

**Роль ингибиторов  
ангиотензинпревращающего  
фермента  
в лечении сердечно-сосудистых  
заболеваний  
у лиц старших возрастных групп**

Белорусская академия последипломного образования  
Кафедра геронтологии и гериатрии  
Сушинский В.Э.

# Исследование ALLHAT

- ✦ Лечение артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет
- ✦ Общее количество обследованных 42418 человек
- ✦ 4 группы препаратов: диуретики (хлорталидон), антагонисты кальция (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл),  $\alpha$ -адреноблокаторы (доксазозин)
- ✦ Первичные конечные точки: смерть от ишемической болезни сердца и нафатальные инфаркты миокард
- ✦ Вторичные конечные точки: смерть от всех причин, инсульт, сердечно-сосудистая заболеваемость, осложнения ИБС
- ✦ Целевое АД < 140/90 мм рт ст.

Дополнительно для достижения целевого АД назначались:  
 $\beta$ -адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гидралазин

- ✦ **Исследование в группе получавших терапию доксазозином досрочно прекращено из-за более высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений и сердечной недостаточности**
- ✦ **При сравнении групп лиц, получающих диуретики и ИАПФ, в группе лиц получавших диуретики отмечен меньший риск развития инсульта (5,6% против 6,3%  $p=0,01$ ), меньшая частота всех сердечно-сосудистых заболеваний (30,9% против 33,3%  $p<0,001$ ) и сердечной недостаточности (7,7% против 8,7%  $p<0,01$ ).**
- ✦ **В тоже время, по частоте смерти от ИБС и нефатальных инфарктов миокарда группы не различались.**
- ✦ **У больных, получавших диуретики, чаще выявлялись электролитные (гипокалиемия) и метаболические нарушения (более высокий уровень холестерина и глюкозы), новые случаи сахарного диабета.**

**Однако нельзя однозначно трактовать результаты исследования ALLHAT из-за целого ряда замечаний**

**В исследовании лица негроидной расы составляли 35%, влияние ИАПФ у которых проявляется в меньшей степени при анализе результатов исследования без учета лиц негроидной расы лучшие результаты получены в группе ИАПФ:**

**по первичной конечной точке на 6 %**

**по общей смертности на 3 %**

**по инсульту препараты были эквивалентны**

**Сочетание препаратов ИАПФ и  $\beta$ -блокатор не является рекомендуемым в отличии от сочетаний диуретики+ $\beta$ -блокатор и антагонисты кальция+ $\beta$ -блокатор**

**В группе ИАПФ достигнутый уровень АД в среднем был на 2 мм рт ст выше в группе лиц принимавших ИАПФ**

# **Исследование ANBP2**

**В исследование включено 6083 больных в возрасте 65-84 года.**

**Больные получали эналаприл или гидрохлортиазид.**

**Период наблюдения более чем 4 года**

## ***Результаты:***

**Отмечено снижение частоты всех сердечно-сосудистых событий или смерти от всех причин в группе больных, получавших ИАПФ (56,1 на 1000 пациентолет против 59,8 на 1000 пациентолет).**

**Наблюдалось статистически достоверное снижение частоты инфарктов миокарда в группе больных, получавших иАПФ.**

**Снижение, наблюдавшееся на фоне применения иАПФ по частоте сердечной недостаточности, сердечных событий, цереброваскулярных событий ( $p > 0,05$ ).**

**Наибольшие различия были получены в группе мужчин, что связывается авторами с более высоким сердечно-сосудистым риском, отмечаемым у мужчин.**

## **STOP-Hypertension-2**

**Сравнение эффективности для снижения сердечно-сосудистой смертности так называемых «старых» препаратов (диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов) и «новых» (иАПФ и антагонистов кальция).**

**В исследование включено 6628 пациентов страдающих АГ  
Возрасте 70-84 лет.**

**По результатам исследования отмечается, что степень снижения АД не отличалась в различных группах.**

**Не выявлено различий и в показателях сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.**

# **Исследование FOPS**

**изучалось влияние фозиноприла при двух формах АГ у пожилых – систолодиастолической АГ и изолированной систолической АГ.**

**Терапия фозиноприлом привела к нормализации АД более чем у 80% больных в обеих группах.**

**Препарат хорошо переносился, в том числе у больных с нарушенной функцией почек.**

# **Исследование HOPE**

**В исследование включались лица старше 55 лет с высоким риском осложнений – характерной особенностью АГ у лиц старших возрастов.**

**В исследование включено 9297 больных около половины – из которых имели АГ.**

**Больные, поделенные на две группы, одна из которых получала рамиприл в дозе 2 мг/с, другая - плацебо.**

**В результате более 3-х летнего наблюдения в группе лиц получающих иАПФ отмечено снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых и всех причин, инфаркта миокарда, инсульта.**

**Наилучшие результаты получены в подгруппах лиц старше 65 лет, и лиц страдающих гипертензией.**

# **Исследование EUROPA**

**исследование по оценке эффективности ИАПФ периндоприла в снижении сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов со стабильной ИБС.**

**Выявлено положительное влияние периндоприла во всех возрастных подгруппах, включая подгруппу лиц старше 65 лет.**

**Положительное действие было отмечено в равной степени у больных с АГ и без нее.**

# **Исследование SOLVD**

**Исследование, в которых изучалось применение ИАПФ у больных с артериальной гипертензией и нарушенной систолической функцией сердца.**

**В исследовании SOLVD включались лица с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ .**

**Благоприятные эффекты эналаприла получены в группах как с повышенным систолическим АД, так и с повышенным диастолическим АД, а также у лиц с АГ в анамнезе.**

**Схожие выводы о целесообразности назначения ИАПФ у больных с дисфункцией левого желудочка были получены и в исследовании SAVE, где лица, имевшие в анамнезе АГ, составляли 43%.**

# **Исследование PROGRESS**

**Изучалось использование иАПФ для вторичной профилактики инсультов.**

**Средний возраст лиц включенных в исследование составил 64 года.**

**Всего в исследование включено 6105 больных.**

**Назначался иАПФ периндоприл или плацебо.**

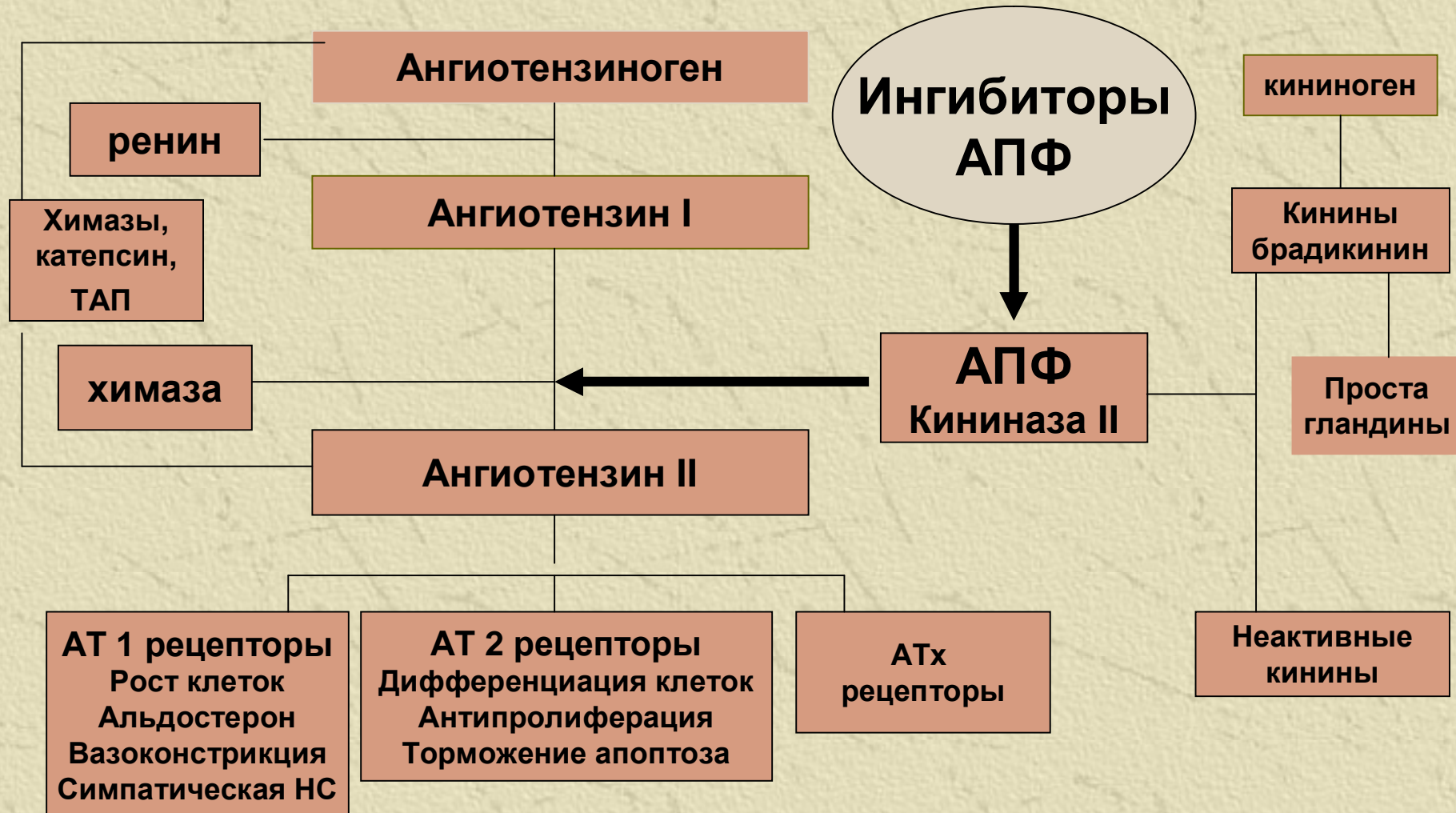
**Большинство (80%) в анамнезе перенесли инсульт, АГ в анамнезе отмечалось у 48% больных.**

**Наилучшие результаты получены в отношении различных видов инсульта. Снижение относительного риска повторного инсульта у больных АГ было более выраженным (на 33%), чем у лиц с нормальным АД. Суммарная частота сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти) в группе у больных с АГ достоверно снизилась на 31%.**

# **Исследование GISSI-3**

**В исследовании приняло участие более 18000 больных.  
Начиная с первых суток острого инфаркта миокарда в течении 6 недель назначался лизиноприл  
Начальная доза составила 5 мг, а затем назначалось 10 мг лизиноприла в сутки.  
В группе, получающей иАПФ было выявлено достоверное снижение общей смертности и улучшение функции левого желудочка.  
Положительный эффект лизиноприла отмечен и подгруппе пожилых больных.**

# Основные звенья ренин-ангиотензиновой системы



# Основные эффекты иАПФ

## *А. сердечно-сосудистые эффекты*

- ✦ **снижение общего периферического сосудистого сопротивления (снижение системного АД, уменьшение посленагрузки на ЛЖ)**
- ✦ **венодилатация и уменьшение венозного возврата крови к сердцу (снижение давления наполнения, преднагрузки на ЛЖ)**
- ✦ **улучшение регионарного кровообращения (в почках, сердце, головном мозге, скелетной мускулатуре и других органах)**
- ✦ **обратное развитие ГЛЖ и миокардиофиброза, предотвращение прогрессирования дилатации ЛЖ (кардиопротекция)**
- ✦ **ослабление ремоделирования артерий и улучшение функции эндотелия (ангиопротекция)**
- ✦ **улучшение метаболизма в миокарде и скелетных мышцах**
- ✦ **антиатерогенные эффекты**
- ✦ **ослабление инотропной стимуляции сердца**
- ✦ **потенцирование сосудорасширяющего действия нитратов и предотвращение развития толерантности к нитратам**

# Основные эффекты иАПФ

## *Б. нейрогуморальные эффекты*

- ✦ уменьшение превращения ангиотензина-I в ангиотензин-II в крови и тканях
- ✦ уменьшение секреции альдостерона и аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона)
- ✦ снижение функциональной активности симпатикоадреналовой системы
- ✦ нормализация функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов
- ✦ увеличение содержания в тканях и крови эндогенных вазодилатирующих и натрийуретических веществ (брадикинина, окиси азота, простагландинов  $E_2$  и  $I_2$ )
- ✦ уменьшение секреции эндотелиальными клетками эндотелина-I, оказывающего вазоконстрикторное действие

# Основные эффекты иАПФ

## *В. другие эффекты*

- ✦ задержка калия в организме и увеличение экскреции натрия
- ✦ снижение частоты желудочковых аритмий, особенно у больных с гипокалиемией
- ✦ повышение фибринолитической активности крови (увеличение секреции тканевого активатора плазминогена и уменьшение высвобождения ингибитора активатора плазминогена 1-типа)
- ✦ улучшение метаболизма глюкозы (повышение чувствительности периферических тканей к глюкозе)
- ✦ антиоксидантное действие
- ✦ гиперурикемическое действие

# Данные о защитных свойствах иАПФ при сердечно-сосудистых заболеваниях

## *Кардиопротективный эффект*

- ✦ Восстановление баланса между потребностью и обеспечением миокарда кислородом
- ✦ Снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек
- ✦ Уменьшение объёма и массы левого желудочка
- ✦ Замедление (реверсия) ремоделирования левого желудочка
- ✦ Уменьшение симпатической стимуляции
- ✦ Антиаритмический эффект

# Данные о защитных свойствах иАПФ при сердечно-сосудистых заболеваниях

## *Вазопротекторный эффект*

- ✦ Потенциально прямой антиатерогенный эффект
- ✦ Антипролиферативное и антимиграционное действие
- ✦ Улучшение и/или восстановление функции эндотелия
- ✦ Потенциальная профилактика повреждения атеросклеротической бляшки
- ✦ Антитромбоцитарный эффект
- ✦ Потенциальное усиление эндогенного фибринолиза
- ✦ Антигипертензивный эффект
- ✦ Улучшение податливости артерий и их тонуса

# Нефропротективный и метаболические эффекты ИАПФ

## *Нефропротекторный эффект*

- ✦ Снижение внутриклубочковой гипертензии
- ✦ Увеличение скорости клубочковой фильтрации
- ✦ Увеличение  $\text{Na}^+$ -уреза и уменьшение  $\text{K}^+$ -уреза
- ✦ Уменьшение протеинурии
- ✦ Увеличение диуреза

## *Метаболический эффект*

- ✦ Усиление распада ЛОНП и уменьшение синтеза триглицеридов
- ✦ Увеличение синтеза ЛПВП
- ✦ Повышение чувствительности рецепторов к инсулину и усиление потребления глюкозы

# Под влиянием иАПФ

## ✦ *Снижаются*

- ✦ Активность циркулирующей и тканевой РААС
- ✦ Концентрация ангиотензина II
- ✦ Уровень альдостерона
- ✦ Симпатическая активность
- ✦ Уровень антидиуретического гормона
- ✦ Концентрация эндотелина

Вазодилатация, уменьшение задержки жидкости в организме, антиаритмический эффект

## ✦ *Увеличиваются*

- ✦ Уровень брадикинина
- ✦ Концентрация эндотелиального релаксирующего фактора (NO)
- ✦ Уровень эндотелийзависимого фактора гиперполяризации
- ✦ Концентрация вазодилаторных простагландинов (E2 и I1)

Уменьшение выраженности процессов ремоделирования сердца и сосудов, устранение эндотелиальной дисфункции

# Основные препараты, используемые в лечении АГ у пожилых

✦ Диуретики

✦ Антагонисты кальция

✦ Ингибиторы АПФ

✦  $\beta$ -блокаторы

✦  $\alpha_1$ -блокаторы

✦ Антагонисты рецепторов ангиотензина II

## Обязательные показания к назначению классов антигипертензивной препаратов (ОНК-7, 2003г)

	И АПФ	Бета -блок	Диуре -тики	АРА II	А К	а 1- блок	Основание
<b>ХСН</b>	+	+	+	+		+	MERIT-HF, CIBIS, ValHEFT, RALES
<b>После ИМ</b>	+	+				+	BHAT, SAVE Carpicorn
<b>Высокий риск ИБС</b>	+	+	+		+		HOPE, LIFE, ANBP 2, ALLHAT, CONVINCE
<b>Сахарный диабет</b>	+	+	+	+	+		ALLHAT, UKPDS
<b>Поражение почек</b>	+			+			RENAAL, IDNT, REIN, AASK
<b>Профилактика инсульта</b>	+		+				PROGRESS

## Применение гипотензивных препаратов с учетом сопутствующих заболеваний (ОНК-7, 2003г)

Заболевание	Диуретики	$\beta$ -блокатор	иАПФ	АК
Застойная сердечная недостаточность	+++	+	+++	+++
ИБС	+	+++	+++	+++
Гипертрофия ЛЖ	++	+++	+++	+++
Почечная недостаточность	+++	++	++	++
Заболевания периферических артерий	+++	+	+++	+++
Обструктивные заболевания легких	+++	+	+++	+++
Сахарный диабет	++	++	+++	+++
Гиперлипидемия	++	++	+++	+++

# Англо - скандинавское исследование ASCOT

- ✦ В исследование включено 19000 пациентов с АГ и не менее чем 3 факторами риска, курили и имели наследственную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям.
- ✦ В исследовании современная стратегия комбинированной терапии АГ ИАПФ и АК доказала преимущество перед традиционным подходом к лечению ( $\beta$ -адреноблокаторы+диуретики).
- ✦ В группе ИАПФ+АК снижение риска общей смертности составило 11%, кардиоваскулярной смерти - 24%, инсульта - 23%, общих коронарных событий - 13%, новых случаев сахарного диабета на 30%.

# Взаимодействие антигипертензивных препаратов

	Тиазидны е диуретики	$\alpha$ 1- блокаторы	$\beta$ - блокаторы	Антагонисты кальция	ИАПФ
Тиазидные диуретики	0	+	+	0	+ +
$\alpha$ 1-блокаторы	+	0	+/-	+	+
$\beta$ -блокаторы	+	+/-	0	+/-	0
Антагонисты кальция	0	+	+/-	0	+
Ингибиторы АПФ	+ +	+	0	+	0

# Принципы назначения иАПФ при ХСН (Российские рекомендации, 2003 г.)

- ✦ иАПФ показаны всем больным с ХСН, независимо от этиологии и стадии процесса;
- ✦ иАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных с ХСН, т.е. позволяют достичь всех 5 целей в лечении ХСН;
- ✦ иАПФ эффективны от самых начальных, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсации;
- ✦ иАПФ являются наиболее обоснованным способом лечения ХСН с сохраненной систолической функцией сердца (степень доказательности В);

# Принципы назначения иАПФ при ХСН

(Российские рекомендации, 2003 г.) продолжение

- ✚ для лечения ХСН можно использовать любые иАПФ, т.е. имеет место так называемый «класс-эффект»;
- ✚ побочные эффекты, требующие остановки лечения, осложняют применение иАПФ достаточно редко: в 1-2% из-за азотемии; в 2-3% из-за сухого кашля и в 3-4% из-за гипотонии. В этих случаях (максимум до 7-9%) иАПФ могут быть заменены на блокаторы АТ 1 рецепторов;
- ✚ назначение иАПФ начинается с маленьких доз при их постепенном увеличении, не чаще 1 раза в 2-3 дня. Необходимо пытаться увеличить дозу, однако, не стремясь достигнуть максимума, так как возможен риск увеличения числа осложнений.

## **Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца**

**✦ ИАПФ рекомендовано назначать всем больным ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, независимо от пола, *возраста*, этиологии ХСН, функционального класса и степени дисфункции ЛЖ.**

# Принципы назначения иАПФ при ХСН (национальные рекомендации, 2006 г.)

**✦ Неназначение иАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.**

# Принципы назначения иАПФ при ХСН (национальные рекомендации, 2006 г.)

	<b>Стартовая доза</b>	<b>Терапевтическая доза</b>	<b>Максимальная доза</b>	<b>Стартовая доза (гипотония)</b>
<b>Каптоприл</b>	<b>6,25x3</b>	<b>25x3</b>	<b>50x3</b>	<b>3,125x3</b>
<b>Эналаприл</b>	<b>2,5x2</b>	<b>10x2</b>	<b>20x2</b>	<b>1,25x2</b>
<b>Лизиноприл</b>	<b>2,5x1</b>	<b>10x1</b>	<b>20x1</b>	<b>1,25x1</b>
<b>Рамиприл</b>	<b>2,5x2</b>	<b>5x2</b>	<b>5x2</b>	<b>1,25x2</b>
<b>Периндоприл</b>	<b>2x1</b>	<b>4x1</b>	<b>8x1</b>	<b>1x1</b>
<b>Фозиноприл</b>	<b>5x1(2)</b>	<b>10-20x1(2)</b>	<b>20x1(2)</b>	<b>2,5x1 (2)</b>
<b>Квинаприл</b>	<b>5x1(2)</b>	<b>10-20x1(2)</b>	<b>40x1(2)</b>	<b>2,5x1 (2)</b>

# Рекомендации по безопасному началу лечения ХСН ингибиторами АПФ:

- ✦ Еще раз оценить необходимость применения в используемых дозировках диуретиков и вазодилататоров.
- ✦ Не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения. Отменить диуретики, за 24 часа в случае их применения.
- ✦ Целесообразно начать терапию вечером, когда больной находится в горизонтальном положении, чтобы снизить до минимума возможное негативное влияние препарата на АД.
- ✦ Начинать с малых доз и увеличивать до поддерживающих уровней, которые оказались эффективными в крупных исследованиях или максимальных, переносимых пациентом.
- ✦ При ухудшении функции почек приостановить прием иАПФ.
- ✦ Избегать назначения калийсберегающих диуретиков в начале лечения.
- ✦ Избегать назначения НПВП, т.к. они снижают эффективность иАПФ и диуретиков, в частности фуросемида.
- ✦ Контролировать уровень АД, функцию почек и содержание электролитов в крови через 1-2 недели после каждого последующего увеличения дозы.

# Подходы к лечению больных ХСН

✦ Сердечная недостаточность по диастолическому типу

- ✦  $\beta$ -блокаторы
- ✦ АК (дигидропиридиновые)
- ✦ ИАПФ
- ✦ Диуретики

✦ **Нежелательны:**

Дигоксин, нитраты, гидралазин

✦ Сердечная недостаточность по систолическому типу

- ✦ Диуретики
- ✦ Ингибиторы АПФ
- ✦  $\beta$ -блокаторы
- ✦ Дигоксин
- ✦ Нитраты+гидралазин

✦ **Противопоказаны:**

АК (кроме амлодипина и фелодипина)

**Смертность больных с ХСН в зависимости от функционального класса и применения иАПФ в комплексной терапии (Сидоренко Б.А. и соавт., 2003)**

<b>Функциональный класс</b>	<b>Ежегодная смертность (%)</b>
<b>Лечение без ингибиторов АПФ</b>	
<b>I</b>	<b>10-15</b>
<b>II</b>	<b>15-20</b>
<b>III</b>	<b>30-80</b>
<b>Лечение с ингибиторами АПФ</b>	
<b>I</b>	<b>5-10</b>
<b>II</b>	<b>10-15</b>
<b>III</b>	<b>25-30</b>

# Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии

✦ *С.Е.Эйдельман и др. (СПб, 2001г.)*

**ИАПФ назначались врачами у 53,4% больных; применялись пациентами в 46,3% случаях.**

✦ *ПИФАГОР (2003г.)*

**Наибольшее количество врачей для лечения АГ в России назначают иАПФ (32%).**

**Чаще других назначается эналаприл (28%).**

✦ *АРГУС (АГ у лиц старших возрастных групп, 2002 г.)*

**64,7% врачей у пожилых назначают иАПФ.**

✦ *В.А.Серов и др. (Ульяновский ГМИ, 2004г.)*

**Для лечения АГ иАПФ назначаются у 81,6% пациентов/**

# Классификация иАПФ (L. Оріе, 1994)

✦ **Класс I – липофильные лекарства (каптоприл)**

✦ **Класс II – липофильные пролекарства**

**Подкласс IIА – препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки (эналаприл, периндоприл)**

**Подкласс IIВ – препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации (почки, печень) (рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, спираприл)**

✦ **Класс III – гидрофильные лекарства (лизиноприл)**

# Основные фармакологические свойства некоторых иАПФ

Показатель	каптоприл	эналаприл	лизиноприл	фозиноприл	спираприл	периндопри л
Функциональная группа	сульфгидрильн ая	карбоксильная	карбоксильная	фосфинильная	карбоксильная	карбоксильная
Липофильность	+	++	0	+++	++	++
Пролекарство	нет	да	нет	да	да	да
Активный метаболит	нет	эналаприл ат	нет	фозиноприла т	спираприл ат	периндопри лат
Начало гипотензивного эффекта	10-30 мин	1-2 часа	2-4 часа	45-60 мин	1 час	1-2 часа
Максимальный гипотензивный эффект	1-1,5 часа	4-6 часов	4-6 часов	2-6 часов	4-6 часов	4-6 часов
Продолжительность действия	6-8 часов	18-30 часов	24-30 часов	24 часа	24-36 часов	24 часа
Частота приема препарата в сутки	3	1-2	1-2	1	1	1
Пути элиминации	почки	почки	почки	ЖКТ/почки	ЖКТ/почк и	ЖКТ/почки

# Побочные эффекты терапии иАПФ

## *А. специфические*

- ✦ Артериальная гипотония
- ✦ Нарушение функции почек
- ✦ Гиперкалиемия
- ✦ Сухой кашель
- ✦ Ангионевротический отек

## *Б. неспецифические*

- ✦ Изменения вкусовых ощущений
- ✦ Кожные высыпания
- ✦ Диспептические явления
- ✦ Лейкопения, анемия и др.

# Противопоказания к назначению иАПФ

## *Абсолютные*

- ✦ II и III триместр беременности
- ✦ грудное вскармливание
- ✦ гиперчувствительность к иАПФ
- ✦ ангионевротический отек в анамнезе
- ✦ двухсторонний стеноз почечных артерий
- ✦ выраженная артериальная гипотония (систолическое АД <90 мм рт.ст.)
- ✦ тяжелая хроническая почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина выше 300 мкмоль/л или 3,5 мг/дл)
- ✦ гиперкалиемия (уровень калия в плазме крови выше 5,5 ммоль/л), анемия (гемоглобин менее 70 г/л)
- ✦ гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапанов.

## *Относительные*

- ✦ I триместр беременности
- ✦ умеренная артериальная гипотония (систолическое АД 90 – 105 мм рт.ст.)
- ✦ умеренная хроническая почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина 200 – 300 мкмоль/л или 2,2 – 3,5 мг/дл)
- ✦ гиперкалиемия (уровень калия в плазме крови 5,0 – 5,5 ммоль/л)
- ✦ состояние после трансплантации почки.