



Возможности ингибиторов АПФ в клинической практике

Д.м.н., профессор Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, А.С. САФАРЯН

Возможности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в кардиологической практике хорошо известны. Но все ли мы о них знаем? На протяжении последнего десятилетия проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность ИАПФ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Результаты этих исследований нашли отражение в отечественных рекомендациях, согласно которым ИАПФ рекомендовано применять у больных артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, острым и перенесенным инфарктом миокарда и диабетической нефропатией [1–3].

ИАПФ являются одним из наиболее изученных классов антигипертензивных препаратов, эффективность которых вслед за диуретиками и β -блокаторами была доказана в крупномасштабных рандомизированных исследованиях с изучением конечных точек. Первым исследованием такого рода было исследование CAPPP (Captopril Prevention Project), в котором в течение 6 лет сравнивалась эффективность ИАПФ (каптоприл 50 мг/сут) с β -блокатором атенололом и метопрололом (50–100 мг/сут) или диуретиком гидрохлортиазидом (25 мг/сут) у 10 985 пациентов с АГ. Не было установлено различий в частоте объединенной конечной точки (фатальные и нефатальные инсульты и инфаркты миокарда, а также смертность от других сердечно-сосудистых причин) между группами пациентов, получавших ИАПФ и β -блокаторы и диуретики. В данном исследова-

нии был также продемонстрирован более благоприятный метаболический профиль каптоприла по сравнению с β -блокаторами и диуретиком. Частота возникновения сахарного диабета (СД) к концу исследования в группе каптоприла оказалась на 21% ниже [4].

Вместе с тем, многочисленные исследования свидетельствуют о благоприятных метаболических и сосудистых эффектах. Так, была выявлена способность ИАПФ повышать чувствительность тканей к инсулину при нейтральном или благоприятном влиянии на толерантность к глюкозе у больных АГ в сочетании с СД 2 типа или без него [5, 6]. При этом улучшение чувствительности к инсулину наблюдалось даже после двух лет лечения каптоприлом или его комбинацией с гидрохлортиазидом [7].

В других исследованиях длительное лечение каптоприлом [8], эналаприлом [9] и периндоприлом [10] не оказывало существенного влияния на чувствительность к инсулину и его уровень в крови при глюкозотолерантном тесте при СД 2 типа.

Ряд исследований выявил либо положительное, либо нейтральное влияние ИАПФ на липидный спектр [11, 12].

ИАПФ являются одним из самых эффективных классов препара-

тов в плане улучшения эндотелиальной функции (ЭФ). Описано, как минимум, два главных возможных механизма влияния ИАПФ на ЭФ. Известно, что ИАПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [13, 14] – мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: NO, эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации и простаглицлина (PGI₂). Другим механизмом действия ИАПФ является блокада образования ангиотензина II (АII), который рассматривается как индуктор оксидантного стресса, снижающего активность NO. АII обладает противоположным действием по отношению к NO, и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами [15–16]. Двойной механизм действия ИАПФ – блокирование образования ангиотензина II и предупреждение разрушения брадикинина, который стимулирует синтез эндотелиального NO, обуславливает антигипертензивное, антипролиферативное и ангиопротективное действие этих лекарственных средств.

Способность ИАПФ улучшать ЭФ и тормозить процессы атерогенеза была впервые продемонстрирована в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) [17]. В 6-месячном рандомизированном исследовании у 129 больных с ИБС изучали способность квинаприла восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию коронарных артерий, которую оценивали с помощью пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина при коронарографии. Было выявлено уменьшение



на 10–20% выраженности вазоконстрикторных реакций после терапии квинаприлом.

В исследовании BANFF Study была проведена сравнительная оценка коррекции ЭФ при 8-недельной терапии различными классами антигипертензивных препаратов (амлодипином, квинаприлом, эналаприлом, лозартаном) у 80 больных с ИБС. Выборка была представлена в основном мужчинами (80%), средний возраст которых составил $58 \pm 0,9$ лет. Факторы риска (ФР) распределялись следующим образом: гиперхолестеринемия была у 54% пациентов, АГ – у 26%, сахарный диабет – у 10%. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зафиксирован у 47% больных, 95% пациентов перенесли коронарную ангиопластику. В процессе лечения АД и липидный спектр крови достоверно не изменились, а эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии у больных с ФР улучшалась только на фоне лечения квинаприлом, в то время как амлодипин, эналаприл и лозартан не повлияли на ЭФ [18].

Именно улучшением ЭФ объясняют относительно новую область применения ИАПФ – профилактика осложнений и смерти у больных со стабильным течением ИБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза. Гипотеза о возможности профилактики осложнений у данной категории пациентов 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 [51], в которой участвовали 9297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом различной локализации (коронарная болезнь сердца, поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом и по крайней мере еще одним фактором риска (арте-

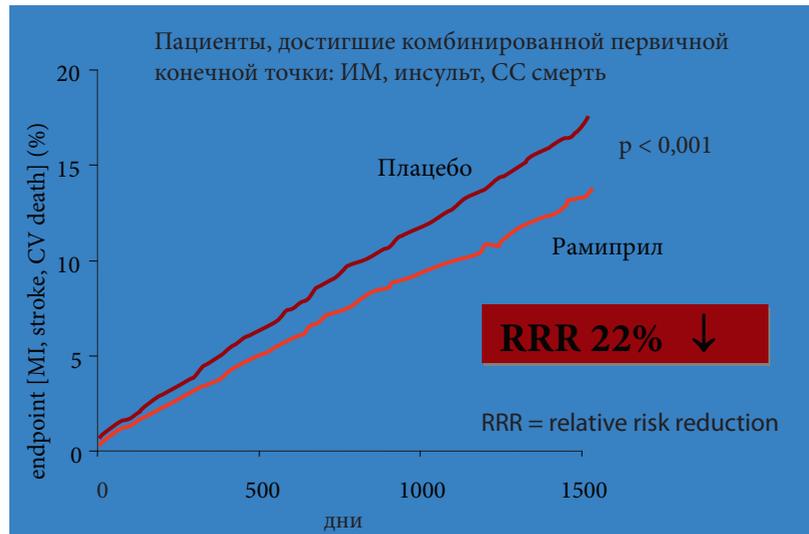


Рис. 1. Исследование HOPE: влияние терапии рамиприлом на частоту первичной конечной точки

риальная гипертензия, курение, микроальбуминурия или дислипидемия). 80% больных имели коронарную болезнь сердца, 55% – стенокардию, 52% – инфаркт миокарда в анамнезе, 43% – атеросклероз периферических артерий, у 25% – нестабильная стенокардия в анамнезе, а у 26% – аортокоронарное шунтирование в анамнезе, у 18% – чрескожная реваскуляризация коронарных артерий, у 11% – инсульт или транзиторная ишемическая атака. Почти половина пациентов страдали АГ и около

40% – СД 2 типа. Больным назначали плацебо или ИАПФ рамиприл (с титрованием доз от 1,25 до 10 мг) и продолжали наблюдение в среднем 5 лет. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) была зарегистрирована у 17,8% больных группы плацебо и у 14,0% больных группы рамиприла – снижение риска на 22%, $p < 0001$ (рис. 1). Терапия рамиприлом привела к снижению частоты важнейших компонентов этой конечной точки – ИМ, МИ (рис. 2, 3).

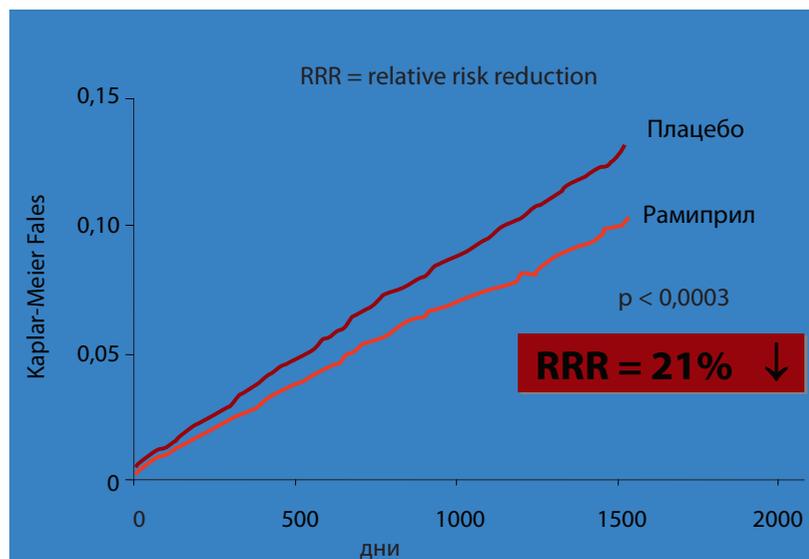


Рис. 2. Исследование HOPE: терапия рамиприлом привела к снижению частоты инфаркта миокарда

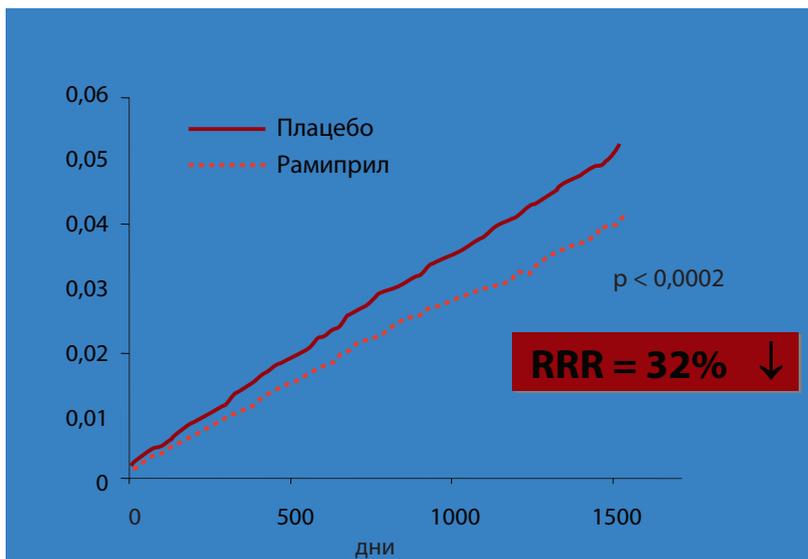


Рис. 3. Исследование HOPE: терапия рамиприлом привела к снижению частоты инсульта

Кроме того, установлено снижение общей смертности (с 12,2 до 10,4% в течение 5 лет), необходимости реваскуляризации, диабетических осложнений, развитие СД, остановки сердца, прогрессирования стенокардии или сердечной недостаточности. Представляет интерес тот факт, что снижение АД в группе рамиприла было сравнительно небольшим (АД -3/3 мм рт. ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата (см. табл.). Таким образом, в этом исследовании была подтверждена протективная роль рамиприла в профилактике 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 [20]. В него были включены 13 655 пациентов группы невысокого риска, без сердечной не-

достаточности (СН), страдавших стабильной коронарной болезнью сердца. В течение в среднем 4,2 лет им проводили лечение периндоприлом или плацебо. У больных группы периндоприла выявлено снижение частоты сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, внезапная смерть) 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 об эффективности ИАПФ в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, если строго опираться на принципы доказательной медицины, можно говорить о протективном эффекте периндоприла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и универсальном протективном

эффекте рамиприла у всех пациентов, имеющих клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульты, периферический атеросклероз).

Можно ли протективный эффект рамиприла и периндоприла распространить на весь класс ИАПФ? При отсутствии доказательной базы в отношении других препаратов ответ должен быть отрицательным. Более того, есть исследования, не подтвердившие протективного эффекта других ИАПФ. В плацебо-контролируемом исследовании REACE с участием 8290 пациентов со стабильной стенокардией без признаков сердечной недостаточности добавление 4 мг трандолаприла на фоне основной терапии не привело к дополнительному снижению осложнений [21]. Аналогично в плацебо-контролируемом исследовании SAMELOT, в котором участвовал 1991 пациент со стабильной ИБС без признаков СН, добавление 20 мг эналаприла к основной терапии не привело к более выраженному снижению осложнений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [22]. Не случайно в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии для замедления прогрессирования заболевания и улучшения прогноза у этой категории больных из ИАПФ рекомендованы только рамиприл и периндоприл [2]. Аналогично во втором пересмотре Российских рекомендаций по хронической сердечной недостаточности (ХСН) для профилактики этого заболевания у пациентов с ИБС рекомендуется назначение рамиприла либо периндоприла, как препаратов, имеющих доказательную базу [3].

Вместе с тем на сегодняшний день рамиприл является единственным ИАПФ, имеющим доказа-

Таблица. Исследование HOPE: влияние терапии рамиприлом на уровень АД

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

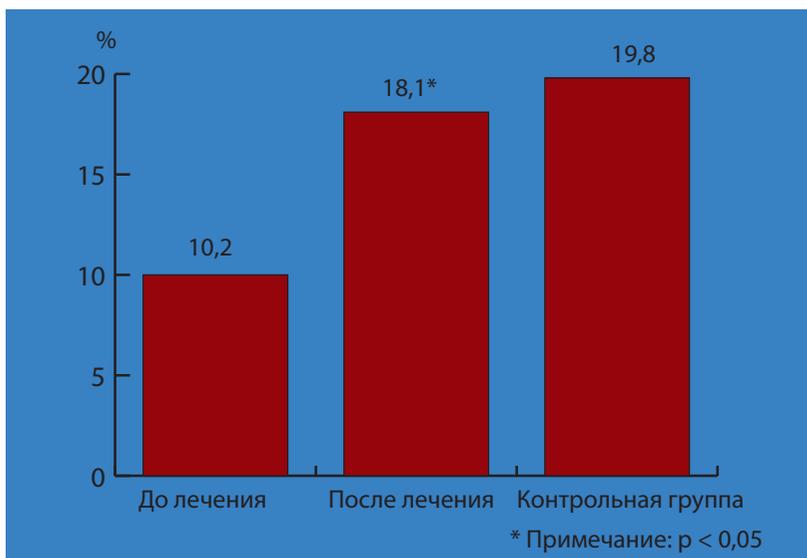


Рис. 4. Динамика ЭЗВД на фоне лечения Хартилом у пациентов с АГ

тельный эффект. В исследовании SECURE, которое проводилось в рамках HOPE, изучалось влияние рамиприла и витамина Е на состояние сонных артерий, оцениваемых с помощью ультразвукового метода. Было показано, что длительная терапия рамиприлом задерживала прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с атеросклерозом или СД, не имевших сердечной недостаточности [23].

В другой программе MICRO-HOPE в рамках исследования HOPE у 3577 больных СД 2 типа рамиприл снижал риск микрососудистых осложнений СД, таких как хроническая почечная недостаточность на 24% ($p = 0,027$) и ретинопатия на 22% ($p = 0,024$)

[24]. В двойном слепом рандомизированном исследовании AASK был продемонстрирован выраженный нефропротекторный эффект рамиприла. У 1094 пациентов с гипертензивной нефропатией (СКФ в пределах 20–65 мл/мин) рамиприл в дозе 2,5–10 мг более эффективно, чем амлодипин и метопролол, замедлял снижение СКФ, развитие ХПН и смерть у пациентов [25].

Таким образом, исследования свидетельствуют о мощном вазопротективном эффекте рамиприла, имеющем важное клиническое значение. В клинической практике кроме традиционного применения рамиприла при АГ и сердечной недостаточности необходимо использовать препарат в лечении пациентов практически с любыми проявлениями атеросклероза – коронарного, мозгового и магистральных сосудов, а также больных с нефропатией. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется эффективный генерик рамиприла Хартил. Данные недавно завершеного собственного исследования у 35 пациентов с артериальной гипертензией и ожирением продемонстрировали высокую эффективность и безопасность Хартила. По данным суточного мониторинга

на фоне 16-недельного лечения с утренним приемом Хартила в дозе 5–10 мг среднесуточная САД снизилась в среднем на 17,7 мм рт. ст., а ДАД в среднем на 9,5 мм рт. ст. У пациентов с вечерним приемом Хартила в дозе 5–10 мг среднесуточная САД снизилась в среднем на 20,0 мм рт. ст., ДАД – на 15,6 мм рт. ст. При этом ни у одного пациента не отмечалось побочных эффектов, приведших к отмене препарата. Кроме того, в исследовании установлена высокая вазопротекторная эффективность Хартила. На фоне лечения Хартилом достоверно увеличилась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии (манжеточная проба с помощью ультразвука высокого разрешения): 10,2% до лечения и 18,1% после лечения, $p < 0,001$ (рис. 4).

При этом величина ЭЗВД плечевой артерии после лечения Хартилом достигла уровня, наблюдаемого у пациентов контрольной группы, т.е. у лиц, не имевших ни одного фактора риска (курение, нарушение липидного обмена, избыточной массы тела) и, следовательно, без нарушения эндотелиальной функции.

Таким образом, представленный выше обзор международных и российских исследований позволяет по-новому взглянуть на возможности ИАПФ. Традиционные ниши применения ИАПФ (АГ, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия) в последние годы расширились благодаря доказательству мощного вазопротективного эффекта ИАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Особенно это касается двух представителей ИАПФ – рамиприла и периндоприла. По крайней мере, опираясь на данные доказательной медицины, о протективном эффекте в отношении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний можно говорить только об этих двух препаратах. ☺

Литература
→ С. 82–83.

Традиционное применение ИАПФ у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН в последнее время расширилось благодаря результатам ряда исследований, продемонстрировавших эффективность ИАПФ в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом.