ВОЗМОЖНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АПФ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВСЕ ЛИ О НИХ ИЗВЕСТНО?

Д.В. Небиеридзе*, А.С. Сафарян

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Возможности ингибиторов АПФ в клинической практике: все ли о них известно?

Д.В. Небиеридзе*, А.С. Сафарян

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

На основании обзора международных исследований представлены новые возможности применения ингибиторов АПФ (иАПФ). Широко известны традиционные ниши применения иАПФ — артериальная гипертензия, сердечная недостаточность. Однако исследования последних лет свидетельствуют об улучшении прогноза пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза при применении иАПФ. Данное качество иАПФ объясняют мощным вазопротекторным эффектом иАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Однако обзоры предостерегают врачей от распространения этого качества иАПФ на всех представителей этого класса. Строгую доказательную базу имеют только рамиприл и периндоприл.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, вазопротекция, снижение риска осложнений, рамиприл, генерик.

РФК 2010;6(4):528-531

ACE inhibitor possibilities in clinical practice: what we know about them?

D.V. Nebieridze*, A.S. Safarian

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

New possibilities of ACE inhibitors application on the base of international trials review are presented. Traditional therapy areas of ACE inhibitors (hypertension, heart failure) are well known. However recent studies have shown that ACE inhibitors improve prognosis in patients with clinically proved atherosclerosis. This ACE inhibitor ability is a result of their high vasoprotective effect. It provides new clinical possibilities for their use for slowing a progression of diseases associated with atherosclerosis. However this property can not be extended to all ACE inhibitors. Only ramipril and perindopril have a strong evidence base.

Key words: ACE inhibitors, vasoprotection, complication risk reduction, ramipril, generic drug.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):528-531

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dneberidze@gnicpm.ru

Введение

Ингибиторы АПФ (иАПФ) являются одним из самых популярных и часто назначаемых классов антигипертензивных препаратов в клинической практике. И это вполне естественно, поскольку ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Многочисленные исследования последних десятилетий убедительно продемонстрировали клиническую эффективность иАПФ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Результаты этих исследований нашли отражение в международных и отечественных рекомендациях, согласно которым иАПФ рекомендуется применять у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью, острым и перенесенным инфарктом миокарда и диабетической нефропатией [1, 2].

Профилактика осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска: рамиприл и периндоприл

Относительно новой областью применения иАПФ является профилактика осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Сведения об авторах:

Небиеридзе Давид Васильевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ ПМ

Сафарян Ануш Сергеевна, к.м.н., в.н.с. того же отдела

Гипотеза о возможности предупреждения осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска иАПФ проверялась в ряде крупных многоцентровых исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPA (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 [3], в котором участвовали 9 297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом различной локализации (ишемическая болезнь сердца (ИБС), поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом (СД) и по крайней мере еще одним фактором риска (АГ, курение, микроальбуминурия или дислипидемия). 80% больных имели ИБС: стенокардию — 55%, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе — 52%, нестабильную стенокардию в анамнезе — 25%; 43% — атеросклероз периферических артерий, 11% — инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Кроме того, 26% пациентов имели аортокоронарное шунтирование в анамнезе, а 18% — чрескожную реваскуляризацию коронарных артерий. Почти половина пациентов страдала АГ и около 40% — СД 2-го типа. Больным рандомизированно 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 (СС) смерть, ИМ или инсульт) была зарегистрирована у 26,8% пациентов, получавших плацебо, и у 22,8% — рамиприл.

Рисунок 1. Кривые Каплан-Мейера достижения комбинитной конечной точки (ИМ, инсульт, СС смерть) в группах приема рамиприла и плацебо (по данным исследования HOPE) [3]

Рисунок 2. Кривые Каплан-Мейера кумулятивных частот фатального и нефатального ИМ в группах рамиприла и плацебо [4]

стрирована у 17,8% больных группы плацебо и 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, инсульта (рис. 2,3). Кроме того, 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. Представляет интерес тот факт, что снижение АД в группе рамиприла было сравнительно небольшим (Δ АД 3/3 мм рт.ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата (табл. 1). 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 [6]. В него были включены 13 655 пациентов группы высокого риска, без сердечной недостаточности, страдавших стабильной ИБС. В течение в среднем 4,2 лет им проводили лечение периндоприлом или плацебо. У больных группы периндоприла выявлено снижение частоты сердечно-сосудистых событий (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 о новом клиническом направлении – эффективности иАПФ в плане замедления прогрессирования заболе-

Рисунок 3. Кривые Каплан-Мейера развития инсульта в группах лечения. Относительный риск развития инсульта в группе рамиприла по сравнению с группой плацебо составил 0,68 (95% доверительный интервал 0,56-0,84; $p = 0,0002$) [5]

ваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, если строго опираться на принципы доказательной медицины, можно говорить о протективном эффекте периндоприла у пациентов со стабильной ИБС и универсальном протективном эффекте рамиприла у всех пациентов, имеющих клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульты, периферический атеросклероз).

Ингибиторы АПФ: влияние на эндотелиальную функцию

Новая возможность использования иАПФ объясняется тем, что этот класс препаратов является одним из самых лучших в плане улучшения эндотелиальной функции (ЭФ). Описаны, как минимум, два главных воз-

Таблица 1. Динамика уровней САД и ДАД в исследуемых группах [3]

Исследуемая группа	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

можных механизма влияния иАПФ на ЭФ. Известно, что иАПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [7,8] — мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: NO, эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации и простациклина (PGI₂). Другим механизмом действия иАПФ является блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса, снижающего активность NO. Ангиотензин II обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами [9]. 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.

Можно ли протективный эффект рамиприла и периндоприла в плане замедления прогрессирования атеросклероза переносить на весь класс иАПФ? Вследствие отсутствия доказательной базы в отношении других препаратов ответ должен быть отрицательным. Более того, в плацебо-контролируемом исследовании PEACE с участием 8 290 пациентов со стабильной стенокардией без признаков сердечной недостаточности 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 сердечной недостаточности, добавление 20 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 больных рекомендуется дифференцированно подходить к назначению иАПФ и опираться на тех представителей, которые имеют доказательную базу [12]. Более того, 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 проводилось в рамках HOPE, изучалось влияние рамиприла и витамина E на состояние сонных артерий, оцениваемое с помощью ультразвукового метода. Было показано, что длительная терапия рамиприлом задерживала прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с атеросклерозом или сахарным диабетом, не имевших сердечной недостаточности [13]. Во многом благодаря этому исследованию в последних Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 года появилась новая ниша применения иАПФ — сопутствующий атеросклероз сонных артерий [14]. В программе MICRO-HOPE в рамках исследования HOPE у 3577 больных сахарным диабетом 2-го типа рамиприл снижал риск микрососудистых осложнений сахарного диабета, таких как хроническая почечная недостаточность 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 нефропротекторный эффект рамиприла. У 1 094 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 [16]. 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 предусмотреть пациентов практически с любыми проявлениями атеросклероза — коронарного, мозгового и магистральных сосудов.

Генерик рамиприла: доказательная база

Для практических врачей очень важно знать, что на российском фармацевтическом рынке имеется эффективный генерик рамиприла — Хартил.

Собственные данные завершеного многоцентрового исследования ХАРИЗМА у 35 пациентов с АГ и ожирением продемонстрировали высокую эффективность данного генерика рамиприла независимо от времени приема [17]. По данным суточного мониторинга, АД на фоне 16-недельного лечения с утренним приемом исследуемого генерика САД снизилось в среднем на 17,7 мм рт.ст., а ДАД в среднем — на 9,5 мм рт.ст.

Рисунок 4. Динамика ЭЗВД на фоне лечения генериком рамиприла (Хартил) у пациентов с АГ

*— $p < 0,05$ (по сравнению с исходными данными)

У пациентов с вечерним приемом препарата САД снизилось в среднем на 22,0 мм рт.ст., ДАД — на 15,6 мм рт.ст. При этом ни у одного пациента не отмечалось побочных эффектов. Более того, исследуемый препарат существенно улучшал эндотелиальную функцию, которая оценивалась на основании манжеточной пробы изучения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. Прирост ЭЗВД на фоне лечения рамиприлом составил $6,5 \pm 1,0\%$. При этом величина ЭЗВД после лечения рамиприлом была сопоставима с уровнем, который отмечался у обследованных лиц конт-

рольной группы без ФР (рис. 4). Таким образом, на фоне лечения генериком рамиприла (Хартил) отмечено выраженное улучшение ЭФ, что может свидетельствовать не только об адекватном антигипертензивном, но и вазопротективном эффекте, имеющем долгосрочное значение в плане улучшения прогноза пациентов.

Заключение

Таким образом, представленный выше обзор исследований позволяет по-новому взглянуть на возможности иАПФ. Традиционные ниши применения иАПФ (АГ, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия) в последние годы расширились благодаря мощному вазопротективному эффекту иАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения — замедление прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, надо четко понимать, что указанный эффект не является классовым, а характерен только для 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

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Третий пересмотр рекомендаций ВНОК и РМОАГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2: 1-32.
2. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность 2007; 8(2): 1-35.
3. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342(3): 145-53.
4. Dagenais G.R., Yusuf S., Bourassa M.G. et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. Circulation 2001; 104(5): 522-526.
5. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. BMJ 2002; 324(7339): 699-702.
6. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease 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(9386): 782-788.
7. 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: S46-56.
8. 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 Schmiedeberg Arch Pharmacol 1991; 344(1): 126-9.
9. Anderson T.J., Overhiser R.W., Haber H., Charbonneau F. A comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. J Am Coll Cardiol 1998; 31 (2 suppl A): 327A. Abstract.
10. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351(20): 2058-2068.
11. Nissen S.E., Tuscus E.M., 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(18): 2217-2226.
12. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации ВНОК (второй пересмотр). В Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс; 2009. стр 37-76.
13. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavic V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation 2001; 103(7): 919-25.
14. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25(6): 1105-87.
15. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355(9200): 253-259.
16. Agodoa L.Y., Appel L., Bakris G.L. et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(21): 2719-28.
17. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(2): 65-71.

Поступила 06.07.2010

Принята в печать 16.07.2010