

Опыт применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, периндоприла, у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией

А.А. Кириченко, М.А. Ярыгина, А.П. Королев*

Московский государственный медико-стоматологический университет; *Клиническая больница № 85 ФУ «Медбиоэкстрем». Москва, Россия

ACE inhibitor perindopril in patients with coronary heart disease and arterial hypertension

L.L. Kirichenko, M.A. Yarygina, A.P. Korolev *

Moscow State Medico-Stomatological University; * Clinical Hospital No. 85 "Medbioextrem". Moscow, Russia

Цель. Оценить влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), периндоприла, на показатели суточного мониторирования (СМ) артериального давления (СМ АД) и электрокардиограммы (СМ ЭКГ).

Материал и методы. Обследованы 50 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертонией (АГ). Пациенты были разделены на две группы: 1 группу составили больные ИБС в сочетании с АГ, 2 — пациенты, страдающие ИБС без АГ. После сбора анамнеза, изучения медицинской документации и объективного кардиологического осмотра, проводили СМ АД и СМ ЭКГ по стандартной методике через 1, 3, 6, 12 месяцев терапии периндоприлом в дозе 4 мг/сутки.

Результаты. Обнаружено, что длительное лечение периндоприлом уменьшает число приступов стенокардии у пациентов обеих групп, нормализует АД у больных АГ и не приводит к гипотонии у пациентов с ИБС без АГ.

Заключение. Время достоверного снижения количества и выраженности событий у пациентов обеих групп зависит от тяжести функционального класса стенокардии.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, суточное мониторирование АД и ЭКГ, периндоприл.

Aim. To assess the influence of ACE inhibitor perindopril on 24-hour blood pressure (BP) and ECG monitoring parameters.

Material and methods. Fifty patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH) were divided into two groups: CHD plus AH (Group I), and CHD without AH (Group II). After standard clinical examination, 24-hour ECG and BP monitoring were performed at months 1, 3, 6, and 12 of perindopril therapy (daily dose 4 mg).

Results. Long-term perindopril treatment decreased angina episode incidence in both groups and normalized BP levels in AH patients, without causing hypotension in AH-free CHD subjects.

Conclusion. For both groups, the rate of achieving significant reduction in coronary event incidence and severity depended on angina's functional class.

Key words: Coronary heart disease, arterial hypertension, 24-hour BP and ECG monitoring, perindopril.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в сочетании с артериальной гипертонией (АГ), занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности среди взрослого населения и потому представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. Особый интерес представляют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), снижающие заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин. Причем, если при АГ антигипертензивное действие и эффекты по предупреждению ремоделирования сердца и сосудов доказаны, то в лечении ИБС, и непосредственно стабильной стенокардии напряжения, остается еще много нерешенных вопросов. Детальный анализ многоцентровых клинических испытаний, кроме существенного снижения заболеваемости и смертности при длительном применении иАПФ у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), при недостаточности кровообращения, неожиданно указал на снижение уровня ишемических событий [1]. Некоторые исследователи отметили благоприятное влияние иАПФ на симптомы стенокардии при курсовом применении каптоприла [2,3], эналаприла [4], периндоприла [5], цилазаприла [6]. Другим авторам не удалось обнаружить антиангинальный эффект, рамиприла [8], беназеприла [9] и вышеуказанных препаратов [7] у больных ИБС с сопутствующей АГ при однократном и курсовом (8 недель) назначении препаратов. Поскольку иАПФ являются, в первую очередь, антигипертензивными препаратами, а также учитывая, что АГ служит основным фактором риска (ФР) ИБС и часто ей сопутствует, целесообразно было бы получить клинические доказательства антиишемического эффекта этих препаратов при сочетании ИБС и АГ.

По результатам недавно завершеного исследования PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) у больных АГ и без нее с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВБ) в анамнезе — мозговой инсульт (МИ) различной этиологии, транзиторная ишемическая атака (ТИА), было установлено, что в группе активного лечения при монотерапии периндоприлом или в комбинации с индапамидом по результатам 4-летнего наблюдения, по сравнению с больными, получавшими плацебо, отмечено на 28% меньше всех повторных случаев нарушения (геморрагические и ишемические) мозгового

кровообращения. Наибольшая эффективность была зарегистрирована в группе больных, лечившихся комбинацией периндоприла с индапамидом. Таким образом была доказана реальная польза от применения антигипертензивной терапии иАПФ, периндоприлом, в комбинации с индапамидом у больных АГ и без таковой с ЦВБ [10]. Несмотря на огромное значение для практического здравоохранения реализации полученных в исследовании PROGRESS результатов, изучение эффективности периндоприла продолжается [10].

Основной целью другого крупнейшего исследования EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) является оценка влияния периндоприла на клиническое течение и отдаленные исходы более чем у 10 тыс. больных стабильной ИБС без нарушения диастолической функции ЛЖ. В рамках одного из фрагментов исследования EUROPA — PERFECT, в котором изучалось влияние периндоприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии (ПА), исследовалась динамика функционального состояния эндотелия на фоне приема периндоприла или плацебо у 300 больных путем определения поток-зависимой дилатации (манжеточная проба) и нейрогормон-зависимой дилатации (холодовая проба) ПА методом ультразвукового исследования (УЗИ) высокого разрешения. В другом фрагменте исследования EUROPA — PERSPECTIVE, изучалось влияние периндоприла на структуру стенки коронарных артерий по данным коронароангиографии и внутрисосудистого УЗИ и на развитие атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Под наблюдением в этом проекте находились 400 больных ИБС, у которых дважды, до и через 3 года лечения, будет детально изучаться состояние коронарного русла самыми точными инвазивными методами. Завершение исследования EUROPA в 2003 г может окончательно ответить на очень важный вопрос о целесообразности назначения иАПФ больным с атеросклеротическим поражением коронарных артерий независимо от функционального состояния ЛЖ и наличия АГ [10]. Все выше перечисленные факты позволили авторам провести собственное исследование по изучению механизмов антиишемического и антиатеросклеротического действий иАПФ и их влияния на эндотелиальную функцию.

Цель исследования — оценить эффективность, переносимости препарата периндоприл (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция), его влияние на показатели суточного мониторингирования (СМ) артериального давления (СМ АД) и электрокардиограммы (СМ ЭКГ) у больных ИБС: стенокардией напряжения I и II функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, в сочетании с АГ I и II степени по классификации ВОЗ/МОАГ 1999, а также без АГ.

Материал и методы

Объем наблюдений составили 50 больных. Группа I, была представлена пациентами, страдающими гипертонической болезнью (ГБ) с I и II степенью повышения АД в сочетании со стабильной стенокардией напряжения II ФК — 38 человек (мужчин 20, женщин 18). Группу II составили больные, страдающие ИБС, стенокардией напряжения I-II ФК без АГ — 19 (мужчин 14, женщин 5). Набор пациентов для исследования проводился на базе поликлиники и терапевтического отделения КБ № 85 Федерального Управления «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ.

Клиническая характеристика больных и распространенность основных ФР ИБС представлены в таблице 1.

После сбора анамнеза, изучения медицинской документации и объективного кардиологического осмотра, выполняли СМ АД и СМ ЭКГ с применением бифункционального кардиомонитора CARDIO TENS (Meditech, Венгрия) по стандартной методике [10]. Лечение начинали после 2-недельного «отмывочного периода». Далее назначали периндоприл в дозе 4 мг/сутки с учетом характера суточного профиля АД. Критерием эффективности служила динамика диастолического АД (ДАД): полный эффект — снижение до ≤ 90 мм рт.ст.; частичный — снижение более чем на 10% от исходного, если ДАД оставалось > 90 мм рт.ст.; недостаточный — ДАД оставалось > 90 мм

рт.ст. и снизилось меньше чем на 10%. После 1, 3, 6 и 12 месяцев лечения обследование повторяли. Допускалось применение короткодействующих нитратов (нитроглицерин) у пациентов для купирования приступов стенокардии. В таких случаях пациентам рекомендовали фиксировать количество принимаемых нитратов.

Для статистической обработки результатов использовали метод вариационной статистики на IBM-совместимом персональном компьютере с применением пакета прикладных программ EXCEL 7,0 для Microsoft и программы для статистического анализа данных в среде Windows STATISTICA 5,0. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия средних величин признавалось достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

До лечения имело место повышение уровня АД в среднем до 160/90 мм рт.ст. у пациентов I группы. Через 3 месяца произошло достоверное снижение среднесуточных показателей систолического АД (САД) и ДАД, а также тех же показателей в ночное и дневное время. Одновременно достоверно снизился уровень временного гипертонического индекса (ВИ) за сутки, в ночное и в дневное время. При контрольном СМ АД через 3 месяца уровни САД и ДАД (днем, ночью), а также ВИ достоверно снизились и оставались на стабильном уровне после 6 и 12 месяцев лечения. Результаты анализа показателей СМ АД через 3, 6 и 12 месяцев лечения во всей группе пациентов представлены в таблице 2.

Уровень АД на фоне длительного приема периндоприла у больных группы II не изменился. Чрезмерного снижения АД отмечено не было (таблица 3).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов ($M \pm m$)		
Показатель	Пациенты с АГ и ИБС (I)	Пациенты с ИБС без АГ (II)
Общее количество	36	14
Средний возраст, лет	55,4 $\pm$ 1,2	56,9 $\pm$ 2,6
Пол, м/ж	20/18	14/5
	34/16	
Курение, n (%)	78,7%	69,2%
Отягощенный семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	68%	72%
Дислипидемия, n (%)	42 %	61%
Индекс массы тела (Кетле), кг/м ²	31,8 $\pm$ 2,2	32,1 $\pm$ 2,0
Избыточная масса тела, n (%)	67%	61,5%
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	75,5 $\pm$ 1,2	74,3 $\pm$ 1,3
Средний ФК стенокардии	2,1 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,9
Давность заболевания, лет	4,8 $\pm$ 0,92	2,1 $\pm$ 0,9
Среднее число факторов риска	4,3 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 1,1

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Динамика показателей СМ АД у пациентов с ИБС и АГ
в процессе лечения иАПФ, периндоприлом (I группа больных)

	до лечения	1 мес. лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	12 мес. лечения
ср.сут САД	151,9±2,5	142,11±2,5	138,13±3,47**	136,0±1,24**	127,8±2,9**
ср.сут ДАД	90,4±1,29	85,28±1,6	84,4±1,45**	85,76±1,36**	80,4±1,9*
ВИ ср.сут САД	82,52±2,6	79,6±1,2	53,81±6,94**	50,7±4,32**	21,8±5,8**
ВИ ср.сут ДАД	59,95±4,0	57,34±2,6	42,31±5,02*	40,24±1,28**	22,0±4,1*
САД дневное	156,33±2,04	154,92±5,1	143,0±3,45**	139,0±3,44**	130,6±0,9**
ДАД дневное	96,05±1,74	95,01±2,9	89,0±1,68*	84,02±2,1*	83,4±1,9*
ВИ дневное САД	81,29±3,23	80,02±4,0	50,19±6,9**	48,78±5,6*	25,8±5,8**
ВИ дневное ДАД	65,67±5,1	63,5±1,2	47,75±6,03*	43,72±3,4*	24,0±4,1*
САД ночное	139,9±2,9	130,2±1,7	128,75±3,97	126,9±2,1	128,6±2,9**
ДАД ночное	80,05±1,61	78,3±3,2	75,63±1,82	75,07±1,7*	80,4±1,9*
ВИ ночное САД	86,0±3,49	85,7±2,0	61,69±8,27*	58,09±6,5*	24,8±5,8**
ВИ ночное ДАД	48,67±5,57	46,2±5,1	31,13±6,63*	31,09±3,7*	24,0±4,1*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Вероятно, это происходит потому, что отсутствует повышенная концентрация иАПФ в плазме крови пациентов и, следовательно, нет соответствующих точек приложения для действия препарата. По данным СМ АД терапия в дозе 4 мг в сутки оказывала благоприятное влияние на типы суточных кривых АД. Уже через 3 и тем более через 6 и 12 месяцев процент *dippers* увеличился, а доля *over-dippers*, *non-dippers*, *night-peakers* уменьшилась (рисунок 1). При анализе суточных кривых до начала лечения можно отметить резкое повышение АД в ранние утренние часы (с 4.00 до 10.00), когда регистрируется наибольшее число случаев инфаркта миокарда (ИМ) и МИ [2,3,6,8]. На фоне терапии произошло достоверное снижение величины и скорости утреннего подъема АД.

Величина утреннего подъема САД при лечении периндоприлом снизилась на 14% ($p < 0,05$), ДАД – на 20,49%. Скорость утреннего подъема САД уменьшилась на 5,2%, ДАД – на 13%.

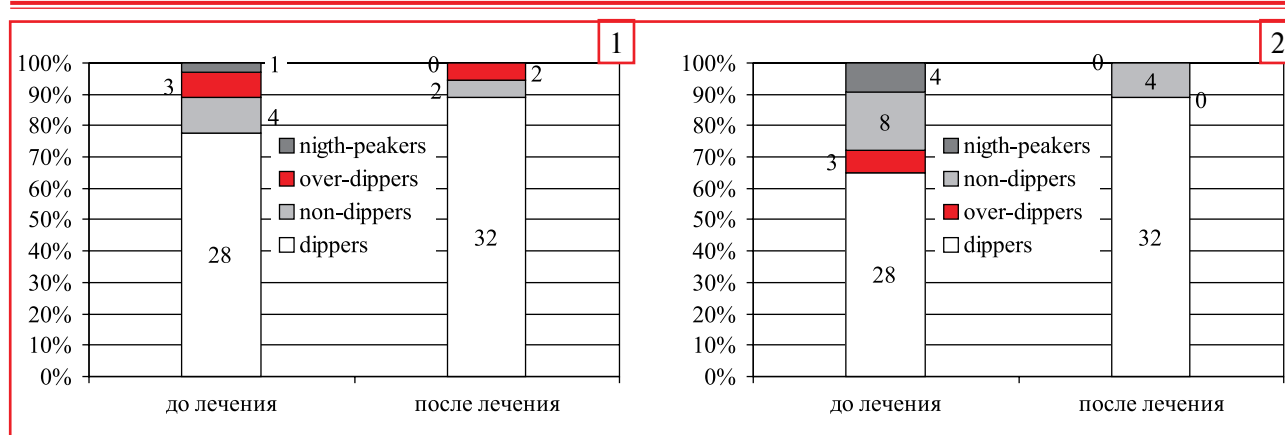
Перегрузка давлением (индексы времени и площади) достоверно уменьшились в дневное и ночное время. При постоянном приеме периндоприла в дозе 4 мг/сутки в течение 3 месяцев в процессе СМ ЭКГ отмечена тенденция к снижению количества эпизодов, длительности и площади ишемии. Значительное и достоверное уменьшение количества эпизодов болевой ишемии зафиксировано после 6 и 12-месячного приема препарата (таблица 4).

Вызывало интерес состояние сегмента ST у больных группы II (без АГ). Динамика ишемических событий у этих пациентов представлена на рисунке 2.

Таблица 3

Показатели СМ АД в группе II ($M \pm m$) при лечении периндоприлом

	до лечения	1 мес. лечения	3 мес. лечения	6 мес. лечения	12 мес. лечения
ср.сут САД	120,1±1,2	118,3±1,4	117,3±1,8	115,3±1,6	115,1±1,3
ср.сут ДАД	98,3±1,3	96,6±1,2	95,8±1,0	95,0±1,8	94,3±1,6
ВИ ср.сут САД	21,2±3,2	20,3±2,1	19,8±2,2	19,8±2,4	19,5±2,3
ВИ ср.сут ДАД	15,3±2,2	15,0±2,3	15,4±2,0	15,2±2,4	15,1±2,3
САД дневное	141±2,7	138,2±2,6	136,8±2,2	134,5±2,8	133,3±2,6
ДАД дневное	80,5±3,4	79,2±3,3	78,5±3,6	76,3±3,2	73,6±3,2
ВИ дневное САД	22,1±1,5	21,0±1,1	19,8±1,5	19,5±1,0	19,5±1,1
ВИ дневное ДАД	17,02±7,6	16,8±4,6	16,5±5,9	16,2±7,7	16,1±9,8
САД ночное	98,4±8,5	97,6±8,0	97,6±8,2	97,4±8,4	97,1±8,2
ДАД ночное	62,3±3,3	62,0±3,6	61,8±3,3	61,4±3,3	61,2±3,2
ВИ ночное САД	20,1±6,2	19,5±6,2	19,8±5,4	19,3±5,8	19,3±6,0
ВИ ночное ДАД	13,6±5,2	13,0±5,6	13,1±5,2	12,9±5,5	12,2±5,3



Примечание: 1 – для САД; 2 – для ДАД

Рис. 1 Динамика суточных профилей АД (%) у пациентов группы I, лечившихся периндоприлом.

Количество пациентов этой группы – 14 человек. Из них 4 страдают стенокардией напряжения I ФК и 10 – стенокардией напряжения II ФК. Анализируя данные таблицы 4 и рисунка 2, следует отметить, что достоверное снижение количества ишемических событий через 6 месяцев у пациентов со стенокардией напряжения II ФК происходит в группе с сочетанием двух патологий (ИБС и АГ). Вероятно, это связано с первоначальным снижением и нормализацией АД и уменьшением нагрузки на ЛЖ, но это не единственный механизм антиишемического действия периндоприла. Результаты, представленные на рисунке 2, свидетельствуют о достоверном снижении уровня (общая площадь, длительность, количество эпизодов ишемии) ишемических событий в группе пациентов со стенокардией напряжения без АГ. Достоверное уменьшение уровня ишемических событий через 6 месяцев происходит только у пациентов со стенокардией напряжения I ФК, в то время как у пациентов со стенокардией напряжения II ФК достоверное снижение этого показателя произошло только после 12 месяцев терапии периндоприлом. Вероятно, это вызвано наиболее выраженным повреждением эндотелия коронарных сосудов у пациентов с большим ФК стенокардии. Следовательно, сохраняющийся, как минимум в те-

чение года, антиишемический эффект периндоприла можно объяснить и улучшением функции эндотелия коронарных сосудов.

Пациентам предлагали вести дневник подсчета количества таблеток нитроглицерина, принимаемых при приступах стенокардии. Выяснилось, что количество принимаемых таблеток нитроглицерина достоверно уменьшилось в процессе лечения иАПФ у пациентов со стенокардией ФК II (рисунк 3).

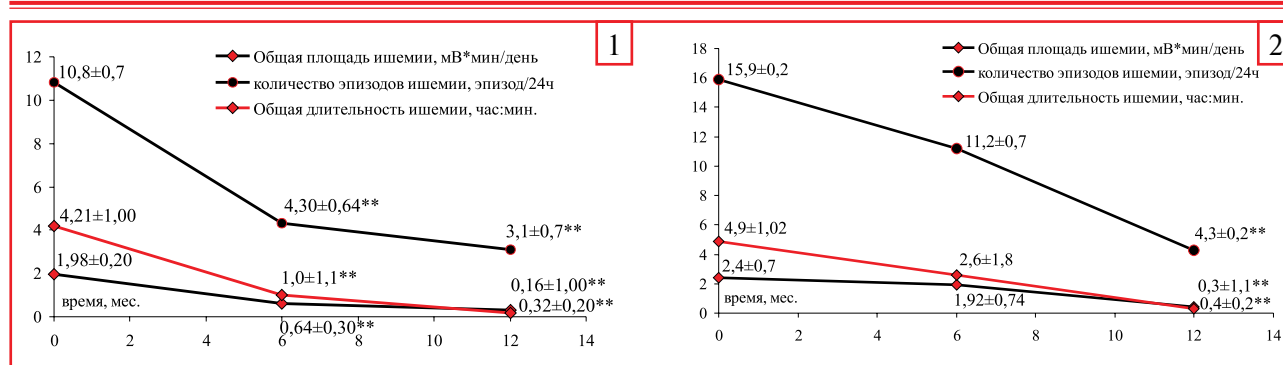
Известно, что чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в кровяном русле и тканях играет важную роль в патогенезе ГБ. Длительная активация РААС приводит к структурным и функциональным изменениям сердечно-сосудистой системы, в частности развитию коронарной болезни сердца (КБС). При лечении иАПФ снижается активность РААС в кровяном русле и тканях, ослабевает вазоконстрикторный эффект ангиотензина II. Следовательно, если действует только этот механизм иАПФ, то получить достоверное уменьшение ишемии у пациентов возможно также через 3 месяца терапии. Однако, достоверное снижение общей площади, длительности и количества эпизодов ишемии, зафиксированы только через 6 месяцев терапии периндоприлом. Возможнос-

Таблица 4

Динамика изменений показателей СМ ЭКГ у пациентов группы I

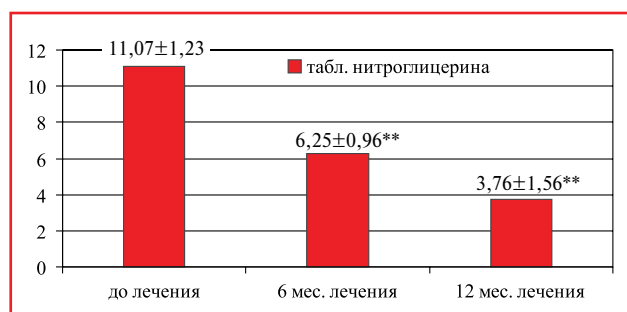
Показатели	периндоприл		
	до лечения	6 мес. лечения	12 мес. лечения
Общая площадь ишемии, mB*мин/день	1,42±0,24	0,72±0,28*	0,26±0,2**
Количество эпизодов ишемии, эпизод/24 ч	13,5±0,64	7,66±0,8*	2,34±0,12**
Длительность эпизодов ишемии, час:мин	4,61±2,04	0,33±0,15*	0,12±0,14**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.



Примечание: 1 – Стенокардия напряжения I ФК (группа II); 2 – Стенокардия напряжения II ФК (группа II); ** – $p < 0,01$.

Рис. 2 Динамика приступов стенокардии у пациентов основной группы II на фоне терапии периндоприлом ($M \pm m$).



Примечание: ** – $p < 0,01$.

Рис. 3 Количество таблеток нитроглицерина, принимаемых в процессе лечения периндоприлом.

ти бифункционального монитора CardioTens позволили оценить взаимосвязь динамики АД и ЭКГ у пациентов с сочетанием ИБС и АГ, ИБС без АГ. Установили, что, во-первых, уменьшение количества ишемических эпизодов имеет место и у пациентов без АГ, во-вторых, достоверное снижение количества, площади и длительности ишемических эпизодов наступает только через 6 месяцев терапии периндоприлом. Эти результаты важны потому, что достоверный антигипертензивный эффект препаратов у этих же пациентов наступает через 3 месяца при лечении периндоприлом. Следовательно, кроме блокады активности РААС и нормализации АД периндоприл обладает и другим эффектом, позволяющим уменьшить ишемические эпизоды у больных. Поэтому, возможно существуют и некоторые другие механизмы действия этих препаратов, которые в настоящее время изучаются.

Выводы

- ✓ АПФ (периндоприл 4 мг в сутки) достоверно снижает САД и ДАД, а также способствует нормализации суточного профиля АД у больных ИБС с АГ; снижает АД в пределах нормы без эпизодов гипотонии у больных ИБС без АГ.
- ✓ Достоверный антиишемический эффект периндоприла у пациентов, страдающих ИБС – стенокардией напряжения I ФК без АГ, развивается через 6 месяцев непрерывного приема препарата. Достоверно уменьшаются количество эпизодов ишемии, площади и их длительность. Достоверное снижение уровня ишемических событий у пациентов со стенокардией II ФК происходит после 12- месячного применения периндоприла.
- ✓ Достоверное снижение уровня ишемических событий через 6 месяцев непрерывной терапии периндоприлом у пациентов, страдающих ИБС – стенокардией напряжения I ФК без АГ, а также достоверное снижение уровня ишемических со бытий через 12 месяцев непрерывной терапии периндоприлом у больных стенокардией II ФК без АГ свидетельствуют о наиболее эффективном использовании данного препарата у пациентов с наименьшим поражением коронарных сосудов.
- ✓ Ингибитор АПФ периндоприл хорошо переносится больными, улучшает качество их жизни (снижает повышенное АД и уменьшает ишемические проявления), в связи с чем, может быть рекомендован для лечения ИБС с АГ в качестве препарата выбора.

Литература

1. Шафер М.Ж., Мареев В.Ю. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией, с сохраненной функцией левого желудочка. Кардиология 1999; 39(1): 75-84.
2. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. J Clin Invest 1990; 86: 228-34.
3. Daly P, Metoue B, Rouleau J-Z, et al. Late effect of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril: Potential antianginal effect. Circulation 1985; 89: 317-25.
4. Malaia LT, Lapshina LA, Bilichenko AV, et al. Changes in the central hemodynamics during the treatment of hypertension with Renitec and its combination with hydrochlorothiazide. Lik Sprava 1996; 7-9: 57-60.
5. Daly P, Rouleau J-L, Cousineau D, et al. Acute effects of captopril in hypertensive patients with stable angina. Curr Ther Res 1987; 41: 301-4.
6. Sinoway LI, Hendrikson C, Davidson, et al. Characteristics of Flow-mediated brachial artery vasodilatation in human subjects. Circulat Res 1989; 64: 32-42.
7. Wattanapitayakul SK, Weinstein DM, Holycross BJ, Bauer JA. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders. Faseb J 2000; 14(2): 271-8.
8. Vanhoute P. M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. Eur Heart J 1997; 18(Suppl E): E 19-29.
9. Klein WW, Khurmi NS, Eber B, et al. Effects of Benazepril and Metoprolol OROS Alone and in Combination on Myocardial Ischemia in Patients With Chronic Stable Angina. JACC 1990; 16: 948-56.
10. Карпов Ю.А. Исследование PROGRESS: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза. Серд не дост 1999; 2(6): 18-26.
11. Кириченко Л. Л., Королев А. П., Ярыгина М. А. Суточное мониторирование артериального давления в кардиологической практике. Методические рекомендации. Москва 2001; 27-31.

Поступила 26/03-2004