Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца

О.М. Драпкина

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва, Россия

Драпкина О.М. — заведующая отделением кардиологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

В данном обзоре описаны возможности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты, у которых высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, нуждаются в комплексной терапии, направленной на снижение этого риска. В состав терапии входят дезагреганты, статины, иАПФ и бета-блокаторы. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит основной мишенью для терапевтического воздействия у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией. С теоретических позиций, когда мы назначаем иАПФ, то рассчитываем не столько на быстрый гипотензивный эффект, которого достигают при блокаде плазменной РААС, сколько на органопротекторные свойства иАПФ, связанные с блокадой РААС на тканевом уровне, проявляющиеся при их длительном применении, а именно, начиная с 3-й–4-й недель лечения. Эти эффекты позволяют снизить опасность развития инсульта, инфаркта, замедлить развитие артериальной гипертензии, хронической сердечной и почечной недостаточности, иными словами, надеяться на улучшение прогноза у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Заключение.** Доказана эффективность двух иАПФ при лечении больных ИБС, а именно периндоприла и рамиприла. В обзоре рассмотрены клинические исследования, в которых была установлена эффективность периндоприла в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл.

Angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease

O.M. Drapkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

The article reviews data on angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) in patients with coronary artery disease (CAD). High risk patients require complex therapy that would lower cardiovascular risk and include desaggregants, hypolipidemic drugs, ACEi and beta-blockers. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade is the main therapeutic target in hypertensive patients with CAD. ACEi benefits include antihypertensive effects by plasma RAAS blockade and organoprotective effects by tissue RAAS blockade unfolding starting from 3–4 weeks of treatment. These enable us to lower cardiovascular risk including risk of myocardial infarction and stroke, to delay the development of arterial hypertension, chronic heart and renal failure, thus, mediating the prognosis improvement. **Conclusion.** There is evidence of the beneficial effects of two ACEi in patients with CAD, they are Perindopril and Ramipril. The article presents the data on clinical trials proving clinical efficiency of Perindopril in patients with cardiovascular diseases.

Key words: arterial hypertension, coronary artery disease, angiotensin converting enzyme inhibitors, perindopril.

Статья поступила в редакцию: 24.01.11. и принята к печати: 10.02.11.

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) остается важной целью в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонисты альдостерона, блокаторы ренина призваны помочь практикующему врачу в решении данной задачи. Традиционно лечение пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) мы начинаем с назначения иАПФ — привлекает их высокая эффективность и доказанная безопасность [1].

Вспоминая историю открытия препаратов этого класса, мы воздаем должное гремучей змее Jararaca и ее яду: в 1965 г. Ferreira обнаружил его способность стабилизировать уровень брадикинина, а в 1971 г. был создан первый иАПФ тепротид, который вводили внутривенно. В 1975 г. в той же лаборатории фирмы «Squibb» Cushman и Ondetti синтезировали первый пероральный иАПФ, получивший название «каптоприл», а через 3 года возникло предположение о существовании локальной, или тканевой, РААС, которая функционирует в органах-мишенях, прежде всего в сердце, почках, мозге, сосудах и периферической мускулатуре [2].

Ангиотензин II (АТ II) стимулирует пролиферацию клеток и процессы, получившие название «ремоделирование органов и тканей». В мозге они приводят к ускорению атеросклеротического поражения сосудов, в результате чего увеличивается риск развития инсульта. Гипертрофия и пролиферация гладкомышечных клеток периферических сосудов сопровождаются развитием АГ. Ремоделирование сердца проявляется гипертрофией и фиброзом миокарда, гибелью кардиомиоцитов (некроз и/или апоптоз). В итоге развиваются дилатация левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В почках хроническая активация локальной РААС (увеличение продукции АТ II и альдостерона) сопровождается развитием клубочковой гипертензии с последующей гибелью клубочков, постепенным снижением фильтрации и ростом протеинурии, потерей электролитов, уменьшением диуреза и появлением признаков хронической почечной недостаточности (ХПН). В связи с этим с теоретических позиций, назначая иАПФ, мы рассчитываем не столько на быстрый гипотензивный эффект, который достигают при блокаде плазменной РААС, сколько на органопротекторные свойства иАПФ, проявляющиеся при их длительном применении и связанные с блокадой РААС на тканевом уровне. Эти эффекты, наблюдающиеся с 3-й–4-й недель лечения, позволяют снизить риск развития инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), замедлить развитие АГ, ХСН и ХПН, иными словами, улучшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

Одним из иАПФ с доказанной эффективностью является периндоприл. Обладая умеренно антигипертензивными свойствами, препарат оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистое ремоделирование и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с сердечной недостаточностью [4–6]. Экспериментально доказано воздействие периндоприла на атеросклеротический про-

цесс: отмечены уменьшение зоны атеросклеротических изменений, менее выраженная фрагментация атеросклеротической бляшки и ее стабилизация, уменьшение накопления липидов в атероматозной зоне сонной артерии, то есть препарат оказывает влияние на прогрессирование атеросклероза [6].

У больных с сердечной недостаточностью периндоприл, в отличие от других иАПФ (каптоприл, эналаприл), реже вызывает гипотонию первой дозы. Следует отметить хорошую переносимость препарата даже пациентами старческого возраста [7] и больными, недавно перенесшими ишемический инсульт.

Рассмотрим основные исследования, которые с позиций «медицины доказательств» подтверждают показания к применению периндоприла. Хорошо известно, что периндоприл эффективен на большинстве этапов сердечно-сосудистого континуума. Применительно к пациентам с АГ высокого риска наиболее важными являются результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial) [1, 8]. Его отличительными признаками были высокий средний возраст больных и преобладание мужчин среди включенных в исследование, которые расценивали как самостоятельные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, больных сахарным диабетом тип 2 (СД) и заболеваниями периферических артерий было больше в популяции, включенной в исследование, чем в целом среди пациентов с АГ. Важно и то, что у большинства рандомизированных пациентов отмечались избыточная масса тела, нарушения липидного и углеводного обмена. К концу исследования 77,8 % больных получали комбинированную антигипертензивную терапию. Выявлено значительное различие по вторичным конечным точкам в пользу комбинации амлодипин + периндоприл. Так, частота случаев смерти от всех причин была ниже на 11 %, развития сердечно-сосудистых заболеваний — на 24 %, нефатального ИМ — на 13 %, фатальных и нефатальных инсультов — на 23 %. Кроме того, при применении комбинации амлодипин + периндоприл вероятность развития новых случаев СД оказалась ниже на 30 % по сравнению с таковой при использовании комбинации атенолол + бендрофлуметиазид, что, по-видимому, обусловлено большей «метаболической безопасностью» комбинации антагониста кальция и иАПФ.

В субисследовании CAFE (Conduit artery functional evaluation) установлено, что при применении комбинации амлодипин + периндоприл достоверно улучшилась эластичность крупных артерий и снизился риск развития СД [9].

Комбинации с использованием периндоприла представляются наиболее эффективными при ведении пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждают результаты исследований ADVANCE (Action in diabetes and vascular disease: preterax and DIAMICRON MR controlled evaluation) и HYVET (Hypertension in a very elderly trial), в которые были включены соответственно пациенты с СД тип 2 и с АГ старше 80 лет [10].

Учитывая фармакодинамические свойства иАПФ, логично предположить, что препараты данной группы можно использовать не только при АГ, дисфункции левого желудочка, ИМ и сердечной недостаточности, но и при стабильной стенокардии. Подтверждение этих предположений было получено в исследовании EUROPA (the European trial on reduction of cardiac events with stable coronary artery disease study), целью которого было изучение влияния иАПФ периндоприла на частоту сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных со стабильной стенокардией без признаков сердечной недостаточности [1, 7, 11]. Исследование проходило в 24 европейских странах, в него включали пациентов обоего пола старше 18 лет без клинических признаков сердечной недостаточности с подтвержденным диагнозом ИБС стабильного течения. Диагноз ИБС устанавливали при наличии в анамнезе ИМ или хирургической реваскуляризации коронарных артерий, выполненной не менее чем за 6 мес. до скрининга, или стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, согласно результатам коронарографии, или положительных результатов теста с физической нагрузкой у мужчин.

В исследовании были включены 12 218 пациентов. Все больные в течение 2 нед. получали периндоприл в дозе 4 мг/сут., затем в течение следующих 2 нед. дозу увеличивали до 8 мг/сут. У пациентов старше 70 лет стартовая доза была 2 мг/сут. и далее в течение 1 мес. ее титровали до 8 мг/сут.

В дальнейшем все пациенты были рандомизированы на две группы: больные первой группы (n = 6110) получали периндоприл в дозе 8 мг/сут., пациенты второй группы (n = 6108) — плацебо. Минимальная длительность наблюдения составила 3 года, средняя — 4,2 года, среднее время приема препарата — 3,7 года. Периндоприл назначали дополнительно к другим лекарственным препаратам: 92 % пациентов принимали антитромбоцитарные препараты, 63 % — β -адреноблокаторы, 56 % — липидснижающие средства, 44 % — нитраты, 32 % — антагонисты кальция.

Первичная конечная точка представляла собой комбинацию сердечно-сосудистой смертности, развития нефатального ИМ и остановки сердца с успешными реанимационными мероприятиями. Вторичными конечными точками являлись: общая смертность, развитие несмертельного ИМ, нестабильной стенокардии, остановки сердца с успешными реанимационными мероприятиями; сумма сердечно-сосудистой смертности и несмертельного ИМ; отдельные компоненты этой суммы; необходимость в проведении реваскуляризационных процедур; развитие инсульта; госпитализация в связи с сердечной недостаточностью. В группе пациентов, получавших периндоприл, зафиксировано 488 (8 %) случаев сердечно-сосудистой смерти, развития несмертельного инфаркта миокарда или остановки сердца с успешной реанимацией, в группе больных, получавших плацебо, — 603 (10 %) случая.

На фоне терапии периндоприлом отмечено достоверное уменьшение относительного риска на 20 %. Препарат

был эффективен при лечении больных любого возраста независимо от наличия АГ, СД и ИМ в анамнезе.

Следует обратить внимание на схожую эффективность периндоприла у пациентов с АГ и у лиц с нормальным артериальным давлением. Более того, уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости нельзя объяснить простым снижением артериального давления (на 5/2 мм рт. ст.). Такой же феномен отмечался в исследовании HOPE, в котором пациенты высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний получали рамиприл, то есть можно говорить о дополнительных свойствах иАПФ за пределами их антигипертензивного действия.

В ходе исследования была также продемонстрирована хорошая переносимость периндоприла в дозе 8 мг/сут. Частота возникновения специфических побочных реакций, таких как кашель, гипотензия, повышение уровня креатинина, была невысокой и сопоставимой с таковой при применении плацебо.

Таким образом, исследование EUROPA открыло новые горизонты для применения иАПФ. Получены четкие доказательства необходимости использования иАПФ периндоприла при лечении пациентов с ИБС независимо от наличия факторов риска и показателей сократительной функции левого желудочка. Если вспомнить сердечно-сосудистый континуум, то теперь мы можем с уверенностью говорить о том, что иАПФ действуют на все его звенья, начиная с факторов риска (АГ, СД) и заканчивая сердечно-сосудистой смертью.

В рамках проекта EUROPA было выполнено несколько дополнительных субисследований. В PERTINENT (PERindopril — Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) было выявлено положительное влияние периндоприла на маркеры атеросклероза (фибриноген, С-реактивный белок, D-димер, фактор Виллебранда, хромогранин и эндотелиальную NO-синтазу). Терапия периндоприлом способствовала восстановлению нарушенного баланса АТ II/брадикинин (снижение уровня АТ II и повышение уровня брадикинина) и снижению уровня фактора некроза опухоли-альфа. На фоне приема периндоприла наблюдалось достоверное повышение уровня брадикинина, которое положительно коррелировало с увеличением активности eNOS и снижением скорости эндотелиального апоптоза. В субисследовании PERFECT (PERindopril Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) было установлено благоприятное влияние периндоприла на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, согласно результатам ультразвукового исследования.

PERSPECTIVE (PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and IntraVascular ultrasound Evaluation) продемонстрировало положительную динамику атеросклеротического процесса в коронарных артериях при терапии периндоприлом, по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования.

Необходимо отметить, что периндоприл отличается наиболее выраженным эндотелий-протективным дей-

ствием и способностью уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими иАПФ.

Целью исследования PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) была сравнительная оценка влияния периндоприла и плацебо на заболеваемость и смертность больных пожилого возраста с диастолической дисфункцией. В него были включены 852 пациента, средний возраст которых составил 75 лет. Терапия периндоприлом (4 мг/сут., средняя продолжительность 26 мес.) привела к снижению общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций в связи с ХСН, необходимости в назначении диуретиков, уменьшению длительности госпитализаций, снижению функционального класса и улучшению показателей теста с 6-минутной ходьбой [7].

В исследовании PERSUADE (PERindopril SUBstudy in coronary Artery Disease and diabEtes), посвященном изучению особенностей поражения артерий при сочетании ИБС и СД (субисследование EUROPA), у 1502 пациентов (около 15 % пациентов от числа включенных в исследование) с сочетанием ИБС и СД выявлено снижение риска достижения первичной комбинированной точки при терапии периндоприлом на 19 % (в основном исследовании аналогичный показатель снизился на 20 %) [12].

Наличие в арсенале врача доступных и эффективных лекарственных средств снимает барьеры на пути оказания эффективной практической помощи пациентам с ИБС. Хорошей новостью для специалистов является выход на российский рынок качественного дженерического препарата периндоприла, производства компании КРКА (торговое название Перинева), который позволяет снизить стоимость лечения конкретного пациента.

На основе периндоприла производства компании КРКА проведено исследование ATRACTIV, сходное по дизайну с исследованием ASCOT. Исследование проводилось в 11 клинических центрах Чехии с участием 4427 пациентов. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. Целью исследования явилась оценка эффективности многостороннего подхода к снижению сердечно-сосудистого риска. Среднее число баллов по шкале SCORE по различным факторам риска составило 9,44 %.

Всем пациентам при нарушении липидного обмена назначался аторвастатин (Аторис, КРКА). В качестве антигипертензивной терапии использовали иАПФ (периндоприл — Перинева, КРКА, или рамиприл — Амприлан, КРКА). При возникновении непереносимости, иАПФ заменяли на лозартан производства компании КРКА (Лориста). При недостижении целевого уровня АД на монотерапии добавляли амлодипин (Тенокс, КРКА). Подбор дозы осуществлялся по усмотрению лечащего врача. Количество пациентов, достигших целевого уровня АД, к концу исследования составило 72 %. Результаты ATRACTIV показали отличную общую переносимость назначенной терапии, сопровождающейся минимальным числом нежелательных явлений.

Исследование ATRACTIV продемонстрировало, что назначение препаратов компании КРКА позволяет

достигнуть значимого снижения сердечно-сосудистого риска, а периндоприл компании КРКА (Перинева), обладающий доказанным гипотензивным, антиангинальным и органопротективным эффектами, может быть рекомендован в качестве препарата выбора для пациентов с ИБС.

На основании полученных результатов можно с уверенностью сказать, что благоприятное воздействие периндоприла на течение сердечно-сосудистых заболеваний связано с его васкулопротективным и в конечном итоге антиатеросклеротическим действием.

Литература

1. Карпов Ю.А. Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопротекцию // *Consilium medicum*. — 2009. — № 1. — С. 51–55.
2. Мареев В.Ю. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии // *Рус. мед. журн.* — 2000. — Т. 8, № 15. — С. 602–609.
3. Мареев В.Ю. Новый век — эра применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии // *Сердечная недостаточность*. — 2001. — № 4. — С. 149–151.
4. Недогада С.В. Престариум А в лечении артериальной гипертензии и пациентов высокого риска: почему ему отдается предпочтение? // *Consilium medicum*. — 2010. — № 1. — С. 45–49.
5. Терещенко Н. EUROPA открывает новые горизонты применения ингибиторов АПФ // *Consilium medicum*. — 2003. — № 11. — С. 664–668.
6. Ferrari R., Paganini G., Notarstefano P. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2005. — Vol. 3, № 1. — P. 15–29.
7. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 19. — P. 2338–2345.
8. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9489. — P. 895–906.
9. Hughes A.D., Thurston H., O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 9. — P. 1213–1225.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370, № 9590. — P. 829–840.
11. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362, № 9386. — P. 782–788.
12. Daly C.A., Fox K.M., Remme W.J. et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 14. — P. 1369–1378.
13. Vrablik M., Freiburger T., Lanska V., Ceska R. Projekt Atraktiv: zlepšení kardiovaskulární prevence v podmínkách primární péče v České republice // *Vnitř. Lek.* — 2008. — Vol. 4, № 12. — P. 1131.

Статья опубликована с разрешения редакции журнала «Российские медицинские вести» согласно тексту статьи «Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца» (автор О.М. Драпкина), 2010. Т. 15, № 3.