. Именно в этих случаях может увеличиваться протеинурия и нарастать азотемия. Для избежания подобных случаев проще всего использовать у пациентов с ХСН и сопутствующей почечной недостаточностью фозиноприл. Особенностью этого ИАПФ является наличие двух путей выведения из организма - с мочой и через желудочно-кишечный тракт. Эти особенности фармакодинамики позволяют безопасно применять **фозиноприл** при явлениях почечной недостаточности, тогда когда использование других ИАПФ затруднено или чревато осложнениями.

Но, как указано выше, частота почечных осложнений при лечении обычными ИАПФ больных с ХСН не превышает 1,5 - 2% и практически отсутствует у фозиноприла. Как и в случае с кашлем, внедрение в клиническую практику АРА II заставило исследователей более тщательно взглянуть на проблемы азотемии у больных с ХСН. Считалось, что АРА II практически не оказывают негативного воздействия на почечную функцию и существенно превосходят по этому показателю безопасности традиционные ИАПФ. Первым серьезным исследованием, в котором нарастание азотемии стало главной конечной точкой, был протокол ELITE, сравнивавший ИАПФ каптоприл, применявшийся в высокой дозе 150 мг/сут, с лосартаном (50 мг/сут) у наиболее опасной группы больных с ХСН в возрасте старше 65 лет. Как известно, в старшей возрастной группе опасность нарушения функции почек максимальна. Неожиданно каптоприл не уступил "эталонно безопасному" АРА II лосартану по частоте почечных побочных явлений. Увеличение азотемии (креатинина более чем на 0,3 мг/дл) составило 10,5% в обеих группах исследования. А вот отменялся каптоприл из-за нарастания азотемии даже реже, чем лосартан, - лишь у 0,8% больных против 1,4%.

Таблица 9. Характеристика больных и результаты исследований с БАБ при ХСН (CIBIS II, MERIT HF, BEST)

Показатель	CIBIS II	MERIT HF	BEST
Препарат	Бисопролол	Метопролол*	Буциндолол
Число больных	2647	3991	2708
Возраст (лет)	61	64	64
Мужчин (%)	80	77	78
ИБС	50#	65	60
II ФК	0	41	0
III ФК	83	56	92
IV ФК	17	3	8
Средний ФК	3,17	2,62	3,08
ФВ	0,27	0,28	0,23
ИАПФ	96	90	92
АРА	0	6	7
Дигоксин	51	63	92
Диуретики	99	91	94
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ: (СНИЖЕНИЕ РИСКА)			
Общая смертность	-34%	-34%	Снижение (нд)

Сердечно-сосудистая	-29%	-38%	-12,5%
Внезапная	-44%	-41%	нд
От ХСН	-36%	-49%	-10,3%
Госпитализации	-20%	-10%	Снижение (нд)
Из-за ХСН	-36%	-24%	-16,7%
Отмены	15% / 15%	13,9 / 15,3	Различия (нд)
Примечание: * - форма с замедленным высвобождением препарата			

Иными словами, **нарушение функции почек, увеличение протеинурии и нарастание азотемии - достаточно редкое осложнение терапии ИАПФ, и страхи по этому поводу сильно преувеличены.**

Специальный дополнительный анализ результатов исследования SOLVD позволил выявить ситуации, когда риск нарушения функции почек возрастает при применении ИАПФ (в данном случае эналаприла) и когда он уменьшается (E.L.Knight и соавт.).

Во-первых, сам прием эналаприла сопровождался 33% ростом риска ухудшения функции почек. Правда, при применении диуретиков он увеличивался более чем в 2 раза (в 2,13 для калийсберегающих, в 2,14 для тиазидных и в 2,45 для петлевых).

Увеличение риска нарушений функции почек при терапии ХСН ИАПФ наблюдается:

- в старших возрастных группах, причем для 50-летнего больного риск увеличивается на 1%, а для 70-летнего на 46%;

- у больных, принимающих параллельно с ИАПФ диуретики.

Снижение риска нарушений функции почек при терапии ХСН ИАПФ характерно:

- у пациентов с сопутствующим диабетом;

- у больных, находящихся на сопутствующем лечении БАБ;

- у пациентов с более высокой ФВ ЛЖ.

Во избежание осложнений у пациентов при сочетании ХСН и почечной недостаточности, также как у больных старших возрастных групп, целесообразно применять фозиноприл.

Нельзя обойти вниманием и способность ИАПФ оказывать нефропротекторное действие, замедляя прогрессирование нефропатии. На рис. 29 показана схема негативных воздействий А II на функцию почек. ИАПФ, нарушающие синтез А II и АРА II, блокирующие действие А II на рецепторы, способны блокировать эти негативные реакции.

Во-первых, происходит преимущественная дилатация отводящей артериолы и уменьшается гипертензия клубочков, хотя при этом снижается фильтрационная фракция. Преимущественная дилатация отводящей артериолы при лечении ИАПФ имеет два механизма - и ослабление вазоконстрикторного действия А II, и усиление вазодилатации БК.

Во-вторых, происходит расслабление клеток мезангиума, что сопровождается ростом коэффициента фильтрации и снижением протеинурии при защите мембраны клубочков.

В-третьих, дилатация артериол канальцев сопровождается усилением Na^+ , H^+ -обмена, а снижение образования АД Na^+ , K^+ -обмена, что приводит к ослаблению реабсорбции натрия и воды, усилению диуреза и уменьшению выраженности застойных явлений, в том числе и в почках. Как уже говорилось, немалая роль в этом принадлежит брадикининовому механизму действия ИАПФ и стимуляции синтеза вазодилатирующих простаноидов в почках.

В итоге снижение протеинурии, клубочковой гипертензии и застойных явлений являются "тремя китами", на которых зиждется нефропротекторное действие ИАПФ. Эта **способность ИАПФ замедлять прогрессирование нефропатии и почечной недостаточности была подтверждена клиническими исследованиями с каптоприлом (диабетическая нефропатия) и рамиприлом.**

В изложенных фактах нет противоречий. Суммарно в большой группе больных проявляется нефропротекторное влияние ИАПФ, хотя индивидуально у 15-20 пациентов из 1000 леченных нельзя исключить увеличение протеинурии и рост уровня креатинина, что требует контроля этих показателей в первые недели назначения ИАПФ.