

Периндоприла аргинин: новая соль ингибитора ангиотензин-превращающего фермента расширяет возможности применения

Ю.А. Карпов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии. Москва, Россия

Perindopril arginine: a new ACE inhibitor salt increases therapeutic potential

Yu.A. Karpov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Периндоприл является одним из наиболее эффективных представителей класса ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время периндоприл применяется в виде третбутиламиновой соли с ограниченным сроком хранения, а в странах с жарким климатом и высокой влажностью требуется специальная упаковка препарата. Было принято решение улучшить препарат с целью увеличения срока его хранения и стабильности. Впервые для широкого клинического применения предложена новая соль периндоприла — аргининовая. Фармакокинетические исследования в эксперименте и на людях показали полную биоэквивалентность новой соли периндоприла в сравнении с ранее используемой при увеличении дозы препарата с 4-8 мг (периндоприл третбутиламина) до 5-10 мг (периндоприл аргинина) из-за различий в молекулярном весе.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, третбутиламиновая соль периндоприла, аргининовая соль периндоприла, стабильность, биоэквивалентность.

Perindopril is one of the most effective ACE inhibitors used for cardiovascular disease treatment. At the moment, perindopril is used as perindopril tert butylamine with limited "shelf life"; the medication should be specially packed for the countries with hot and humid climate. To increase medication stability and "shelf life", a new perindopril salt was introduced for wide clinical use — perindopril arginine. Experimental and clinical studies demonstrated complete bioequivalence of this new salt, comparing to the old one, provided the dose is increased from 4-8 mg (perindopril tert butylamine) to 5-10 mg (perindopril arginine), due to molecular weight difference.

Key words: ACE inhibitors, perindopril tert butylamine, perindopril arginine, stability, bioequivalence.

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприл (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция) является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-7]. Препарат показан для лечения больных артериальной гипертонией (АГ), стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) для снижения риска кардиальных осложнений, у больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и/или реваскуляризации миокарда (РВМ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также для профилактики повторных инсультов. Вследствие расширения показаний для назначения периндоприла на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, его

эффективности и переносимости этот препарат становится все более популярным во многих странах.

В настоящее время периндоприл применяется в виде третбутиламиновой соли (периндоприл третбутиламина). Его срок хранения ограничен 2 годами в странах с умеренным климатом; в странах с жарким климатом и высокой влажностью требуется специальная упаковка. В этой ситуации компания Сервье, в лабораториях которой был создан периндоприл и в дальнейшем детально изучен в многочисленных клинических исследованиях (таблица 1), решила улучшить препарат путем увеличения срока его хранения и стабильности. Это представляется весьма важным, поскольку сильно варьирующие условия

©Карпов Ю.А., 2008
e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

транспортировки, хранения и поставки в различные части мира с широким диапазоном колебаний температуры и влажности, могут влиять на стабильность и изменять его эффективность. Впервые для широкого клинического применения предлагается аргининовая соль периндоприла (периндоприларгинина) (Престариум® А).

Периндоприл – действие через ингибирование АПФ

ИАПФ оказывают свое действие путем блокады перехода ангиотензина I (АТI) в АТII, тем самым уменьшая образование последнего, и, соответственно, его многочисленные эффекты. Поскольку ИАПФ, инактивируя распад брадикинина, увеличивают уровень этого вещества, способствующего вазодилатации, включая образование оксида азота (NO). Улучшение баланса АТII/брадикинин приводит к целому ряду положительных воздействий на состояние сердечно-сосудистой системы, включая антигипертензивное и антиатеросклеротическое [1].

Периндоприл – пролекарство, которое метаболизируется в печени в активный диацил метаболит – периндоприлат. Препарат быстро и интенсивно абсорбируется; причем периндоприлат имеет наиболее высокое сродство (аффинность) к тканям по сравнению с другими препаратами класса ИАПФ [8]. Тканевая аффинность ИАПФ связана с их липофильностью, которая определяет величину их проникновения (пенетрации) в эндотелиальную и адвентициальную ткани, а также в атеросклеротические бляшки (АБ). Специфическое ингибирование тканевого АПФ увеличивает антиатеросклеротическое действие ИАПФ, так же как влияние на гипертрофированный миокард левого желудочка (ЛЖ) и ремоделирование [8].

Начало активности периндоприла более длительное, чем других представителей этого класса, максимальное ингибирование АПФ наблюдается через 8 часов после однократного приема *per os* 8 мг периндоприл третбутиламина. Ингибирование все еще составляет ~ 70% через 24 часа после приема [8]. Клинически это выражается в одном из наиболее высоких показателей отношения конечного эффекта к пиковому (наивысшему) среди всех ИАПФ между 75% и 100%. При однократном приеме это транслируется в эффективный контроль за уровнем артериального давления (АД) в течение 24 ч [9].

АД-снижающая активность периндоприла

Детально была исследована антигипертензивная эффективность препарата, в т.ч. в сравнении с другими АД-снижающими препаратами, и у различных групп больных АГ [10-13].

Например, в российском исследовании ПРЕМЬЕРА (ПРЕстарИум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня Артериального давления) впервые

были продемонстрированы высокие эффективность и безопасность периндоприла у 1997 больных АГ в сочетании с ИБС или несколькими факторами риска (ФР), у большинства из которых на фоне ранее проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) не был достигнут целевой уровень АД [12]. На фоне периндоприла средний уровень АД снизился со 159/95 до 126/79 мм рт.ст.; а целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) был достигнут у 86% больных. При анализе клинического течения заболевания у 1436 больных АГ в сочетании с ИБС оказалось, что на фоне лечения периндоприлом достоверно уменьшились количество приступов стенокардии в неделю, частота ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) в покое, снизилась необходимость в приеме нитратов.

После завершения программы ПРЕМЬЕРА было организовано общенациональное исследование ПРИВИЛЕГИЯ (ПРЕстарИум В лечении артериальной гипертензии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом) по оценке антигипертензивной эффективности и безопасности двух ИАПФ – периндоприла в дозе 4-8 мг/сут. и эналаприла в дозе 10-20-40 мг/сут. с возможным присоединением диуретиков у больных АГ, не получавших ранее регулярной АГТ или без должного контроля за уровнем АД на фоне любых АД-снижающих препаратов, включая ИАПФ [13]. В исследование были рандомизированы 1485 больных АГ; средний возраст 56 лет: 40-69 лет (n=1207), > 80 лет (n=25), женщины составили 65%. При первом обследовании АД в среднем оказалось равным 168/99 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 уд/мин, длительность АГ – 9,2 года. Группы (n=745 – в группе периндоприла и n=740 – в группе эналаприла) оказались одинаковыми по основным клиническим показателям.

Антигипертензивная эффективность периндоприла как по скорости снижения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), так и по частоте достижения целевого уровня АД на всех этапах исследования оказалась выше, чем у эналаприла (рисунки 1,2). На завершающем визите исследования целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) был достигнут у 83,6% больных в группе периндоприла и у 54,5% в группе эналаприла. Наряду с более высокой антигипертензивной эффективностью периндоприл значительно лучше переносился больными. Нежелательные явления были отмечены у 114 (8%) больных, которые возникли достоверно чаще в группе эналаприла – 95 (13%) больных по сравнению с группой периндоприла – 19 (3%) больных.

Периндоприл – дополнительные эффекты помимо снижения АД

Сосудопротективные эффекты заключаются в основном в комплексном благоприятном воздействии на функцию сосудистого эндотелия, нарушение которой часто сопровождается ССЗ. ИАПФ

Периндоприл: клинические исследования с оценкой влияния на выживаемость

Исследования	Заболевания	Количество больных	Лечение
PROGRESS, 2001	После инсульта/ТИА	6110	Периндоприл 4 мг; Периндоприл + Индапамид
EUROPA, 2003	ИБС	12218	Периндоприл 8 мг
ASCOT, 2005	АГ + факторы риска	19257	Амлодипин + Периндоприл 8 мг
PREAMI, 2005	ОИМ	1252	Периндоприл 8 мг
PEP-CHF, 2006	ХСН, диастолическая дисфункция	850	Периндоприл 4 мг
ADVANCE, 2007	СД-2	11140	Периндоприл 4мг* +Индапамид

Примечание: * Участибольныхдозапериндоприла8 мг/сут.; ТИА—транзиторнаяишемическаяатака.

периндоприл обладает выраженным эндотелий-протективным действием по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [14], а также в большей степени, чем остальные представители класса ИАПФ, уменьшает апоптоз эндотелиальных клеток [8].

Сосудопротективный профиль периндоприла может быть связан с высокой тканевой специфичностью препарата, обусловленной выраженной липофильностью. Больным ИБС за 5 недель до операции РВМ был назначен периндоприл в дозе 4 мг/сут [15]. В ходе вмешательства у этих больных (n=7) и у пациентов контрольной группы (n=7), которые не получали ИАПФ, забирали небольшой фрагмент стенки внутренней грудной артерии для последующего изучения. По данным ауторадиографического определения активности АПФ в сосудистой стенке, применение периндоприла значительно тормозит активность этого фермента по сравнению с больными контрольной группы.

В ходе крупных клинических исследований EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease, ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) у части больных изучали механизмы благоприятного влияния периндоприла на клиническое течение болезни. В одном из фрагментов исследования EUROPA – PERTINENT (PERindopril – Trombosis, InflammatioN, Endotelial dysfunction and Neurohormal activation Trial) оценивали влияние периндоприла на некоторые маркеры, характеризующие состояние эндотелиальной функции, воспаления и тромбообразования, ассоциированных с атеросклерозом [16]. У части больных,

включенных в исследование EUROPA, были определены и прослежены в динамике целый ряд показателей: фактор Виллебранда (ФВ), эндотелиальной NO синтазы (eNOS), АТII, брадикинин, фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), скорость апоптоза.

Длительное применение периндоприла у больных стабильной ИБС привело к восстановлению нарушенного баланса АТII/брадикинин (уменьшение АТII и увеличение брадикинина) и к снижению уровня ФНОα, что рассматривается как признак уменьшения воспаления в сосудистой стенке. Отмечено увеличение активности eNOS и уменьшение скорости апоптоза на фоне терапии периндоприлом по сравнению с группой плацебо. Одним из важнейших результатов является достоверное повышение уровня брадикинина у больных, принимавших периндоприл, что подтверждает отличительные тканевые свойства этого ИАПФ.

У 1300 больных, участвовавших в исследовании EUROPA, исходный уровень ФВ был сопоставлен с клиническим течением заболевания и его исходами на протяжении 4 лет. Оказалось, что у больных с низким показателем ФВ (< 142%/ед) прогноз лучше, чем при высоком его уровне. Впервые показано, что повышенный уровень ФВ является предиктором неблагоприятного исхода у больных стабильной ИБС. Периндоприл привел к достоверному снижению ФВ [16].

Таким образом, в исследовании PERTINENT было доказано, что прогрессирование ИБС коррелирует с эндотелиальной дисфункцией и нарушением некоторых биологических показателей. С помощью периндоприла можно в значительной степени модифицировать эти биохимические нарушения, вов-

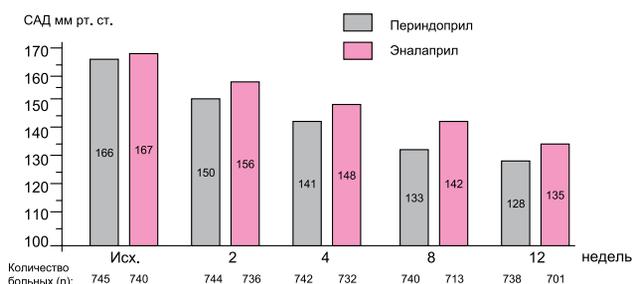


Рис. 1 Исследование ПРИВИЛЕГИЯ: влияние терапии на уровень САД у больных АГ.

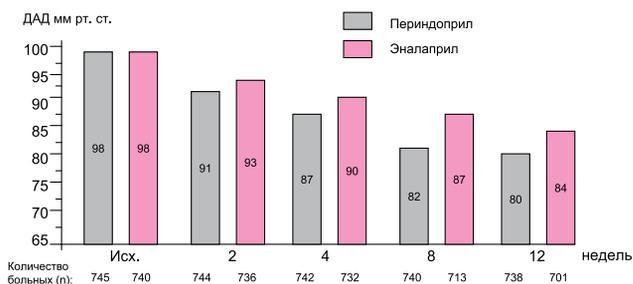


Рис. 2 Исследование ПРИВИЛЕГИЯ: влияние терапии на уровень ДАД у больных АГ.

Таблица 2

Определение климатических зон и критерии стран [22]

	Описание	Температура и ОВ	Примеры стран
Зона I	Умеренный	<20,4°C/45% ОВ	Канада, Польша, Россия, Украина
Зона II	Умеренный и влажный	20,5-24°C/60% ОВ	Австралия, Китай, Франция, Испания, США
Зона III	Жаркий и сухой	>24°C/35% ОВ	Ботсвана, Иордания
Зона IV	Жаркий и влажный	>24°C/75% ОВ	Бразилия, Индия, Сингапур, Тайвань

Примечание: ОВ—относительная влажность.

Таблица 3

Основные характеристики двух солей периндоприла [22]

	Периндоприла аргинин	Периндоприла третбутиламин
Молекулярный вес	542,680	441,615
Эквивалентные дозы	5-10 мг/день	4-8 мг/день
Переносимость (частота связанных с лекарством нежелательных явлений, n=36)	5,56%	16,67%
Стабильность (оставшееся вещество в открытых контейнерах)	100%	<1%
Длительность хранения	3 года	2 года

леченные в развитие воспаления и тромбоза, и улучшить функцию эндотелия через механизмы, частично связанные с повышением содержания брадикинина.

Одним из возможных механизмов благоприятного действия периндоприла может быть влияние на состояние сосудистого эндотелия, нарушение функционального состояния которого отмечается у больных ИБС. PERFECT (The **PER**indopril – **F**unction of the **E**ndothelium in **C**oronary artery disease **T**rial) – это дополнительный проект исследования EUROPA для оценки влияния периндоприла на состояние эндотелия плечевой артерии у 288 больных стабильной ИБС без клинических признаков ХСН [17]. В ходе 3-летнего, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования в группе больных, принимавших 8 мг/сут периндоприла, отмечена заметная тенденция в улучшении функционального состояния эндотелия плечевой артерии по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

В рамках исследования EUROPA была выполнена дополнительная работа PERSPECTIVE (**PER**indopril's **P**rospective **E**ffect on **C**oronary a**T**therosclerosis by angiographical and **I**ntra**V**ascular ultrasound **E**valuation) для изучения влияния периндоприла 8 мг/сут. на ремоделирование коронарных артерий (КА) у пациентов со стабильной ИБС [18].

У 118 больных исходно и через 3 года было проведено внутрисосудистое УЗИ (ВСУЗИ) КА. Изменение средней площади просвета КА в сегменте с наибольшим поражением составляло – $0,18 \pm 2,4$ мм² в группе периндоприла и $0,19 \pm 2,4$ мм² в группе плацебо. Отрицательное ремоделирование обнаружили в 34,4% сегментов КА в группе периндоприла и в 24,5% сегментов в группе плацебо ($p=0,004$), а положительное в 28,3% сегментов и в 31,3% соответственно ($p=0,001$).

Тип ремоделирования КА можно определить с помощью индекса ремоделирования (ИР), который представляет собой соотношение площади попереч-

ного сечения наружной эластической мембраны (в зоне минимальной площади просвета) и площади поперечного сечения наружной эластической мембраны в референтной зоне (либо в периоде до развития атеросклеротического поражения). Ремоделирование считается положительным при $ИР > 1,05$ и отрицательным при $ИР \leq 0,95$. Ранее было показано, что отрицательное ремоделирование КА означает стабилизацию АБ, в то время как положительное напротив ассоциируется с нестабильной (уязвимой) АБ, склонной к разрыву с последующим тромбозом [19]. С учетом полученных в исследовании PERSPECTIVE данных следует говорить о том, что снижение риска развития ИМ у больных стабильной ИБС на фоне периндоприла связано с повышением стабильности АБ и уменьшения риска коронарного тромбоза.

На основании полученных результатов проектов PERFECT, PERTINENT и PERSPECTIVE исследования EUROPA [16-18] можно заключить, что благоприятные эффекты периндоприла на течение ИБС (уменьшение ССЗ и смертности) могут быть связаны с улучшением эндотелиальной функции – васкулопротективными и в конечном итоге его антиатеросклеротическими эффектами.

Периндоприл – влияние на прогноз у больных с сосудистыми заболеваниями

Благоприятное влияние на прогноз (сердечно-сосудистые эффекты ингибирования АПФ с помощью периндоприла) были установлены в 6 крупномасштабных, международных, клинических исследованиях: PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), EUROPA, PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction), ASCOT, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with chronic heart failure) [2-6].

В исследовании PROGRESS изучали влияние периндоприла на риск повторного инсульта у боль-

Почему выбрана аргининовая соль периндоприла?

- Наилучший баланс стабильности и гигроскопичности (100% стабильность при хранении в открытой упаковке)
- После 6 мес. хранения стабильность периндоприла аргинина в простой упаковке (бутылочка) выше, чем периндоприла третбутиламина в блистерах
- Длительность хранения аргининовой соли на 50% больше, чем третбутиламиновой (3 и 2 года соответственно)

Периндоприла аргинин и периндоприла третбутиламин: полная биоэквивалентность

- Из-за различий в молекулярном весе (на 25% больше вес периндоприла аргинина) доза нового периндоприла аргинина 5 и 10 мг вместо периндоприла третбутиламина 4 и 8 мг соответственно
- Клинические исследования показали одинаковые характеристики двух солей периндоприла: абсорбция, распределение, метаболизм; выведение и биодоступность
- Биоэквивалентность двух солей периндоприла подтверждена в исследовании на 36 добровольцах

ных с анамнезом цереброваскулярной болезни (ЦВБ) [2]. Общее количество рандомизированных больных составило 6110, из них 3049 – в группу периндоприла 4 мг (при необходимости в комбинации с индапамидом) и 3053 – в группу плацебо. Всего по данным 4-летнего наблюдения были зафиксированы 727 инсультов, из них 307 случаев в группе периндоприла и 420 – в группе плацебо. В этом исследовании было показано, что периндоприл (в комбинации с индапамидом) значительно, на 28%, снижает риск развития повторного инсульта у больных ЦВБ как на фоне АГ, так и без нее. Терапия, основанная на периндоприле, не только снижала риск повторного инсульта, но и достоверно уменьшала риск развития как всех сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 26%, так и риск развития нефатального ИМ на 38%. По данным этого исследования препарат был рекомендован для вторичной профилактики инсульта.

В ходе исследования EUROPA > 12 тыс. больных стабильной ИБС на фоне современного лечения – антиагреганты, β-адреноблокаторы, статины, в течение 4 лет получали 8 мг/сут периндоприла или плацебо [3]. Присоединение периндоприла к проводимой терапии значительно, на 20%, уменьшает риск развития наиболее неблагоприятных осложнений ИБС, особенно ИМ – на 24%. Одним из механизмов достижения положительного результата в исследовании EUROPA могло быть снижение АД. Периндоприл является эффективным антигипертензивным препаратом (АГП), тем более в этом исследовании он был применен в дозе 8 мг/сут с целью максимального проникновения в сосудистую стенку. Снижение как САД и ДАД уменьшает выраженность ишемии и предупреждает риск сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, в основном за счет снижения потребности миокарда в кислороде. С другой стороны, периндоприл помимо снижения АД за счет доказанного органопротективного сосудистого действия уменьшает риск осложнений. Эксперты Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) включили периндоприл наряду с антиагрегантами и статинами в число препаратов для обязательного назначения всем боль-

ным с диагнозом ИБС для профилактики осложнений и улучшения прогноза [20].

Периндоприл продемонстрировал высокую эффективность в снижении риска развития осложнений в комбинации с другими классами АГП – антагонистами кальция (АК) и диуретиками. В исследовании ASCOT-BPLA у 19257 больных АГ с дополнительными ФР «традиционную» терапию β-адреноблокатором атенололом в виде монотерапии или в комбинации с тиазидным диуретиком бендрофлуометиазидом сравнивали с более современным режимом на основе антагониста кальция амлодипина в комбинации с ИАПФ периндоприлом [4]. У больных АГ на фоне лечения (в среднем 5,4 года) АК и ИАПФ при одинаковом контроле за уровнем АД наблюдалось значительное улучшение отдаленных исходов заболевания, особенно снижение такого важного показателя как смертность от всех причин. После завершения исследования ASCOT появилась новая и весьма перспективная стратегия лечения больных АГ – комбинация АГП – амлодипин + периндоприл. Это связано с тем, что для достижения целевого уровня АД, многим больным необходимо назначение комбинации таких препаратов.

Преимущество этой комбинации было достигнуто в основном за счет более благоприятного метаболического фона первой комбинации по сравнению со второй, а также влияния на эластические характеристики крупных артерий [21]. Существуют данные, позволяющие предположить, что различные классы АГП по-разному влияют на центральное АД в аорте при сопоставимом эффекте на уровень АД в плечевой артерии. Целью фрагмента исследования ASCOT – CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) было определение различий в показателях центрального АД в аорте и гемодинамических параметрах на фоне двух режимов АГП (амлодипин + периндоприл и атенолол + бендрофлуометиазид).

В исследование были включены 2199 пациентов; для оценки центрального АД использовали систему SphygmoCor, позволяющую рассчитать давление в аорте на основании измерения АД методом аппланационной тонометрии на лучевой артерии и

анализа пульсовой волны. Аппланационную тонометрию выполняли на плановых визитах в ходе исследования.

Несмотря на незначительные различия между уровнем АД в плечевой артерии (0,7 мм рт.ст.; $p=0,2$), расчетное центральное САД в аорте было значительно ниже в группе амлодипина/периндоприла на 4,3 мм рт.ст. ($p<0,0001$). В качестве механизма снижения риска можно рассматривать улучшение эластических свойств артерий на фоне комбинации амлодипин + периндоприл.

Недавно закончилось крупномасштабное, рандомизированное исследование ADVANCE, в котором изучали влияние интенсивных АГТ и сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [7]. В группе интенсивной АГТ применялся комбинированный препарат Нолипрел® (периндоприл + индапамид).

В это исследование были включены 11140 больных СД-2 и высоким риском ССО, причем участвовали больные как с АГ, так и без нее. В результате дополнительного снижения АД на фоне применения Нолипрела® относительный риск развития главных макрососудистых и микрососудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% ($p=0,04$). Лечение Нолипрелом® больных СД-2 привело к достоверному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% ($p=0,03$); риска смерти от всех причин на 14% ($p=0,03$); коронарных осложнений на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p<0,0001$). Эффект терапии не зависел от исходного уровня АД и назначенной терапии (участники исследования получали все современное профилактическое лечение). Таким образом, дополнительное снижение АД с помощью комбинированного препарата периндоприл + индапамид у больных СД-2 значительно снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий и уменьшает смертность.

В 2005г были представлены результаты исследования PREAMI, по данным которого длительное назначение периндоприла ($n=1252$ больных пожилого возраста), начиная с острого периода ИМ, значительно снижало вероятность нарушений геометрии сердечного сокращения (сердечное ремоделирование) и риска развития СН [5]. Это, в конечном итоге, улучшает прогноз больных после ИМ. Результаты этого исследования доказали необходимость назначения ИАПФ (периндоприл в дозе 8 мг/сут) больным старшей возрастной группы сразу после перенесенного ИМ с сохраненным функциональным состоянием ЛЖ для профилактики его ремоделирования и улучшения отдаленного клинического исхода.

Целью исследования PEP-CHF была оценка влияния периндоприла в дозе 4 мг/сут на заболеваемость и качество жизни (КЖ) у пожилых

больных с клиническими признаками ХСН на фоне диастолической дисфункции ЛЖ [6]. В это проспективное, рандомизированное исследование включили 850 больных > 70 лет с клиническими признаками ХСН, лечившихся диуретиками и с эхокардиографическими критериями диастолической дисфункции. В течение 1 года наблюдения в группе больных с диастолической СН, принимавших периндоприл, по сравнению с группой плацебо, был на 31% ниже риск развития смерти от всех причин и госпитализаций из-за ухудшения состояния. На фоне лечения периндоприлом у больных с СН достоверно реже возникала необходимость неплановых госпитализаций в связи с ухудшением течения недостаточности кровообращения на 37%; более часто наблюдалось улучшение функционального класса СН ($p<0,03$); достоверно больше толерантность по результатам теста 6 мин. ходьбы по коридору по сравнению с группой плацебо и уменьшилась продолжительность пребывания в стационаре.

Таким образом, в течение 7 последних лет (2001-2008гг.) завершились 6 крупномасштабных, международных, клинических исследований, в которые суммарно включены 50824 больных АГ, ИБС, ЦВБ и СД-2, продемонстрировавших благоприятные клинические эффекты периндоприла в плане снижения риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, а также улучшения выживаемости (таблица 1). Следует отметить, что по результатам нескольких исследований были зарегистрированы новые показания для назначения периндоприла.

Климатические зоны и стабильность препарата

Периндоприл занимает ключевую позицию в одном из наиболее эффективных классов сердечно-сосудистой фармакотерапии. Поэтому любые изменения в соли периндоприла должны сопровождаться детальным изучением стабильности, биоэквивалентности и терапевтической эффективности [22].

Оценка стабильности препарата является одним из наиболее важных требований для регистрации лекарственного средства регуляторными органами. Существуют специальные международные рекомендации по стабильности лекарственных средств и количеству продуктов деградации, которые могут появиться в процессе хранения препарата [23]. В этих рекомендациях выделены 4 климатические зоны в соответствии с температурой и влажностью (таблица 2), причем условия эквивалентные климатической зоне 4 используются при проведении исследований по изучению ускоренного «старения» лекарств.

Дело в том, что даже если фармакологически активная субстанция стабильна при хранении в определенной среде, она может подвергаться деградации, находясь в экстремальных условиях: высо-

кой температуре и высокой влажности [17]. В этой ситуации начинается взаимодействие между фармакологически активной субстанцией с продуктами деградации, уменьшается количество активного вещества и модифицируются такие параметры как скорость освобождения активного вещества и его растворимость. Продукты деградации сами по себе могут вызывать нежелательные явления; например, продукты деградации тетрациклина в случае хранения при высокой температуре и влажности не только изменяют физико-химические свойства препарата, (цвет изменяется со светло-желтого до темно-коричневого), но и увеличивают его нефротоксичность [22].

При использовании препарата в виде пролекарства подобно периндоприлу увеличивается биодоступность, т.к. пролекарство имеет лучшую липофильность по сравнению с активным метаболитом (периндоприлат). Однако деградация пролекарства при хранении может значительно уменьшить биодоступность активного метаболита *in vivo* и снизить терапевтическую эффективность.

Когда периндоприл впервые появился на фармацевтическом рынке в 1988г, третбутиламинная соль его была выбрана для производства препарата, поскольку ее можно легко выделить во время фазы кристаллизации. Стабильность этой соли в условиях, соответствующих климатическим зонам III и IV означает, что необходимы различные упаковки для распространения в странах этих зон. Для климатических зон I и II препарат упаковывается в PVC/алюминиевые блистеры, а для III и IV применяются многокомпонентная упаковка, когда PVC/алюминиевые блистеры помещаются в водонепроницаемую упаковку со специальным поглотителем. При такой упаковке сохраняется стабильность препарата, однако, крупномасштабное производство ввиду сложности процесса упаковки затруднено.

Исследования по изучению стабильности показали, что периндоприл может подвергаться деградации через 2 механизма: 1) при высокой относительной влажности вследствие гидролиза может формироваться плохо абсорбируемый диацид и 2) при относительно высокой температуре, циклизация и формирование лактам-подобных компонентов приводят к появлению продукта деградации, известному как Y31.

Процесс циклизации может быть практически полностью предотвращен с помощью солификации. Когда несолифицированный периндоприл и его третбутиламинная соль хранились в отдельных закрытых контейнерах в течение 2 дней при температуре 100 °C, несолифицированный периндоприл полностью превращался в Y31, в то время как третбутиламинная соль периндоприла оставалась почти неизменной. Однако когда оба вещества

хранились в одинаковых условиях, но в открытых контейнерах, третбутиламинная соль также полностью распадалась до Y31. Это может быть связано с летучестью (изменчивостью) третбутиламина при высокой температуре, «покидающего» высвобождающие формы периндоприла, которые затем превращаются в Y31. Таким образом, солификация с образованием летучих веществ влечет за собой потенциальный риск для стабильности препарата после открытия контейнера.

Целый ряд нелетучих компонентов тестировались в процессе солификации периндоприла. Аргининовая соль была выбрана потому, что она представляет оптимальное соотношение между стабильностью и гигроскопичностью. Стабильность аргининовой соли периндоприла исследовалась в аналогичных температурных условиях в закрытых и открытых контейнерах. Оказалось, что по всем изученным параметрам аргининовая соль периндоприла продемонстрировала преимущество над третбутиламинной (таблица 3).

Специальные исследования показали, что стабильность аргининовой соли в самых простых упаковках (бутылочки из высокоплотного полиэтилена) была даже лучше, чем третбутиламинной в блистерах. При замене третбутиламинной соли на аргининовую срок хранения периндоприла увеличивается на 50%, т.е. с 2 до 3 лет независимо от температуры (таблица 4).

Исследования по биоэквивалентности периндоприла аргинина и периндоприла третбутиламина

Изменения в солификации вещества неизбежно приводят к изменению количества субстанции на единицу дозы из-за изменения молекулярного веса. Молекулярный вес аргининовой соли периндоприла (542,680) на ~ 25% больше, чем третбутиламинной (441,615). Для достижения одинаково молярных количеств и концентрации периндоприлата в плазме предлагается доза периндоприл аргинина 5 мг вместо периндоприл третбутиламина 4 мг и доза аргининовой соли периндоприла 10 мг вместо третбутиламинной 8 мг.

Фармакокинетические свойства двух солей периндоприла сравнивались после однократного *per os* и внутривенного (в/в) назначения крысам линии Wistar и повторного назначения в течение 7 дней гончим собакам (Perindopril Arginin, Common Technical Document, Modul 2). Для определения периндоприла, периндоприлата и их глюкуронидов использовалась жидкостная хроматография с масс-спектрометрией. Эти преклинические испытания (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) показали одинаковую биодоступность двух солей периндоприла.

Биоэквивалентность двух солей периндоприла у людей изучалась в открытом, рандомизированном, перекрестном, фармакокинетическом исследовании с включением 36 добровольцев-мужчин

в возрасте 19-52 года (средний возраст 33) и индексом массы тела 20-27 кг/м² (23 кг/м²). Каждая группа получала однократно периндоприл немедленного высвобождения либо в виде аргининовой соли (10 мг), либо третбутиламиновой соли (2x4 мг). Через 8 дней отмывочного периода участники получали другую соль периндоприла. Мониторировались основные фармакокинетические показатели: максимальная концентрация в плазме, время достижения максимальной концентрации, площадь под кривой концентрация-время в плазме, период полувыведения, и сердечно-сосудистые параметры – АД и ЧСС, а также безопасность исходно и в течение 120 ч после назначения. Обследование, включающее физикальный осмотр, ЭКГ, определение АД, ЧСС и лабораторных параметров, выполнялось через 3-5 дней после завершения фармакокинетических исследований. Была продемонстрирована полная биоэквивалентность двух солей периндоприла (таблица 5) с одинаковым антигипертензивным действием и без заметных клинических изменений других изученных показателей (Perindopril Arginin, Common Technical Document, Modul 3).

Переносимость аргининовой соли периндоприла

При исследовании на биоэквивалентность оказалось, что переносимость новой аргининовой соли периндоприла (нежелательные явления, связанные с лечением, в 5,56% случаев) оказалась существенно лучше, чем третбутиламиновой соли (нежелательные явления в 16,67%). Наиболее частым нежелательным явлением была головная боль.

Новая упаковка аргининовой соли периндоприла

При сравнении результатов специального исследования по опросу мнения об удобности

приема периндоприла, упакованного в традиционную блистерную форму (третбутиламиновая соль периндоприла) и новую, более простую, в бутылочках (аргининовая соль периндоприла), проведенного среди 120 больных разного возраста, пользующихся услугами 3 аптек в Австралии. В пользу новой формы упаковки высказались большинство участников этого исследования [17].

Новая аргининовая соль периндоприла: большая стабильность на пользу больным

Новая соль ИАПФ периндоприла – аргининовая – увеличивает стабильность препарата и срок его хранения. Фармакокинетические исследования в эксперименте и на людях показали полную биоэквивалентность новой соли периндоприла в сравнении с ранее используемой при увеличении дозы препарата с 4-8 мг (третбутиламиновая) до 5-10 мг (аргининовая) из-за различий в молекулярном весе. Следовательно, все благоприятные эффекты, продемонстрированные ранее в многочисленных, крупномасштабных исследованиях третбутиламиновой соли периндоприла [2-7] также применимы к аргининовой соли периндоприла. Как следствие этого, в странах, где был зарегистрирован периндоприл, его аргининовая соль гарантированно имеет такие же самые показания для применения: АГ, СН, ИБС и профилактика повторных инсультов. Более высокая стабильность новой соли препарата означает, что одинаково простые и более удобные упаковки могут использоваться в разных климатических зонах мира. Предпочтение больных в пользу новой упаковки периндоприла может оказать положительное влияние на приверженность лечению.

Литература

1. Curran MP, McCormack PL, Simpson D. Perindopril A review of its use in patients with and at risk of developing coronary artery disease. *Drugs* 2006; 66(2): 235-55.
2. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
3. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
4. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al., for the 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 (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
5. Ferrari R. for the PREAMI investigators. Effects of ACE inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. *Arch Intern Med* 2006; 166: 659-666.
6. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF). *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-45.
7. 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; 370: 828-40.
8. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3(1): 15-29.
9. Physicians Desk Reference, 55th edn. Montvale, NJ: Medical Economics Company 2001.
10. Poggi L, Renucci JF, Denolle T. Treatment of essential hypertension in general practice: an open-label study of 47,351 French hypertensive patients treated for one year with perindopril. *Can J Cardiol* 1994; 10(Suppl D): 21D-4.
11. Julius S, Cohn JN, Neutel J, et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial. *Clin Hypertens* 2004; 6 (1): 10-7.
12. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престарум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология* 2006; 6: 32-8.

13. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей-участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ – ПрестарИум В лечении артериальной гипертонии: анти-гипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. Кардиология 2007; 7: 35-40.
14. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. Hypertension 2003; 41: 1281-6.
15. Zhuo JL, Froomes P, Casley D, et al. Perindopril chronically inhibits angiotensin-converting enzyme in both the endothelium and adventitia of the internal mammary artery in patients with ischemic heart disease. Circulation 1997; 96(1): 174-82.
16. Ceconi C, Fox K, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2006; doi: 10.1016/j.cardiores.2006.10.021.
17. Bots ML, Remme WJ, Luscher TF, et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. Cardiovasc Drugs Ther 2007; DOI 10.1007/s10557-007-6041-3.
18. Rodriguez-Granillo GA. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary atherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). Am J Cardiol 2007; 100: 159-63.
19. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, et al. Coronary artery remodeling is related to plaque composition. Heart 2006; 92: 388-91.
20. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярный профил 2004; Приложение.
21. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. 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; 113: 1-13.
22. Telejko E. Perindopril arginine benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. Curr Med Res Opin 2007; 953-60.
23. ICH Steering Committee. Quality guidelines. Available from www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html/ [Accessed 9 May 2006].

Поступила 07/07-2008