

## Новые возможности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике

Д.В. Небиеридзе\*, А.С. Сафарян

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины "Росмедтехнологии".  
Москва, Россия

### New potential of ACE inhibitors in clinical practice

D.V. Nebieridze\*, A.S. Safaryan

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Представлен обзор исследований, результаты которых позволяют по-новому взглянуть на возможности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Традиционные ниши применения ИАПФ: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия, в последние годы расширились, благодаря мощному вазопротективному эффекту ИАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения в целях замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, в обзоре дается дифференцированная оценка возможностей различных ИАПФ в отношении их протективного эффекта и улучшения прогноза пациентов с высоким риском.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, заболевания атеросклеротического генеза, улучшение прогноза, класс-эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

The paper reviews the results of the studies demonstrating new potential of ACE inhibitors. The traditional clinical niche for ACE inhibitor therapy (arterial hypertension, heart failure, diabetic nephropathy) has been extended recently. Substantial vasoprotective effect of these medications has an important role in decelerating progression of atherosclerotic cardiovascular pathology. In addition, a differential assessment of protective effects, together with prognosis improvement among high-risk patients, is presented for various ACE inhibitors.

**Key words:** ACE inhibitors, atherosclerotic pathology, prognosis improvement, class-effect of ACE inhibitors.

В последние годы в клинической практике все чаще используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Это естественно, поскольку ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На протяжении последнего десятилетия проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность ИАПФ при различных ССЗ. Результаты этих исследований нашли отражение в отечественных рекомендациях, согласно которым ИАПФ целесообразно применять у больных артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью (СН), острым инфарктом миокарда (ОИМ), перенесенным ИМ и диабетической нефропатией [1,2].

ИАПФ являются одним из наиболее изученных классов антигипертензивных препаратов (АГП), эффективность которых вслед за диуретиками (Д) и

$\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ) была доказана в крупномасштабных, рандомизированных исследованиях с изучением конечных точек. Первым исследованием такого рода было исследование CAPPP (The Captopril prevention project), в котором в течение 6 лет сравнивалась эффективность ИАПФ (каптоприл 50 мг/сут.) с ателололом и метопрололом (50-100 мг/сут.) или гидрохлортиазидом (Гхт) (25 мг/сут.) у 10985 пациентов с АГ. Не было установлено различий в частоте объединенной конечной точки: фатальные и нефатальные инсульты (МИ) и ИМ, а также смертность от других сердечно-сосудистых причин, между группами пациентов, получавших ИАПФ,  $\beta$ -АБ или Д. В данном исследовании был также продемонстрирован более благоприятный метаболический профиль каптоприла по сравнению с  $\beta$ -АБ и Д. Частота возникновения сахарного диабета (СД) к концу исследования в группе (гр.) каптоприла оказалась на 21 % ниже, чем в другой гр. [3].

© Коллектив авторов, 2010  
e-mail: dneberidze@gnicpm.ru

[Небиеридзе Д.В. (\*контактное лицо) — рук. отдела профилактики метаболических нарушений, Сафарян А.С. — с.н.с. отдела].

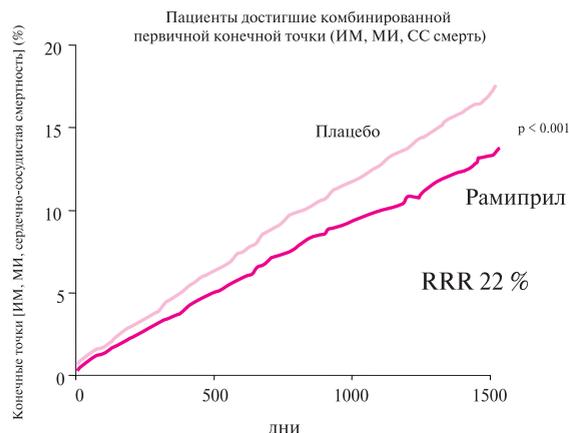
Относительно новой областью применения ИАПФ является профилактика осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Это объясняется тем, что ИАПФ являются одним из самых эффективных классов АГП в плане улучшения эндотелиальной функции (ЭФ). Описано, как минимум, 2 главных возможных механизма влияния ИАПФ на ЭФ. Известно, что ИАПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [4-5] — мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: оксида азота (NO), эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации и простаглицина (PGI<sub>2</sub>). Другим механизмом действия ИАПФ является блокада образования ангиотензина II (АТ II), который рассматривается как индуктор окислительного стресса (ОС), снижающего активность NO. АТ II обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами [6-7]. Двойной механизм действия ИАПФ — блокирование образования АТ II и предупреждение разрушения брадикинина, который стимулирует синтез эндотелиального NO, обуславливает антигипертензивное, антипролиферативное и ангиопротективное действия этих лекарственных средств.

Гипотеза о возможности предупреждения осложнений и смерти у больных высокого ССР ИАПФ проверялась в ряде крупных, многоцентровых исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPEA (EUROPEAN trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of events with Angiotensin-converting Enzyme inhibition). В этом списке особняком стоит исследование HOPE [8], в которой участвовали 9297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом различной локализации: коронарная болезнь сердца (КБС), поражение периферических артерий, МИ, или СД и, по крайней мере, еще одним ФР: АГ, курение, микроальбуминурия (МАУ) или дислипидемия (ДЛП). 80 % больных имели КБС, 55 % — стенокардию, 52 % — ИМ в анамнезе, 43 % — атеросклероз периферических артерий, у 25 % — нестабильная стенокардия (НС) в анамнезе, а у 26 % — аортокоронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе, у 18 % — чрескожная реваскуляризация коронарных артерий, у 11 % — МИ или транзиторная ишемическая атака (ТИА). Почти половина пациентов страдала АГ и ~40 % — СД 2 типа (СД-2). Больным назначали плацебо или ИАПФ рамиприл (с титрованием доз от 1,25 мг до 10 мг) и продолжали наблюдение в среднем 5 лет. Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или МИ, была зарегистрирована у 17,8 % больных гр. плацебо и 14,0 % больных гр. рамиприла — снижение риска на 22 % (p<0001) (рисунок 1). Терапия рамиприлом привела

к снижению частоты важнейших компонентов этой конечной точки — ИМ, МИ (рисунки 2, 3). Установлено снижение общей смертности с 12,2 % до 10,4 % в течение 5 лет, необходимости реваскуляризации, диабетических осложнений, развития СД, остановки сердца, прогрессирования стенокардии или сердечной недостаточности (СН). Представляет интерес тот факт, что снижение АД в гр. рамиприла было сравнительно небольшим (АД — 3/3 мм рт.ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата (рисунок 4). Таким образом, в этом исследовании была подтверждена протективная роль рамиприла в плане предупреждения развития осложнений у пациентов с высоким риском. Причем защитный эффект рамиприла никак не связан со снижением АД.

Дополнительным подтверждением эффективности длительной терапии ИАПФ во вторичной профилактике являются результаты исследования EUROPA [9]. В него были включены 13655 пациентов гр. невысокого риска, без СН, страдавших стабильной КБС. В течение, в среднем, 4,2 лет им проводили лечение периндоприлом или плацебо. У больных гр. периндоприла выявлено снижение частоты фатальных сердечно-сосудистых исходов: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, внезапная смерть (ВС) с 10 % до 8 %. Это означало, что для профилактики одного сердечно-сосудистого исхода необходимо проводить лечение в течение 4,2 лет у 50 больных. Польза ИАПФ была сопоставима во всех подгруппах больных.

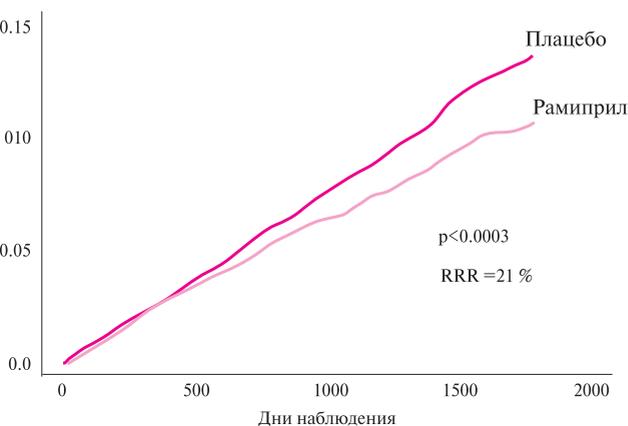
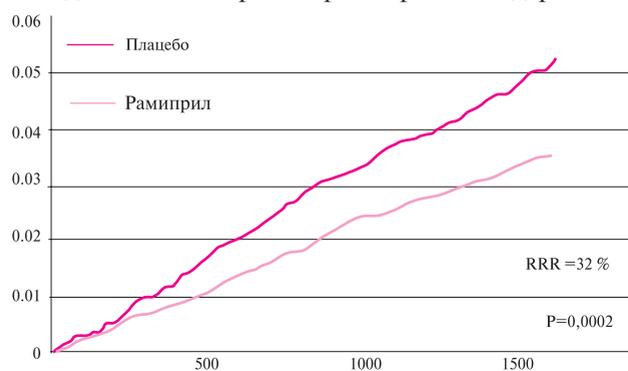
Результаты исследования HOPE и EUROPA позволяют говорить о новом клиническом направлении — эффективности ИАПФ в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, если строго опираться на принципы доказательной медицины, можно судить о протективном эффекте периндоприла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и универсальном протективном эффекте рамиприла у всех пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза: ИБС, МИ, периферический атеросклероз. Можно ли протективный эффект рамиприла и периндоприла в плане замедления прогрессирования атеросклероза переносить на весь класс ИАПФ. Не имея доказательной базы в отношении других препаратов, ответ должен быть отрицательным. Более того, в плацебо-контролируемом исследовании PEACE с участием 8290 пациентов со стабильной стенокардией без признаков СН добавление 4 мг трандолаприла на фоне основной терапии не привело к дополнительному снижению осложнений [10]. Аналогично в плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis), в котором участвовал 1991 пациент со стабильной ИБС без признаков СН, добавление 20



Примечание: RRR (relative risk reduction) – снижение относительного риска (ОР).

Рис. 1 НОРЕ: Результаты [8].

мг эналаприла к основной терапии не привело к более выраженному снижению осложнений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [11]. В связи с этим в Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии для этих пациентов в плане замедления прогрессирования заболевания и улучшения прогноза рекомендуется дифференцированно подходить к назначению ИАПФ и опираться на тех представителей, которые имеют доказательную базу [12]. Рамиприл имеет доказательную базу в плане антиатерогенного эффекта. В исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamine E), которое проводили в рамках НОРЕ, изучали влияние рамиприла и витамина Е на состояние сонных артерий, оцениваемое с помощью ультразвукового метода. Было показано, что длительная терапия рамиприлом задерживала



Дни наблюдения

Примечание: RRR (relative risk reduction).

Рис. 3 НОРЕ. Инсульты [8].

	Исходно	САД/ДАД (мм рт.ст.)		
		1 мес.	2 года	Посл. визит
Рамиприл	139/79	133/76	135/76	136/76
Плацебо	139/79	137/78	138/78	139/77

Примечание: АД в группе Рамиприла снизилось не значительно (3/2 мм рт.ст.). Протективный эффект рамиприла нельзя объяснить антигипертензивным действием; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Рис. 4 НОРЕ – уровень АД [8].

Примечание: RRR (relative risk reduction) – снижение относительного риска (ОР).

Рис. 2 НОРЕ. Инфаркт миокарда [8].

прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с атеросклерозом или СД без СН [13]. Во многом благодаря этому исследованию, в последних Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 появилась новая ниша применения ИАПФ – сопутствующий атеросклероз сонных артерий [14]. В другой программе MICRO-НОРЕ в рамках исследования НОРЕ у 3577 больных СД-2 рамиприл снижал риск микрососудистых осложнений СД, таких как хроническая почечная недостаточность (ХПН) на 24 % (p=0,027) и ретинопатия на 22 % (p=0,024) [15]. В двойном слепом, рандомизированном исследовании AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) был продемонстрирован выраженный нефропротективный эффект рамиприла. У 1094 пациентов с гипертензивной нефропатией – скорость клубочковой фильтрации (СКФ), в пределах 20-65 мл/мин, рамиприл в дозе 2,5-10 мг/сут. более эффективно, чем амлодипин и метопролол замедлял снижение СКФ, развитие ХПН и смерть пациентов [16]. Таким образом, исследования свидетельствуют о мощном вазопротективном эффекте рамиприла, имеющем важное клиническое значение. В клинической практике кроме традиционного применения рамиприла при АГ и СН необходимо предусмотреть пациентов практически с любыми проявлениями атеросклероза – коронарного, мозгового и магистральных сосудов. Для практических врачей очень важно знать, что результаты исследования НОРЕ нашли отражение в официальных показаниях для рамиприла. К примеру, на Российском фармацевтическом рынке появился эффективный генерик рамиприла – Амприлан (КРКА, Словения). Кроме традиционных показаний – АГ, СН, диабетическая нефропатия, препарат рекомендуется назначать практически при всех клинических проявлениях атеросклероза с целью снижения риска развития ИМ, МИ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов. К такой категории пациентов относятся больные с подтвержденной ИБС (с ИМ в анамнезе или без него),

пациенты, перенесшие чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, коронарное шунтирование, с МИ в анамнезе и пациенты с окклюзионными поражениями периферических артерий.

Таким образом, представленный выше обзор исследований позволяет по-новому взглянуть на возможности ИАПФ. Традиционные ниши применения ИАПФ (АГ, СН, диабетическая нефропатия) в последние годы расширились, благодаря мощному

вазопротективному эффекту ИАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, надо четко понимать, что указанный эффект не является класс-эффектом, а характерен только для рамиприла и периндоприла. По крайней мере, опираясь на данные доказательной медицины, о протективном эффекте в отношении прогрессирования ССЗ можно говорить только об этих двух препаратах.

## Литература

1. Третий пересмотр рекомендаций ВНОК и РМОАГ по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2008; 4 (3) ч.1: 105-20.
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недостат 2006; 8(2): 1-35.
3. CAPPP Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353: 611-6.
4. Bonner G, Preis S, Schunck U, et al. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15 (Suppl 6): 46-56.
5. Busse R, Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1991; 344: 126-9.
6. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charbonneau F. A comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. JACC 1998; 31 (2, Suppl A): 32-7. Abstract.
7. Whitebread S, Mele M, Kamber B, de Gasparo M. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. Biochem Biophys Res Commun 1989; 163: 284-91.
8. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
9. The EUROPA 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; 362: 782-8.
10. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-68.
11. Nissen SE, Tuscus EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-26.
12. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. В сборнике Национальных клинических рекомендаций под редакцией акад. Р.Г.Оганова. Москва 2009; 331-82.
13. Lonn EM, Yusuf S, Dzavic V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: treated with ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation 2001; 103: 919-25.
14. 2007 Guidelines for the management of Arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
15. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253-9.
16. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcome in hypertensive nephrosclerosis. JAMA 2001; 285: 2719-28.

Поступила 20/05-2010