

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.225.2.03:616.1-084

А. И. Малыхина, М. В. Журавлева, А. К. Стародубцев, С. Ю. Сереброва

ЗНАЧЕНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПЕРИНДОПРИЛА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПРОГРАММ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (И-АПФ) являются эффективными и безопасными лекарственными средствами, снижающими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одним из наиболее изученных И-АПФ является периндоприл. Его эффективность и безопасность доказана многими клиническими исследованиями. Эффективность периндоприла обусловлена совокупностью гемодинамических, нейрогуморальных и метаболических эффектов, обеспечивающих положительный прогноз у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому периндоприл по праву может считаться одним из препаратов профилактики и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистой и коморбидной патологией при проведении различных программ.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

THE VALUE OF THE RATIONAL USE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR PERINDOPRIL DURING THE REHABILITATION PROGRAMS FOR CARDIAC PATIENTS

A.I.Malykhina, M.V.Zhuravleva, A.K.Starodubtsev, S.Yu.Serebrova

I-ACEs are effective and safe drugs that reduce the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. One of the most studied I-ACEs is perindopril. Its efficacy and safety has been proven by many clinical studies. The effectiveness of perindopril is due to a set of hemodynamic, neurohormonal and metabolic effects, providing a positive prognosis for patients with cardiovascular disease. Therefore, perindopril can rightly be considered one of the drugs for the prevention and performance of various rehabilitation programs for patients with cardiovascular disorders and comorbidity.

Key words: I-ACE, perindopril, hypertension, ischemic heart disease, diabetes, heart failure, the rehabilitation of patients with cardiovascular disease.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире в силу широкого распространения и ведущей роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений, смертности, временной или стойкой утраты трудоспособности и ухудшения качества жизни [2, 8, 12].

По материалам исследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в РФ», распространенность АГ среди населения в 2009 г. составила 40,8% (у мужчин 36,6%, у женщин 42,9%) [3].

Только 83,9—87,1% пациентов осведомлены о своем заболевании, а гипотензивную терапию получают лишь 69,5% больных АГ [14].

В реальной клинической практике, по данным Всероссийского научного общества кардиологов, только 21,5% больных достигают целевого уровня АД [7].

По данным исследований (HOT, ALLHAT, STOP, LIFE), более 60% больных АГ нуждаются в проведении комбинированной гипотензивной терапии для достижения целевых значений АД [1, 15]. Задачей гипотензивной терапии является снижение уровня АД до целевых значений с целью минимизации риска сердечно-сосудистых осложнений и снижения смертности [22, 26, 27].

Уменьшение величины систолического АД на 12—13 мм рт. ст. приводит к уменьшению частоты острых

нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) на 37%, ИБС на 24%, сердечно-сосудистой смертности на 25% [25].

Несмотря на изученность эпидемиологии, профилактики, клиники и лечения АГ, она по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем здоровья взрослого населения экономически развитых стран.

АГ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это заболевания, которые невозможно вылечить, но можно с успехом контролировать, в том числе проводя реабилитационные мероприятия по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Система реабилитации больных АГ должна быть широкой и многогранной, включающей как немедикаментозные, так и медикаментозные методы лечения.

Для реабилитации пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы необходимо назначать препараты с точки зрения доказательной медицины и исходя из этого планировать программы реабилитации.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (И-АПФ) применяются уже более 30 лет и являются наиболее часто назначаемым классом гипотензивных препаратов [16, 17, 23].

Группа И-АПФ — одна из наиболее востребованных, а периндоприл имеет один из самых высоких уровней доказательности по результатам многочисленных мультицентровых клинических исследований.

Обладая умеренным антигипертензивным действием, препарат оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистое ремоделирование и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с сердечной недостаточностью, снижает риск повторного инсульта и инфаркта [3, 16, 17].

Эффективность этого класса препаратов в лечении пациентов с атеросклерозом и заболеваниями, способствующими развитию ИБС (АГ и инсулиннезависимым сахарным диабетом — СД), не вызывает сомнений и подтверждена во многих исследованиях по первичной и вторичной профилактике.

По результатам метаанализа клинических исследований с применением И-АПФ получен высокий уровень доказательности по расширению показаний к назначению, в том числе у больных с острым коронарным синдромом, АГ, СД 2-го типа, у пожилых больных и перенесших инсульт [6, 13].

Механизм действия И-АПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ. С одной стороны, это приводит к уменьшению образования ангиотензина II (АГ II) — основного фактора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а с другой — уменьшает деградацию брадикинина, калликреина и субстанции Р. Это обуславливает фармакологические эффекты И-АПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, ангиопролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови и улучшение функции почек [9].

Общепринятой классификации И-АПФ не существует. И-АПФ можно классифицировать по химической структуре, механизму действия, физико-химическим свойствам, особенностям метаболизма, а также по продолжительности действия [10, 29, 30].

И-АПФ рекомендуются в качестве препарата первой линии при лечении АГ у пациентов с дополнительными факторами риска, в частности с ИБС, ХСН, СД, хроническими заболеваниями почек и цереброваскулярными заболеваниями. И-АПФ обладают целым рядом фармакологических свойств, которые могут быть полезными у больных гипертонической болезнью, в частности ренопротективным, антиишемическим, антиатерогенным [22, 26/27].

По результатам проведенного метаанализа, назначение И-АПФ у больных с АГ снижает риск развития инсульта на 30%, ишемической болезни сердца на 20% и серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 21% [28, 34].

Так, в исследовании PROGRESS (2001) изучалось использование И-АПФ для вторичной профилактики инсульта. Большинство (80%) пациентов перенесли ОНМК или транзиторные ишемические атаки, 48% больных страдали АГ. В группе активной терапии использовался И-АПФ периндоприл 4 мг и диуретик индапамид 2,5 мг. Относительный риск инсульта был снижен на 28% в группе активной терапии, при этом основной вклад внесло снижение риска на фоне комбинированной терапии И-АПФ с диуретиком. Сниже-

ние риска повторного инсульта наблюдалось независимо от уровня исходного АД [32].

В исследовании EUROPA (2003) проводилась оценка эффективности И-АПФ (периндоприла) в снижении сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов со стабильной ИБС. Результаты данного исследования привели к тому, что периндоприл был включен в европейские и национальные рекомендации по лечению ИБС. В исследование EUROPA (2003) было включено 12 218 больных со стабильным течением ИБС, из них 65% перенесли инфаркт миокарда (ИМ), у 2/3 пациентов в анамнезе было аортокоронарное шунтирование или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика. К стандартной терапии ИБС (антиагреганты, гиполипидемические средства, β -адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов и нитраты) добавляли периндоприл (8 мг) или плацебо. Частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или остановка сердца) составила 9,9% в группе плацебо и 8% в группе периндоприла. Снижение относительного риска на 20% оказалось статистически достоверным [24].

J. Brugts и соавт. [19] проанализировали результаты терапии периндоприлом в исследованиях EUROPA, PROGRESS, ADVANCE.

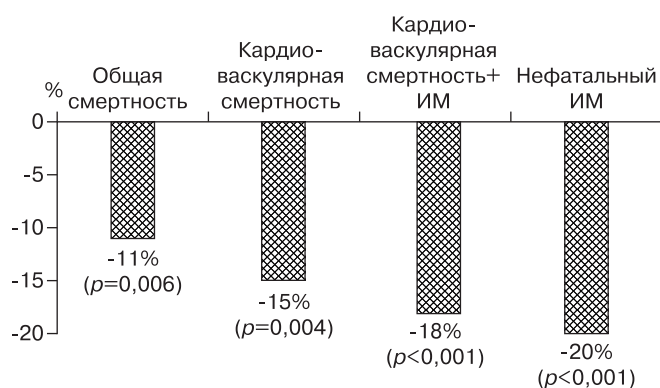
Результаты метаанализа продемонстрировали, что периндоприл достоверно снижает риск кардиоваскулярной смерти на 15% и общую смертность на 11% у пациентов с различной кардиоваскулярной патологией независимо от степени риска, сопутствующей патологии и принимаемой терапии (см. рисунок) [19].

В исследовании ASCOT (2005) сравнивали эффективность двух режимов гипотензивной терапии (амлодипин + периндоприл; бендрофлюметиазид + атенолол) в предотвращении коронарных и других кардиоваскулярных событий у пациентов с АГ и факторами риска.

В группе пациентов, принимавших амлодипин и периндоприл, снижение риска общей смертности составило 11%, кардиоваскулярной смерти — 24%, инсульта — 23%, общих коронарных событий — 13%, новых случаев сахарного диабета на 30%. Кроме того, у пациентов, принимавших амлодипин + периндоприл, было установлено достоверное снижение частоты развития нестабильной стенокардии симптомов периферического атеросклероза и почечной дисфункции [31].

В исследовании PREAMI (2005) проведена оценка эффективности влияния применения периндоприла на ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ), снижение частоты летальных исходов и развития сердечной недостаточности. В работе изучена эффективность периндоприла у 1252 больных острым ИМ в возрасте 65 лет и старше с сохраненной или незначительно сниженной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса 40%). Периндоприл на 38% снижал суммарный показатель, включавший ремоделирование, общую смертность и госпитализацию в связи с сердечной недостаточностью [11, 33].

В исследовании PERFECT было показано положительное влияние периндоприла на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, по данным ультразву-



Влияние периндоприла на конечные точки (по результатам метаанализа трех исследований).

кового исследования [18]. Более того, периндоприл обладает выраженным эндотелий-протективным действием и способен уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими И-АПФ [20, 21].

В российском исследовании ПРИВИЛЕГИЯ (2006) проводилось сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности периндоприла и эналаприла у больных АГ. В исследование были включены 1485 больных АГ, средний возраст пациентов составил 56 лет (от 40 до 69 лет — 1207 больных, старше 80 лет — 25 больных). Антигипертензивная эффективность периндоприла по скорости снижения как систолического, так и диастолического АД, а также по частоте достижения целевого уровня АД на всех этапах исследования оказалась выше, чем эналаприла. На завершающем исследовании визите целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 83,6% больных в группе периндоприла и у 54,5% в группе эналаприла [4, 5].

Для проведения реабилитационных мероприятий, программ по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений ведущее значение имеет положительный фармако-экономический профиль. Этот аспект принимает решающее значение при необходимости проведения длительной, практически пожизненной фармакотерапии. Преимущество при планировании реабилитационных программ с применением фармакотерапии принадлежит генерическим лекарственным препаратам, которые, имея высокую доказательную базу по эффективности и безопасности, имеют преимущества по фармакоэкономике.

В настоящее время на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней МГМУ им. И. М. Сеченова проводится научно-исследовательская работа по оценке клинической эффективности отечественного генерика Парнавел у больных с АГ. Это отечественный препарат, который имеет полный цикл производства, в качестве действующего вещества используется субстанция, которая также синтезируется отечественным производителем.

Заключение

Периндоприл — эффективное средство профилактики и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистой и коморбидной патологией при проведении различных программ.

Периндоприл позволяет не только достичь целевого уровня АД у пациентов с АГ, но также дает кардиопротективный, вазо- и нефропротективный эффект. Он улучшает отдаленный прогноз у больных гипертонической болезнью, особенно при ее сочетании с СД 2-го типа и систолической дисфункцией левого желудочка. И-АПФ периндоприл является одним из наиболее перспективных и востребованных лекарственных препаратов, имеющих высокий уровень доказательности и положительный фармакоэкономический профиль, что является основой для применения его в различных реабилитационных программах, в том числе у больных, страдающих АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атрощенко И. Е., Атрощенко Е. С. Современный взгляд на проблемы фармакотерапии артериальной гипертензии. Сообщение 1. // Мед. новости. — 2004. — № 8. — С. 24—28.
2. Бритов А. Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи // Рус. мед. журн. — 1997. — Т. 5, № 9. — С. 571—576.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации. IV пересмотр. — М., 2010. — С. 7.
4. Картов Ю. А., Деев А. Д. от имени врачей — участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ // Кардиология. — 2007. — № 7. — С. 35—40.
5. Картов Ю. А. Российское исследование ПРИВИЛЕГИЯ: сравнительная эффективность периндоприла и эналаприла в контроле артериального давления у больных артериальной гипертонией // Систем. гипертензии. — 2008. — № 2. — С. 12—16.
6. Маколкин В. И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9, № 5. — С. 44—48.
7. Национальные клинические рекомендации: Сборник / Под ред. Р. Г. Оганова. — 4-е изд. — М., 2011. — С. 58—59.
8. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2002. — № 3. — С. 4—8.
9. Подзолков В. И., Осадчий К. К. Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: Фокус на лизиноприл // Рационал. фармакотер. в кардиол. — 2009. — № 1. — С. 58.
10. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. — М., 1999.
11. Терещенко С. Н., Джагани Н. А. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных острым инфарктом миокарда // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 12. — С. 1010—1016.
12. Шальнова С. А. Проблемы лечения артериальной гипертонии // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 17—21.
13. Шальнова С. А., Баланова Ю. А. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, преангиотензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. — 2006. — № 4. — С. 45—50.
14. Шальнова С. А., Кукушкин С. К. и др. Артериальная гипертония и приверженность терапии // Врач. — 2009. — № 12. — С. 39—42.
15. Amar J., Cambou J. P., Touze E. et al. Comparison of hypertension management after stroke and myocardial infection: results from EChAT1 — A French Nation wide Study // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 1579—1583.
16. August P. Initial treatment of hypertension // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 610—617.
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other

- blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356. — P. 1955—1964.
18. *Bots M. L., Remme W. J., Luscher T. F.* et al. ACE inhibition and endothelial function: Main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2007. — Vol. 21, N 4. — P. 269—279.
 19. *Brugts J. J., Boersma E., Deckers J. W.* et al. Abstract 5066: The treatment effect of perindopril is consistent in all patients with vascular disease: a combined analysis of three perindopril trials // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118. — P. S1138—S1145.
 20. *Ceconi C., Fox K. M., Remme W. J.* et al. EUROPA investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — Vol. 73. — P. 237—246.
 21. *Ceconi C., Francolini G., Bastianon D.* et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2007. — Vol. 21, N 6. — P. 423—429.
 22. *Chombanian A. V., Bakris G. L., Black H. R.* et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC report // *J. A. M. A.* — 2003. — Vol. 289, N 19. — P. 2560—2572.
 23. *Davidson R.* ACE inhibitors reduced cardiovascular events and all cause mortality in elderly people with hypertension // *Evid. Based Med.* — 2003. — Vol. 8. — P. 144—144.
 24. *Ferrari R.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166. — P. 659—666.
 25. *He J., Whelton P. K.* Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, Suppl. 2. — P. S7—S13.
 26. *Khan N. A., Hemmelgarn B., Radwal R.* et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2. Therapy // *Can. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 23, N 7. — P. 539—550.
 27. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A.* et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of the arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, N 6. — P. 1105—1187.
 28. *Neal B., MacMahon S., Chapman N.* Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356. — P. 1955—1964.
 29. *Opie L. H.* Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Scientific Basis for Clinical Use. — New York, 1992.
 30. *Opie L. H.* Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. — 3th Ed. — New York, 1999.
 31. *Poulter N., Sever P.* Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, Results and Implications for the Management of High Blood Pressure. — Birmingham, 2005.
 32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1033—1041.
 33. The PREAMI Investigators. Perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 671—679.
 34. *Turnbull F.* Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 1527—1535.

Поступила 20.01.12

Сведения об авторах:

Малыхина А. И., асп. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова; *Журавлева М. В.*, д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова; *Стародубцев А. К.*, д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова; *Сереброва С. Ю.*, д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренней болезней ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова.

Для контактов:

Малыхина Александра Ивановна, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
Телефон: 8-903-217-27-37; e-mail: sandroka@bk.ru.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 617.51-001.4-06:616.8]-07

Н. А. Сизая, Л. З. Портова, С. В. Громакова

ПОКАЗАТЕЛИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТИВНОСТИ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

ФГУ Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта Федерального медико-биологического агентства

Представлены результаты многопараметрического анализа полисистемных реакций психофизиологической адаптивности и характеристик церебральной гемодинамики у больных с последствиями черепно-мозговой травмы. У всех обследованных наряду с полифункциональными нарушениями центральной нервной системы (результативность заданной деятельности, сенсомоторное реагирование, умственная работоспособность, адаптивность к нагрузкам с нервно-психическим напряжением) обнаружено и патологически измененное мозговое кровообращение. Показана согласованность психофизиологических, физиологических показателей адаптации к нагрузкам на психическую сферу и реоэнцефалографических показателей. Проанализированы статистические корреляционные зависимости между