

# ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ЭНАЛАПРИЛ), $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ (БИСОПРОЛОЛ, КАРВЕДИЛОЛ) И БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (ИРБЕСАРТАН) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Упницкий Александр Абрамович**

К.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова  
upal2005@yandex.ru

**ANGIOTENSIN-CONVERTING  
ENZYME INHIBITORS (ENALAPRIL),  
B-ADRENOBLOCKERS (BISOPROLOL,  
CARVEDILOL) AND ANGIOTENSIN II  
RECEPTOR BLOCKERS (IRBESARTAN)  
IN THE TREATMENT OF CHRONIC  
HEART FAILURE**

**A. Upnitskiy**

*Summary.* Abstract Chronic heart failure (CHF) is currently an urgent problem in modern clinical practice, which is associated with a deterioration in the quality of life of patients and an increased risk of mortality due to the development of complications in the cardiovascular system. This fact explains the recommended integrated approach in the treatment of this pathology, among which paramount importance is given to angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and  $\beta$ -adrenergic blockers. Angiotensin II receptor blockers (ARBs) are used in case of patient intolerance to an ACE inhibitor.

*Keywords:* chronic heart failure, quality of life, angiotensin-converting enzyme inhibitors,  $\beta$ -adrenergic blockers.

*Аннотация.* Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время представляет собой актуальную проблему в современной клинической практике, что связано с ухудшением качества жизни пациентов и повышением риска смертности вследствие развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Данный факт объясняет рекомендуемый комплексный подход в терапии данной патологии, среди которого первостепенное значение уделяется ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и  $\beta$ -адреноблокаторам. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) применяются в случае непереносимости пациентами иАПФ.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы.

## Введение

**П**о данным большинства исследователей, последние годы характеризуются увеличением числа пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что в США количество больных, имеющих ХСН, составляет порядка 5 млн. человек с ежегодной тенденцией к увеличению на 400 тыс. человек. Первое российское эпидемиологическое исследование ЭПОХА продемонстрировало, что процент распространения данной патологии в европейской части Российской Федерации составляет около 12,3 [1,2].

Социальная значимость данного заболевания достаточно велика, что определяется неблагоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни и большими финансовыми затратами на лечение: Рочестерское

и Роттердамское эпидемиологические исследования доказали, что смертельный исход при ХСН любого функционального класса составляет 50% среди пациентов мужского пола и 46% — среди женского за 5 лет наблюдений [2,3,4].

Что касается экономических затрат, то по данным фармако-экономических исследований, проведенных в странах Европы и США, отмечено, что эта цифра составляет от 2 до 3% всего бюджета здравоохранения, превосходя затраты на лечение ишемической болезни сердца и всех онкологических заболеваний, вместе взятых.

Основным стратегическим направлением, влияющим на повышение эффективности терапии данной когорты пациентов, является улучшение качества их жизни (за счет уменьшения выраженности клинической

симптоматики и функциональных ограничений: положительная динамика параметров, полученных при проведении эхокардиографического исследования сердца (Эхо-КГ), и улучшение прогноза (снижение смертности от данной патологии и сопутствующих осложнений) [4,5].

Согласно рекомендациям по лечению пациентов с ХСН, использование в терапии  $\beta$ -адреноблокаторов способствует снижению риска смерти от развития сердечно-сосудистых осложнений; увеличению продолжительности жизни, уменьшению потребности в госпитализациях у больных, имеющих клинически выраженную сердечную недостаточность и сниженную фракцию выброса. Отмечено, что в клинической практике себя зарекомендовали карведилол, относящийся к категории неселективных  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -блокаторов с дополнительными свойствами  $\alpha_1$ -блокатора, и бисопролол (селективный  $\beta_1$ -блокатор).

Данные двух плацебо-контролируемых исследований CIBIS и CIBIS II продемонстрировали, что применение бисопролола позволило снизить общую смертность больных с тяжелой ХСН на 29% [5].

По результатам работы А.Ю. Гуровой и соавт. (2012), бисопролол обладает большей доказательной базой эффективности по сравнению с другими представителями данного класса лекарственных препаратов, особенно у пациентов, имеющих сопутствующую бронхообструктивную патологию [6].

В рандомизированном открытом исследовании, выполненном зарубежными исследователями, при сравнении эффективности и безопасности бисопролола и карведилола у пациентов с ХСН на фоне патологии бронхолегочной системы было зафиксировано, что нежелательные явления со стороны органов дыхания реже регистрировались в группе бисопролола, но не в группе карведилола [7].

Результаты, полученные при проведении исследования СОМЕТ, демонстрируют, что карведилол обеспечивает высоко достоверное 17%-е улучшение выживаемости, что является свидетельством превосходства всесторонней  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\alpha$ -блокады по сравнению с  $\beta_1$ -селективной блокадой. Согласно данным, полученным в исследовании МОСНА, карведилол демонстрирует эффективность даже при его приеме в малых дозах (по 6,25 мг 2 раза в сутки). Это, возможно, объясняется тем, что при ХСН в миокарде возрастает доля бета-2-адренорецепторов (в норме соотношение бета-1/бета-2 составляет 80/20%, в то время как при ХСН оно равно 60/40%).

В исследовании CARMEN было установлено, что у пациентов с ХСН применение карведилола способствова-

ло обратному развитию ремоделирования левого желудочка; в SWEDIC — продемонстрировано значительное улучшение диастолической функции левого желудочка на фоне 6-месячной терапии карведилолом [1].

Работа S. Caromolla с соавт. (2000) свидетельствует о положительном влиянии терапии карведилолом у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и тяжелой ХСН, заключающемся в увеличении фракции выброса левого желудочка, времени раннего диастолического наполнения, снижении индекса конечного систолического объема и уменьшении степени митральной регургитации. Данные изменения являются предиктором восстановления диастолического резерва и имеют благоприятное значение в отношении прогноза [8].

В работе отечественных авторов отмечено, что более благоприятная эхокардиографическая динамика была выявлена у пациентов, которые принимали карведилол, и заключалась она в увеличении фракции выброса на 8,97% (у бисопролола- 5,14% соответственно) и достоверном уменьшении индекса локальной сократимости миокарда на 29,9% (против 24,9% в группе бисопролола) [9].

Другими авторами было отмечено благоприятное влияние карведилола на клиническую картину заболевания, оценка которой осуществлялась по шкале общего клинического самочувствия; повышение толерантности к физической нагрузке с тестом с шестиминутной ходьбой и снижение функционального класса ХСН. Улучшение внутрисердечной гемодинамики проявлялось снижением объемов ЛЖ и индекса массы его миокарда, а также замедлением процессов дезадаптивного ремоделирования левого желудочка [10,11].

Минаков Э.В. и соавт. пришли к выводу, что лечение хронической сердечной недостаточности, основанное на применении иАПФ совместно с карведилолом, обеспечивает замедление процессов структурного ремоделирования левого желудочка путем восстановления его систолической и диастолической функций. Данные суточного мониторирования ЭКГ на фоне терапии продемонстрировали достоверное уменьшение общего количества суправентрикулярных, в том числе парных и групповых, а также желудочковых эктопических комплексов [12].

Доказательства улучшения симптоматики, качества жизни и повышения выживаемости больных ХСН при применении ингибиторов АПФ послужили основанием рекомендовать ингибиторы АПФ всем пациентам с клиническими признаками ХСН, имеющим сниженную систолическую функцию левого желудочка, при отсутствии противопоказаний.

Наибольший объем информации по терапии ХСН с применением ингибиторов АПФ был отражен в серии классических исследований с применением эналаприла (CONSENSUS, SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II) у пациентов, страдающих различными стадиями декомпенсации ХСН. Исследование CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian enalapril survival study), являющееся самым ранним из проведенных рандомизированных испытаний с участием эналаприла, свидетельствует о возможности улучшения прогноза у больных ХСН IV ФК (NYHA). В процессе двойного слепого и открытого периодов исследования было выявлено снижение относительного риска смерти у пациентов, достигающее 30%. Позднее в исследовании SOLVD было отмечено преимущество применения эналаприла по сравнению с плацебо при бессимптомной дисфункции левого желудочка, заключающееся в статистически значимом снижении комбинированного показателя смертности и частоты развития ХСН [13].

Согласно Национальным рекомендациям, применение ингибиторов АПФ у больных систолической ХСН любого функционального класса относится к уровню доказательности А, а у больных с диастолической дисфункцией миокарда — к уровню В. Это свидетельствует о том, что препараты данной группы показаны всем больным ХСН независимо от этиологии, стадии заболевания и наличия признаков декомпенсации [2].

Согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) — блокатор ангиотензиновых рецепторов необходимо назначать только в качестве альтернативы у пациентов с непереносимостью иАПФ. БРА относятся к дополнительным средствам в терапии ХСН (уровень доказательности В).

По данным двойного слепого рандомизированного исследования SILVHIA при сравнении эффектов длительной терапии ирбесартаном и атенололом, отмечено значимое снижение индекса массы миокарда у 16% пациентов, принимающих БРА, по сравнению с аналогичным показателем в группе β-блокатора [14].

В работе Ч.М. Мусина и соавт. отмечено, что лечение с применением ирбесартана способствует улучшению показателей диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью, проявляющемуся замедлением раннего диастолического наполнения [15]. Другими исследователями было выявлено, что назначение данного лекарственного средства в дозе 300 мг/сутки в течение 5 лет у больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка приводит к уменьшению гипертрофии миокарда и улучшает диастолическую функцию левого желудочка, повышая толерантность к физической нагрузке и улучшая качество жизни [1,14].

## ВЫВОД

Препараты группы иАПФ (эналаприл), β-адреноблокаторов (бисопролол, карведилол) относятся к основным средствам терапии ХСН в клинической практике согласно уровню доказательности, эффективности и безопасности в плане их применения; препарат ирбесартан (группы БРА) — к дополнительным, назначение которого рекомендовано при непереносимости иАПФ. Положительная оценка представленных лекарственных средств по данным многочисленных исследований в научной литературе базируется на таких параметрах, как: клиническая картина заболевания, качество жизни пациента и динамика показателей Эхо-КГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Упницкий А. А. Современные подходы к фармакотерапии хронической сердечной недостаточности // Медицина и здравоохранение: материалы VI Междунар. науч. конф. (г. Казань, март 2018 г.). — Казань: Молодой ученый, 2018. — С. 46–49.
2. Национальные рекомендации ОССН, РК0 и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2013. — № 7 (81). — С. 1–94.
3. Куликов К.Г., Ющук Е. Н., Дударенко О. П. и др. Влияние медикаментозной терапии на вариабельность ритма сердца при хронической сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия 2004; 13(3): 74–80.
4. Рылова А.К., Розанов А. В. Применение β-блокаторов у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (Randomized Trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure — SENIORS). Сердце 2005; 4(1): 49–53.
5. Д. П. Саливончик, Е. Ф. Семеняго, В. А. Шилова Хроническая сердечная недостаточность: современная диагностика Проблемы здоровья и экологии С 4–10
6. Гурова А.Ю., Чаплыгин А. В., Свет А. В., Морозова Т. Е., Цветкова О. А. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. 2012. № 2. С. 15–19.
7. Mitja Lainscak Matej Podbregar Dragan Kovacic Janez Rozman Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial October 2011 Volume 105, Supplement 1, Pages S44–S49
8. Capomolla S., Febo O., Gnemmi M. et al. Betablockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by Carvedilol // Am. Heart J. 2000. Vol. 139(4). P. 584–586.

9. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Скворцов А. А., Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., Литонова Г. Н. Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ) // Сердечная недостаточность. 2001. Т. 2. № 2. С. 84–91
10. Стаценко М.Е., Спорова О. Е., Беленкова С. В., Шилина Н. Н. Кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью при длительном лечении карведилолом и бисопрололом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005; № 3 11–16
11. Фуштей И.М., Подсевахина С. Л., Ткаченко О. В., Савченко О. А., Паламарчук А. И. Влияние карведилола на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и эндотелиальную функцию у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью КТЖ 2010, № 2, том 2 84–87
12. Минаков Э.В., Хохлов Р. А., Кузнецова Т. Н., Поповская Ю. В., Царева Е. Е. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 7(1) 69–76 Влияние терапии карведилолом на структурное и электрическое ремоделирование при хронической сердечной недостаточности
13. McKelvie R.S., Rouleau J. L., White M. et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. Eur Heart J 2003;24(19):1727–34.
14. Malmqvist K, Kahan T, Edner M. et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). Am J Cardiol 2002;90(10): 1107–12
15. Мусина Ч. М., Абдикерова К. О., Маликова Р. П., Клименко В. Д., Джолдасбаева Б. К. Влияние ирбесартана на диастолическую функцию сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. Медицина и экология, 2011, ЗС. 72–73

© Упницкий Александр Абрамович (upal2005@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова