

Ингибиторы АПФ – от тепротиды к фозиноприлу

А.Л. Вёрткин, О.Б. Талибов

МГМСУ, Москва

История изучения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы началась в 1898 г. с исследования, проведённого R. Tigerstedt и P. Bergman, в ходе которого были получены данные о гипертензионном эффекте экстракта почек. Авторы работы назвали прессорный агент ренином.

В 1934 г. Harry Goldblatt вызвал в эксперименте на собаках артериальную гипертензию путём пережатия почечной артерии, чем, собственно, и положил начало серии открытий, связанных с механизмами регуляции артериального давления.

В 1935 г. одновременно две исследовательские группы – под руководством Eduardo Mendez в Буэнос-Айресе (Mecical School of Buenos Aires University) и под руководством Irving Page в Индианаполисе (Eli-Lilly Laboratories) – независимо друг от друга, используя ту же технику пережатия ренальной артерии, выделили прессорный агент, обладающий сходным с ренином эффектом, но отличный от него по химической структуре. Далее новое вещество было выделено уже не из экстракта почки, но из почечной артерии. Окончательный вывод был следующим: ренин, влияя на некий протеин, циркулирующий с кровью, оказывает на последний энзиматическое действие, активируя его и превращая в агент, обладающий мощным, хотя и коротким гипертензионным влиянием [1].

Американские исследователи назвали его «гипертензином», а аргентинские – «ангиотонином». Позже, в 1958 г., в мирной (согласно воспоминаниям I. Page) дискуссии за бокалом martini авторы пришли к соглашению о том, что и «ангиотонин» и «гипертензин» являются суть одним и тем же веществом. Дабы не оспаривать друг у друга приоритета открытия, учёные договорились о «хищном» названии открытой ими субстанции – «ангиотензин» [2].

Тогда же, в 1958 г., M. Gross описал увеличение выработки альдостерона под воздействием ангиотензина II. Таким образом, были заложены представления о наличии ещё одной системы, регулирующей артериальное давление: РАС – альдостерон, или, как её сейчас чаще объединительно называют, РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система).

Если вычленив из механизма воздействия РААС один только ангиотензин II (эффекты приведены в табл. 1), то может сложиться впечатление, что мы имеем дело с неким средоточием inferнального зла, победа над которым решит не только проблему артериальной гипертензии, но и поможет избавить человека от многих других напастей, связанных с поражением сердца и сосудов.

Естественной реакцией фармацевтической индустрии на открытие нового механизма регуляции артериального давления была попытка на этот механизм воздействовать.

Сейчас, много лет спустя, уже начало складываться мнение о том, что сперва-то как раз были синтезированы ингибиторы АПФ, а блокаторы ангиотензиновых рецепторов появились много по-

зже. На самом деле всё было иначе. Поиск средства «против ангиотензина II» шёл вполне естественным путем: наличие рецептора обуславливала возможность его блокады и соответственно поиск блокирующей молекулы. В 1971 г. D. Pals с соавт., впервые применили в клинической практике видоизменённую молекулу ангиотензина II (1-sar-8-ала-ангиотензин II), являющуюся конкурентным ингибитором АТ II. Новое лекарство не получило самостоятельного значения в качестве лекарства для гипертоников: оно было неудобно для приёма (вводилось только парентерально), имело короткий период полужизни и, что самое печальное, не желало демонстрировать стойкости гипотензивного эффекта, порою даже нахально повышая артериальное давление ещё больше. Последний парадокс был связан с тем, что саралазин, будучи химически близок к АТ II, обладал частичным агонистическим влиянием на рецепторы и возбуждал их в случае так называемой низкорениновой гипертензии. Но если лечить саралазином так толком и не получилось, то с помощью этого препарата удалось существенно продвинуться в области понимания функционирования РААС и особенностей баростата вообще.

Между тем ещё в 1960 г. бразильцем Sergio Ferreira в яде одной из змей было обнаружено вещество, приводящее укушенных гадюкой к развитию длительной и порой фатальной артериальной гипотензии. Естественной реакцией учёного было желание найти ещё один природный источник лекарства для гипертоников (в то время уже много лет триумфаторами были препараты, экстрагированные из *Rauwolfia serpentina*). Впрочем, исходно S. Ferreira полагал, что яд содержит некий самостоятельный агент, вызывающий «паралич сосудов». Затем, в 1965 г., им было опубликовано сообщение о том, что яд Bothro'a стабилизирует брадикинин, и искомое вещество получило название «брадикининпотенцирующий фактор».

«Когда мы обнаружили в яде бразильской змеи Bothrops Jararaca пептид, потенцирующий брадикинин, мы и не подозревали, что фермент, ответственный за инактивацию брадикинина в организме, – это тот же самый фермент, что превращает ангиотензин I в активную, обладающую гипертензивным эффектом молекулу ангиотензина II», – писал Ferreira позже [3]. Вместе с L. Green бразиль-

Таблица 1. Тканевые эффекты ангиотензина II

Показатели	Эффекты
Сосуды	Вазоконстрикция, высвобождение норадреналина, эндотелина-1
Сердце	Инотропный и хронотропный; коронарная вазоконстрикция
Надпочечники	Выброс альдостерона и адреналина
Мозг	Стимуляция центра жажды, симпатическая активация
Почки	Вазоконстрикция, реабсорбция натрия, экскреция калия, уменьшение выделения ренина, пролиферация мезангия
Тромбоциты	Усиление адгезии и агрегации
Эндотелий	Ингибирование NO-синтазы, экспрессия LOX-1
Симпатическая импульсация	Усиление норадренергической нейротрансмиссии, выброс катехоламинов
Фибринолиз	Усиление экспрессии ИАП-1 и ИАП-2
Воспаление	Активация и миграция макрофагов, экспрессия молекул адгезии, хемотаксических протеинов (MCP-1) и цитокинов (IL-6)
Трофика	Гипертрофия кардиомиоцитов, клеток гладкой мускулатуры сосудов; стимуляция протоонкогенов; увеличение продукции факторов роста и синтеза протеинов экстрацеллюлярного матрикса
Атеросклероз	Стимуляция активности оксидаз и перекисного окисления жирных кислот

ский учёный на протяжении почти что десяти лет искал то, что принесло ему в дальнейшем горькое разочарование. В 1970 г. из яда проклятой змеи был наконец-то выделен пентапептид (BPP5a), который, увы, славы уже не принёс. Попытки лечить гипертонию как антителами к ренину, так и прокининами одна за другой терпели фиаско; складывалось впечатление, что роль РААС невелика, непостоянна и, что самое главное, в изготовление средства для её подавления не стоит вкладывать деньги. В дальнейшем имя Sergio Ferreiro чаще встречалось рядом с именем нобелевского лауреата Vane, но в 2005 г. комитет TWAS оценил заслуги Ferreiro вручением тому премии Триеста – премии, присуждаемой выдающимся учёным из развивающихся стран (все-таки основная часть биографии Ferreiro связана с его работой в Университете Сан-Пауло).

В это время (в 1968 г.) Y.S. Bakhle, который гораздо больше был известен как «просто Мик», обнаружил, что злополучный яд ингибирует превращение АТ I в АТ II в лёгких собак. Эта находка стимулировала поиск вещества другого рода: не «усилителя брадикинина», а ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. В 1971 и 1973 гг. David Cushman и Miguel Ondetti (последний, кстати, тоже был аргентинцем) опубликовали две статьи, в которых описали химическое строение (Cushman et al.) и биохимические свойства (Ondetti et al.) нонапептида – тепротиды, с которого, собственно, и началась история ингибиторов АПФ. Изрядную роль в изучении свойств тепротиды сыграл Bernie Rubin – человек, разработавший методологию экспериментов по выявлению физиологических свойств нового вещества.

Однако отсутствие возможности быстрой коммерческой «раскрутки» тепротиды привело к тому, что дальнейшие работы в этой области были признаны руководством Squibb нецелесообразными. Ondetti был отправлен заниматься антибиотиками, а Cushman – простагландинами. К счастью, здравый смысл довольно быстро возобладал. С марта 1974 г. было принято решение о возобновлении работ по поиску вещества, ингибирующего АПФ, которое можно было бы использовать перорально. Последующий путь от сукцинил-L-пролина (демонстрировавшего устойчивый, но слабый эффект) до собственно первой демонстрации пе-

рорального гипотензивного эффекта каптоприла, состоявшейся 31 марта 1975 г., был пройден практически за год [4]. Интересно, что за этот год работники существенно упростили молекулу действующего вещества, в 9 раз «сократив» исходный тепротид, т. е., по сути, извратив вещество так, что змея-родоначальник к нему теперь уже и отношения-то никакого, получается, не имеет.

Результаты первого клинического испытания каптоприла были опубликованы в 1979 г. Девять пациентов с резистентной к любому лечению артериальной гипертензией (при этом диастолическое артериальное давление ни у кого не снижалось даже до 120 мм рт. ст.) были подвергнуты терапии каптоприлом. У всех пациентов было отмечено снижение давления, у всех снизилась активность альдостерона и повысилась активность ренина плазмы [5]. Через год появилась еще одна публикация, подтверждающая потенциал нового лекарства. Собственно сейчас она имеет, скорее, историческую ценность – у 7 пациентов эффект каптоприла попытались непосредственно сравнить с эффектом саралазина. Вряд ли кто тогда подозревал, что пройдет двадцать лет, и десятки тысяч пациентов в десятках исследований будут получать терапию антагонистами ангиотензиновых рецепторов уже нового поколения (о саралазине тогда никто и не вспомнит), и эти «новые» антагонисты будут сравниваться с тем же каптоприлом (причём большинство попыток «победить» каптоприл так и останется безуспешным).

А в упомянутой работе 7 пациентам с нормальным ренином плазмы, не отреагировавшим снижением АД на внутривенное введение саралазина, было дано от 25 до 100 мг каптоприла. Через два часа среднее артериальное давление снизилось со 169/109 до 144/89 (гипотензивной реакции не было отмечено только у одного из испытуемых), а активность ренина плазмы возросла с 5,7 до 23,3 нг/мл/ч [6].

Наряду с успехами, появились и данные о побочных эффектах препарата, в частности появлении сыпи, зуда, протеинурии, нейтропении... Некоторые из них, такие как, к примеру, сухой кашель, так и не удалось устранить, и у некоторых пациентов они будут сопровождать лечение иАПФ в качестве зла, с которым можно (а иногда и нельзя) сми-

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ. Относится к пролекарствам. В организме из фозиноприла образуется активный метаболит – фозиноприлат, который препятствует превращению ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, это приводит к вазодилатации и снижению секреции альдостерона. Оказывает гипотензивное, вазодилатирующее, диуретическое и калийсберегающее действие. Снижает общее периферическое сопротивление и системное артериальное давление. Препарат подавляет синтез альдостерона, ингибирует тканевые АПФ. Гипотензивный эффект обусловлен также подавлением метаболизма брадикинина, который обладает выраженным сосудорасширяющим эффектом. Снижение артериального давления (АД) не сопровождается изменением объёма циркулирующей крови, мозгового и почечного кровотока, кровоснабжения внутренних органов, скелетных мышц, кожи, рефлекторной активности миокарда. Гипотензивный эффект препарата сохраняется при длительном лечении, толерантность к нему не развивается. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Фозиноприлат выводится с желчью и мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

ФОЗИКАРД (Actavis Group hf., Исландия)

Фозиноприл

Таблетки 5 мг; 10 мг; 20 мг в упаковке по 28 шт.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. Дозировка должна подбираться индивидуально. При лечении артериальной гипертензии необходимо, по возможности, прекратить приём гипотензивных средств за несколько дней до начала приёма Фозикарда. Начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. Дальнейшая доза препарата подбирается в соответствии с показателями АД. Поддерживающая доза составляет 10-40 мг 1 раз в сутки. При отсутствии положительного эффекта от монотерапии Фозикардом возможно дополнительное назначение диуретиков. Если лечение Фозикардом начинают на фоне проводимой терапии диуретиком, то его начальная доза должна составлять не более 10 мг при тщательном врачебном контроле. При лечении хронической сердечной недостаточности начальная доза Фозикарда составляет 10 мг 1 раз в сутки. Далее дозу препарата подбирают в соответствии с динамикой терапевтической эффективности, повышая на 10 мг с недельным интервалом. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки. Возможно дополнительное назначение диуретика.

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 2. Ингибиторы АПФ			
Препарат	Элиминация почками, %	Активный метаболит	Кратность приёма, сут
Сульфгидрилсодержащие			
Каптоприл	95	Нет	3
Беназеприл	85	Беназеприлат	2
Алтиоприл	75	Нет	2
Зофеноприл	60 ¹	Зофеноприлат	2
Карбоксилсодержащие			
Цилазаприл	80	Нет	1
Церонаприл	90	Нет	1
Лизиноприл	70	Лизиноприлат	1
Либензаприл	70	Нет	1–2
Алацеприл	75	Нет	1
Рамиприл	85	Рамиприлат	1
Мозексиприл	70	Мозексиприлат	1
Эналаприл	88	Эналаприлат	2
Периндоприл	75	Периндоприлат	1
Квинаприл	75	Квинаприлат	1–2
Спираприл	50 ¹	Нет/спираприлат	1
Трандолаприл	15 ¹	Нет/трандолаприлат	1
Фосфинилсодержащие			
Фозиноприл	50 ¹	Фозиноприлат	1–2
Примечание. ¹ Препараты с высоким печёночным клиренсом.			

ряться. Эти побочные эффекты связаны с «брадикининстабилизирующим» действием, присущим иАПФ, тем самым эффектом, который в своё время увёл Ferreira в сторону. Но другие эффекты оказались похожи на ... побочные эффекты пеницил-ламина, что привело к идее найти в двух молекулах одного виновника напастей, которым оказалась сульфгидрильная группа. И уже в 1980 г. в лаборатории Merck Sharp&Dohme были синтезированы два других трипептида, аналогичных каптоприлу по действию, но не содержащие группу –SH эналаприл и лизиноприл. В том же году в British Medical Journal было опубликовано сообщение о гипотензивном влиянии нового препарата (эналаприл) у 9 нормотензивных добровольцев, получавших стандартную солевую нагрузку. При этом новый препарат действовал дольше, чем каптоприл, а максимальный гипотензивный эффект у него развивался только к шестому часу [7].

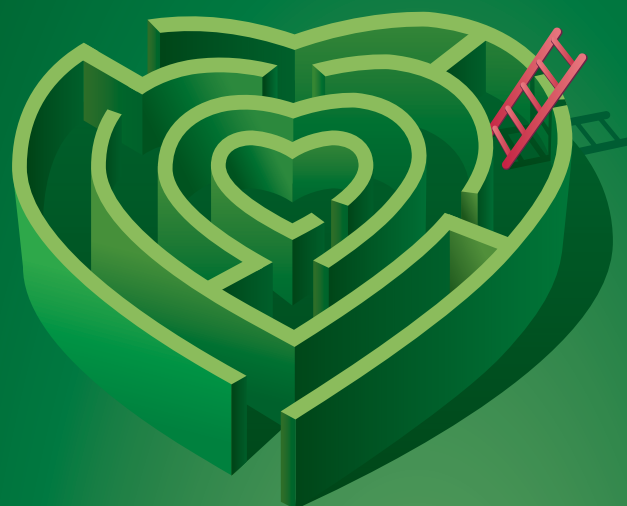
Ответом лаборатории Squibb было появление на рынке препарата с абсолютно новыми свойствами – фозиноприла, разработка которого началась с наблюдения гипотензивного эффекта фосфорамидона – деривата культуры *Streptomyces tanashiensis*. Сам по себе фосфорамидон оказался нестабильной субстанцией, однако идея синтеза иАПФ с фосфонильной группой в структуре привела к появлению фозиноприлата, который образуется из пролекарства – фозиноприла в клетках печени и эпителия желудочно-кишечного тракта. В числе одной из главных особенностей фозиноприла оказались не только метаболические отличия (длительность действия и выведение как с мочой, так и с калом), но и до сих пор не получившее удовлетворительного объяснения его свойство вызывать сухой кашель в меньшем проценте случаев, нежели другие иАПФ.

Количество зарегистрированных сейчас ингибиторов АПФ очень велико, возможно, уже более 30. При всём при этом разработки новых препаратов этой категории продолжают. На территории нашей страны зарегистрировано 13 различных ингибиторов АПФ, количество дженерических же их производных автор сосчитать не берётся.

Существует несколько попыток классифицировать их по каким-либо наиболее общим признакам, однако ни одна из имеющихся классификаций так и не стала общепринятой.

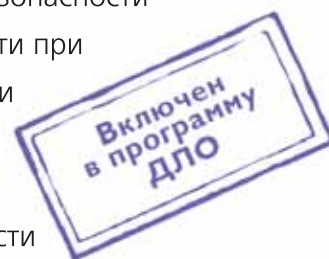
В приведённой схеме (табл. 2) препараты условно разделены по химическому строению, кроме

Всегда
есть выход!



Фозикард® (фозиноприл)

- Двойной компенсаторный путь выведения
- Высокая органопротекция
- Уникальный профиль безопасности
- Уменьшение риска смерти при артериальной гипертензии
- Замедление прогрессирования сердечной недостаточности



Москва, ул. Трубная, д. 17/4, стр. 2
Тел. (495) 232-4090,
факс (495) 232-4091
e-mail: marketing@actavis.ru
www.actavis.ru

actavis
creating value in pharmaceuticals

того, приведены особенности элиминации, кратности приёма и сведения о наличии или отсутствии активного метаболита (т. е. является ли препарат действующим веществом сам по себе, либо же он представляет собой пролекарство).

Принципиальным для выбора лекарственного препарата, за исключением, естественно, цены и меры знакомства с ним врача, является вопрос элиминации: так, при наличии серьёзного поражения почек более безопасным (эмпирическим – клинических доказательств такой рекомендации не существует) было бы применение лекарств, выводящихся с желчью (фозиноприл, трандолаприл, зофеноприл, спираприл). В свою очередь, наличие холестаза или любых других проблем с гепатобилиарной системой делает выбор таких средств нерациональным.

Изучение эффекта применения ингибиторов АПФ привело не только к доказательству их стойкого гипотензивного эффекта, но и ко многим другим находкам, объяснение которых одним только блоком превращения ангиотензина явно недостаточно. При этом разнообразие имеющихся в наличии иАПФ не влияет на их общие, класс-специфические эффекты.

Перечень эффектов, приводимый ниже, не содержит объяснения этих эффектов, так как ряд механизмов, лежащих в их основе, до сих пор точно не описан [8].

1. Гемодинамические:

- уменьшение периферического сосудистого сопротивления,
- отсутствие рефлекторной тахикардии,
- венозная вазодилатация,
- повышение эффективности диастолы.

2. Нейрогормональные:

- уменьшение плазменной концентрации адреналина, норадреналина и вазопрессина,
- увеличение концентрации брадикинина,
- увеличение продукции оксида азота.

3. Антипролиферативные:

- подавление гипертрофии миокарда,
- подавление гипертрофии стенок сосудов,
- подавление пролиферации экстрацеллюлярного матрикса,
- предотвращение апоптоза кардиомиоцитов при перегрузке.

4. Ренальные:

- уменьшение резистентности почечных сосудов,
- увеличение ренального кровотока,
- увеличение гломерулярной фильтрации и натрийуреза,
- предупреждение альбуминурии,
- уменьшение скорости прогрессирования почечной недостаточности.

5. Прочие:

- задержка развития атеросклеротических процессов,
- антиагрегантный эффект.

6. Неблагоприятные:

- кашель,
- гипотензия,
- гиперкалиемия,
- острая почечная недостаточность,
- холестаз,
- ангионевротический отёк,
- тератогенез,
- протеинурия,
- сыпь,
- нейтропения.

Нередко случается так, что даже самым удивительным образом теоретически обоснованные эффекты на практике приводят к незначительному ухудшению прогноза у пациента, а то и к его ухудшению.

В случае с ингибиторами АПФ такого, к счастью, не произошло. Впрочем, и крупных исследований исходно не проводилось (в начале 1980-х гг. идеи доказательной медицины ещё только завоёвывали своих приверженцев, а многотысячные мега-трайлы, подобные нынешним, воспринимались как дурные прогнозы писателей, создающих антиутопии).

Рассматривая же исследования, большинство из которых стартовало в конце 1980-х и 1990-х гг., следует иметь в виду: трудно, даже невозможно доказать преимущество одного из основных гипотензивных препаратов над другим. Это связано как и с их сходной эффективностью, так и с тем, что большая часть пациентов, включаемых в исследование, никогда не получали и не могли получать терапию одним единственным гипотензивным препаратом – иначе бы это противоречило общепринятым правилам лечения артериальной гипертензии.

Одним из первых (а может, и вовсе первым) хорошо спланированных исследований с участием иАПФ было исследование THOMS, начатое в США в 1987 г. и включившее 902 пациента (колоссальное по тем временам количество больных). Ни ацебутолол, ни амлодипин, ни доксазозин, ни первые участвующий в таком крупном исследовании иАПФ эналаприл не смогли продемонстрировать сколь-либо заметных преимуществ. Небольшой профит был отмечен от применения диуретика (хлорталидон), на фоне которого заметно меньше была масса левого желудочка. Но тогда, почти за десять лет до результатов исследования ALLHAT, на это скромное преимущество скромного препарата мало кто обратил внимание. Кстати, там же, в исследовании THOMS, было показано, что модификация образа жизни на первой ступени лечения артериальной гипертензии ничуть не хуже (если не лучше), чем безотлагательное начало терапии [9].

Сходные результаты были получены и в шведском исследовании STOP-2, в котором у 6614 пациентов в возрасте 70–84 лет сравнивались возможности «традиционного лечения» (атенолол, метопролол, пиндолол плюс гипотиазид или амилорид) и лечения «новыми» препаратами (эналаприл или лизиноприл плюс фелодипин или исрадипин). Значимых различий в частоте достижения конечных точек получено не было [10].

Те же выводы были сделаны из исследования HANE (отсутствие разницы в прогнозе у больных, получавших эналаприл и атенолол), в котором, правда, несколько хуже проявили себя нитрендипин и гидрохлортиазид (оба эти препарата по эффективности выглядели хуже атенолола) [11].

В целом же, однако, складывалось впечатление о равнозначности четырёх (или пяти, если считать α-адреноблокаторы) основных групп гипотензивных препаратов. Вопрос, с какого препарата надо начинать лечение гипертоника, не имел ответа: в самом деле, что это за ответ – «с любой». Следовало попытаться выделить подгруппы, в которых применение тех или иных препаратов более обосновано. И вскоре такие подгруппы нашлись. В исследовании CAPPP каптоприл опять, как и во всех предыдущих, продемонстрировал свою не худшую, чем β-блокатор и тиазидовый диуретик, эффективность. Но при анализе подгрупп оказалось, что и частота вновь зарегистрированного диабета, и частота достижения комбинированной конечной точки у пациентов с уже имевшимся диабетом на момент включения в исследование меньше в группе каптоприла [12].

Более жёсткими оказались выводы из исследования ABCD, в котором осуществлялось сравнение интенсивной гипотензивной терапии АГ у

диабетиков с обычным режимом терапии и сравнение эналаприла с нисолдипином. В группе пациентов, получавших нисолдипин, было отмечено значительно большее количество инфарктов миокарда. Необходимо, правда, учесть, что немалая часть пациентов в обеих группах дополнительно принимали метопролол и/или хлорталидон. Кроме того, в отсутствие плацебо-контроля осталось непонятным: то ли это эналаприл уменьшил смертность среди исследуемых пациентов, то ли нисолдипин, напротив, её повысил [13].

В огромной серии британских исследований сахарного диабета (UKPDS) 37-й и 38-й проекты посвящались вопросам контроля АД у диабетиков. Ни для каптоприла, ни для атенололола не было продемонстрировано явных преимуществ друг над другом [14].

Таким образом, даже в группе больных сахарным диабетом при прямом сравнении иАПФ оказались предпочтительнее только антагонисты кальция.

Однако исследование FACET, исследование фозиноприла у 380 диабетиков-гипертоников, продемонстрировало значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, принимавших иАПФ [15].

В дальнейшем результаты таких испытаний, как EUCLID (лизиноприл), REIN и MICROHOPE (оба – рамиприл) и AIPRI (беназеприл), подтвердили наличие выраженного ренопротективного эффекта иАПФ.

Данные исследований AIRE, SMILE, TRACE, GISSI-3, ISIS-4, SAVE, CONSENSUS II, в которых изучалась возможность применения иАПФ при инфаркте миокарда и левожелудочковой дисфункции и описание результатов которых выходит за пределы, очерченные названием настоящей статьи, показали, что ещё одним дополнительным аргументом к назначению иАПФ при гипертензии являются проявления сердечной недостаточности и просто перенесённый ранее инфаркт миокарда.

Крупным и в меру триумфальным для периндоприла, хотя и в меру бестолковым, оказалось исследование PROGRESS, в котором было показано, что добавление к лечению как гипертоников, так и не гипертоников иАПФ (а лучше в комбинации с индапамидом – статистическая значимость различий достигалась только таким путём) уменьшает риск инсульта. Станным, в общем-то, было бы ждать, в особенности после всего уже сказанного, что он должен увеличиться...

Идея добавлять ингибитор АПФ к терапии пациента без чётко диагностированной артериальной гипертензии проверялась ещё как минимум в трёх крупных исследованиях: и если рамиприл (HOPE) и периндоприл (EUROPA) своё взяли, то трандолаприл (PEACE) с лучшей стороны себя не проявил, хотя и здесь наблюдалось уменьшение частоты случаев развития сахарного диабета в группе трандолаприла.

Однако вполне естественный вопрос «какое лекарство лучше?» продолжал звучать, и ещё два крупных исследования попытались дать на него ответ. В ANBP-2 (австралийское исследование, 6083 пациента) сравнивались исходы у гипертоников, получавших всё что угодно (β -блокаторы, антагонисты кальция, α -блокаторы), но либо эналаприл, либо гидрохлортиазид. Степень снижения давления оказалась одинаковой, но через четыре года наблюдения кумулятивная частота смерти и сосудистых событий стала больше в группе диуретика (причём в основном за счет большего количества случаев инфаркта миокарда) [16].

Ну и наконец, абсолютно иными оказались результаты ALLHAT. На первый взгляд случилась не-

ожиданность: лизиноприл оказался слабее, чем хлорталидон. Объяснение этому было дано в прошлом году на очередной сессии АСС: систолическое АД значительно снижалось на фоне приёма хлорталидона у субъектов африканской расы, в то время как у белых различий между хлорталидоном и лизиноприлом выявлено не было. То же было выявлено и в отношении частоты развития СН и ИМ, а у африканцев на фоне приёма лизиноприла отмечалась более высокая летальность [17].

Сложившаяся доказательная база в настоящее время определяет перечень «обязательных» показаний к выбору иАПФ в качестве средства первого ряда для лечения артериальной гипертензии. К таковым относятся сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет, нефропатия, микроальбуминурия.

Многочисленные споры о взаимозаменяемости (о преимуществе уже, вроде бы, речи не идёт) иАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов первого типа до сих пор не привели к единому мнению. На настоящий момент позиция всё же такова: антагонисты АТ II рецепторов следует предпочесть в случае либо непереносимости иАПФ, либо при неэффективности последних (следует учитывать, что гипотензивный эффект антагонистов может превышать эффект иАПФ за счёт хотя бы даже избегания «химазного шунта» – ситуации, когда уровень АТ II поддерживается не за счёт пептидилдипептидазы, но за счёт альтернативного пути превращения).

Что касается комбинированной терапии, то иАПФ могут сочетаться со всеми препаратами основной группы, и если в исследовании VALIANT, где рассматривались больные с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда, комбинация валсартана с каптоприлом чаще приводила к существенной артериальной гипотензии, то в исследовании CALM (весьма, правда, немногочисленном) сочетание лизиноприла с кандесартаном не только было безопасным, но и продемонстрировало преимущество у гипертоников с диабетом над применением каждого препарата по отдельности [18].

Последний вопрос, на который так и не получено ответа: какой же все-таки из иАПФ предпочесть? Следует знать, что хорошо спланированных исследований, подтверждающих преимущество того или иного представителя группы, просто не проводилось (и, вероятно, никогда не состоится), а эффекты, согласно множеству данных, можно считать класс-специфическими.

Литература

1. Basso N., Terragno N.A. // Hypertension 2001 Dec 1;38(6):1246–9.
2. Page I. Hypertension research: A memoir // J. Hypert. 1990, V. 15.
3. Ferreira S.H. History of the development of inhibitors of angiotensin I conversion // Drugs 1985; 30:1–5.
4. Cushman D.W., Ondetti M.A. History of the design of Captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme // Hypertension 1991, V. 17, 4:589–592.
5. McCaa C.S., Langford H.G., Cushman W.C., McCaa R.E. Response of arterial blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone concentration to long-term administration of captopril in patients with severe, treatment-resistant malignant hypertension // Clinical Science, 1979.
6. Baker K.M., Johns D.W., Vaughan Jr. E.D., et al. Antihypertensive effects of angiotensin blockade: saralasin versus captopril // Clinical & Experimental Hypertension, 1980.
7. MacGregor G.A., Markandu N.D., Bayliss J., Roulston J.E., Squires M., Morton J.J. Non-sulphydryl-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor (MK421): evidence for role of renin system in normotensive subjects // BMJ, 1981.
8. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease // European Heart Journal, 2004, 25: 1454–1470.
9. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., Prineas R.J., Grimm R.H. Jr., Neaton J.D., Stamler J. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // Circu-

lation 1995 Feb 1 V 9:698–706.

10. Hansson L., Lindholm L., Ekborn T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension -2 study // Lancet 1999; 354:1751–6.

11. Philipp T., Anlauf M., Distler A., Holzgreve H., Michaelis J., Wellek S. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. HANE Trial Research Group // BMJ; 1997, V3 Issue 15: 154–9.

12. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A., Luomanmaki K., Dahlof B., de Faire U., Morlin C., Karlberg B.E., Wester P.O., Bjorck J.E. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // Lancet 1999; V 353, 9153: 611–6.

13. Estacio R.O., Schrier R.W. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial // American Journal of Cardiology 1998; V.82, 9B:9R14R.

14. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // BMJ 1999 Jan 2;318(7175):29.

15. Tatti P., Pahor M., Byington R.P., Di Mauro P., Guarisco R., Strollo G., Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // Diabetes Care 1998; 21, 4: 597–603.

16. Wing L.M., Reld C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // N Engl J Med 2003; 348(7):583–92.

17. <http://www.cardiosource.com/.2885483.htm>

18. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., Oren S., Viskoper R., Watts R.W., Cooper M.E. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // BMJ; 321, 7274: 1440–1444.

Современное лечение острого коронарного синдрома без подъёмов сегмента ST на ЭКГ

Н.А. Грацианский

Центр атеросклероза НИИ
Физико-химической медицины Росздрава,
Москва

Рекомендации ВНОК по лечению больных острым коронарным синдромом без подъёмов сегмента ST

Экспертами Всероссийского общества кардиологов в соответствующих рекомендациях предложен алгоритм лечения больных острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST на ЭКГ (ОКСБПST) [1]. Основное в лечении – применение антитромботических средств, что определяется ведущим патогенетическим механизмом обострения коронарной болезни сердца – внутрисосудистым тромбозом.

Согласно этому алгоритму у больного с клинической картиной, заставляющей подозревать острый коронарный синдром, при отсутствии смещений ST вверх от изоэлектрической линии должен быть начат или продолжен аспирин (в дозе 100–325 мг) и начато введение гепарина – подкожно низкомолекулярного (НМГ) или внутривенно нефракционированного (НФГ). В тексте рекомендаций содержатся указания на предпочтительность одного из НМГ – эноксапарина – по отношению к НФГ и другим НМГ. Она определяется в отношении НФГ сведениями о несколько большей эффективности из мета-анализа сравнительных испытаний эноксапарина и НФГ, а по отношению к другим НМГ – тем, что сведений об их превосходстве над НФГ нет. Применение эноксапарина, как и других НМГ, не требует лабораторного контроля, может быть довольно длительным.

После начала терапии производится оценка риска осложнений, базирующаяся на данных как одномоментного обследования, так и наблюдения в течение 8–12 часов. Основной характеристикой риска является уровень сердечных тропонинов в

крови. При его повышении диагностируется инфаркт миокарда без подъёмов сегмента ST и констатируется, что риск развития крупноочагового инфаркта миокарда и смерти достаточно высок для оправдания более активной терапии. Кроме того, признаками повышенного риска упомянутых неблагоприятных событий являются некоторые характеристики, выявляемые при первом осмотре больного (см. таблицу) и при дальнейшем наблюдении, такие как [1, 3]:

- повторные эпизоды ишемии миокарда – либо повторяющаяся боль, либо динамика сегмента ST, особенно депрессии или преходящие подъёмы сегмента ST;
- ранняя постинфарктная стенокардия;
- повышение содержания в крови сердечных тропонинов (I или T) или МВ КФК;
- развитие гемодинамической нестабильности – гипотензия, признаки застойной сердечной недостаточности за период наблюдения;
- серьёзные нарушения ритма – повторные эпизоды желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков;
- изменения на ЭКГ, которые не позволяют оценить (выявить) отклонения сегмента ST;
- диабет.

Как уже отмечено, обнаружение признаков высокого риска подразумевает активизацию терапии, в частности добавление второго антитромботического агента с механизмом действия, отличным от механизма действия аспирина. В качестве такого агента используется клопидогрель. Ударная доза препарата, обеспечивающая быстрое начало его действия, составляет 300 мг. Параллельно, естественно, проводится симптоматическая терапия, заключающаяся преимущественно в использовании β-блокаторов (без предпочтения какого-либо препарата) и нитратов, включая их парентеральное введение.

Возможно и дальнейшее усиление антитромботической терапии присоединением внутривенной инфузии третьего антитромботического агента –

Таблица. Оценка риска неблагоприятных событий – смерти, (ре)инфаркта миокарда, повторной тяжёлой ишемии, требующей инвазивного вмешательства, – у больных ОКСБП ST – I (Система TIMI). Основана на данных исследования TIMI 11B

Показатели	Риск, баллы
Возраст старше 65 лет	1
Более 3 коронарных ФР	1
Стеноз(ы) КА на выполненной ранее КАГ	1
Наличие смещений сегмента ST	1
Более 2 приступов стенокардии в предшествующие 24 часа	1
Применение аспирина в последние 7 дней	1
Повышение уровня(ей) «сердечных маркеров»	1
Максимальное число баллов	7