

ДВА ЗАБОЛЕВАНИЯ – ОДИН ПРЕПАРАТ (ИНГИБИТОРЫ АПФ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС)

М. Мельник, доктор медицинских наук, профессор,
Б. Уваровская
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: melnik.m.v@gmail.com

Стабильность антигипертензивного эффекта Престариума А в течение суток (включая утренние часы, когда риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца особенно велик), высокая тканевая селективность препарата и хорошая переносимость позволяют рекомендовать его для лечения указанных больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, Престариум А.

Существенные изменения, произошедшие за последнее десятилетие во взглядах на патофизиологию, диагностику и лечение артериальной гипертензии (АГ), отражены в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013), разработанных Европейским обществом по АГ (ESH) совместно с Европейским кардиологическим обществом (ECS). Так, окончательно признана значимость эссенциальной АГ как ведущего модифицируемого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1]. Кроме того, внесены существенные дополнения: использована система деления на классы и уровни доказательности диагностических и терапевтических мероприятий, определены новые значения целевых уровней АД, предлагается свободный подход к выбору стартовой монотерапии любым препаратом из 5 основных классов антигипертензивных средств (класс доказательности IA), при этом преимущества лечения АГ определяются именно снижением АД.

Последние достижения в области кардиологии на клеточно-молекулярном уровне позволили критически

переосмыслить ряд считавшихся незыблемыми позиций в вопросах патофизиологии и лечения АГ.

Согласно современным представлениям, АГ «запускает» целую цепь событий (сердечно-сосудистый континуум), приводящих к развитию различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) и являющихся основной причиной сердечно-сосудистой смертности. К числу основных лечебных мероприятий при АГ отнесена необходимость нормализации функции эндотелия, поскольку, по мнению многих ведущих специалистов, АГ, являясь болезнью эндотелия, приводит к раннему формированию и быстрому прогрессированию ИБС.

Дисфункция эндотелия заключается в снижении способности эндотелиальных клеток секретировать эндотелийзависимый фактор релаксации (ЭЗФР) – NO с относительным или абсолютным увеличением синтеза сосудосуживающих, агрегационных и пролиферативных факторов. Одним из важных компонентов эндотелиальной дисфункции является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

РААС играет важную роль в регуляции АД, электролитного и водного баланса. Основным эффектором РААС является ангиотензин II (АТII), действие которого реализуется через специфические ангиотензиновые рецепторы (АТ-р). К настоящему моменту выделено 4 подтипа АТ-р(1–4). Наибольшее значение имеют АТ-р1 и АТ-р2, через стимуляцию которых реализуется большинство физиологических и патофизиологических эффектов АТII (рис. 1). АТ-р1 локализованы в кровеносных сосудах, сердце, почках, надпочечниках, печени, головном мозге и легких. АТ-р2 широко представлены в мозге, почках и других тканях плода. В постнатальном периоде их количество резко уменьшается, тем не менее АТ-р2 играют контррегуляторную роль в отношении АТ-р1. Функции АТ-р3 не изучены, а стимуляция АТ-р4 ангиотензином модулирует синтез ингибитора активатора плазминогена-1.

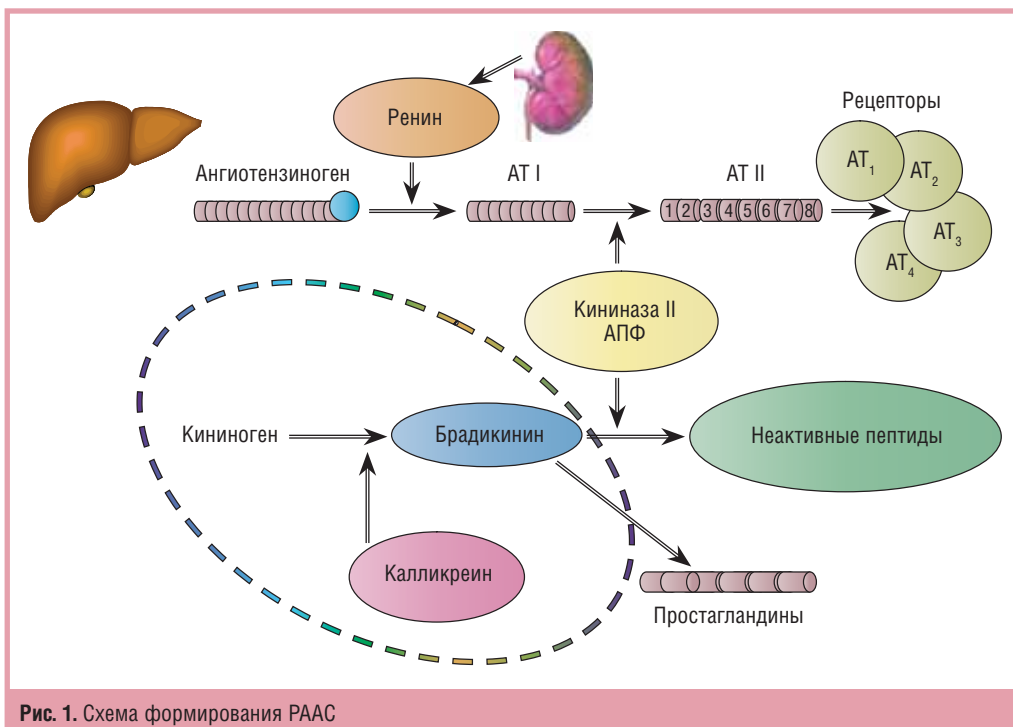


Рис. 1. Схема формирования РААС

АТII играет важную роль в атерогенезе и формировании ишемических осложнений. Он участвует в развитии окислительного стресса, воспалительных изменений в сосудистой стенке, вызывает вазоконстрикцию и способствует пролиферации гладких мышц сосудов, формированию фибринолитического дисбаланса. Атеросклеротическая бляшка (как стабильная, так и нестабильная) содержит АТII, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), рецепторы к ангиотензину, что указывает на участие АТII в событиях, связанных с атеросклеротическим процессом, в частности дестабилизацией бляшки.

Физиологический антагонист АТII – брадикинин оказывает противоположное действие на атерогенез. Он улучшает функцию эндотелия, обладает антиоксидантными свойствами и выраженным сосудорасширяющим и антипролиферативным эффектами.

Ингибиторы АПФ (ИАПФ), подавляя образование АТII и способствуя накоплению брадикинина, устраняют негативное влияние первого и потенцируют положительные эффекты последнего на сосудистую стенку. В частности, обусловленная ИАПФ дилатация коронарных сосудов является брадикинин-зависимой, а нормализация фибринолитического баланса обусловлена как подавлением образования АТII, так и накоплением брадикинина. Благодаря этим свойствам ИАПФ могут существенным образом влиять на атеросклеротический процесс.

Способность улучшать функцию эндотелия доказана для 4 групп фармакологических препаратов: антиоксидантов, антагонистов кальция, статинов, ИАПФ. При их распределении в порядке возрастания фармакологической эффективности воздействия на эндотелий прослеживается следующая последовательность: антиоксиданты (Убихинон – коэнзим Q_{10}) (\uparrow) + L-аргинин ($\uparrow\uparrow$) = антагонисты кальция ($\uparrow\uparrow$) + ингибиторы НМГ-СоА редуктазы (статины) ($\uparrow\uparrow\uparrow$) = ИАПФ. Таким образом, ИАПФ по силе воздействия на эндотелий сосудистой стенки превосходят статины, эффективность которых в профилактике и регрессе атеросклеротических поражений и дисфункции эндотелия доказана в многочисленных клинических исследованиях.

Все ИАПФ обладают кардио-, вазо-, нефропротективными и метаболическими эффектами.

- Кардиопротективные эффекты – антиишемическое действие: восстановление баланса между потребностью и обеспечением миокарда кислородом, снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), уменьшение объема и массы ЛЖ, замедление ремоделирования ЛЖ, уменьшение симпатической стимуляции, антиаритмические эффекты.
- Вазопротективные эффекты – восстановление и улучшение эндотелиальной функции, прямое антиатерогенное, антипролиферативное и антимиграционное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, антитромбоцитарный эффект, усиление эндогенного фибринолиза.
- Нефропротективные эффекты – снижение внутриклубочковой гипертензии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, увеличение диуреза (снижение объема циркулирующей крови); увеличение натрийуреза и уменьшение калийуреза и протеинурии, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов.

- Метаболические эффекты – улучшение метаболизма глюкозы, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, антиатерогенное (посредством снижения концентрации атерогенных липидов триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой и низкой плотности и увеличения содержания холестерина липопротеидов высокой плотности) и противовоспалительное действие.

Многопрофильность действия ИАПФ позволила назвать их «золотым стандартом» в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Известно, что эффекты блокады РААС зависят от воздействия на ее циркулирующую (плазменную) или тканевую (локальную) составляющую. Циркулирующая РААС определяет краткосрочные эффекты, самым значимым из которых является быстрое повышение АД и изменение частоты сердечных сокращений. Тканевая РААС отвечает за долгосрочные эффекты – такие, как структурное ремоделирование миокарда и артерий на фоне длительного повышения АД, развитие нефроангиосклероза. ИАПФ подавляют избыточную активность РААС (как ее циркулирующей, так и тканевой составляющей), воздействуя тем самым на различные звенья сердечно-сосудистого континуума.

В настоящее время известно >20 ИАПФ, которые на основе растворимости и метаболизма подразделяются на 3 класса (Orie L., 1994):

- класс I – липофильные лекарства, неактивные метаболиты которых имеют печеночный путь выведения (каптоприл);
- класс II – липофильные пролекарства:
 - подкласс IIA – препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки (квинаприл, эналаприл, периндоприл и др.);
 - подкласс IIB – препараты, активные метаболиты которых имеют печеночный и почечный пути элиминации (фозиноприл, мозексиприл, рамиприл, трандолаприл);
- класс III – гидрофильные лекарства, которые не метаболизируются и циркулируют в организме вне связи с белками плазмы и выводятся почками в неизменном виде (лизиноприл).

По продолжительности антигипертензивного действия ИАПФ принято классифицировать на препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2–3 раза в сутки (каптоприл), и препараты пролонгированного действия, которые обеспечивают круглосуточный контроль АД при приеме 1–2 раза в день (эналаприл, периндоприл, лизиноприл, фозиноприл, рамиприл и др.).

В реальной клинической практике следует также учитывать, что все ИАПФ приблизительно одинаково подавляют циркулирующую РААС, что подтверждается практически равнозначным снижением уровня АД при их назначении пациентам с АГ и продемонстрировано в метаанализе Cochrane Collaboration (2008), обобщившем данные 92 РКИ по монотерапии ИАПФ с участием 12 954 пациентов [3].

Что касается воздействия различных ИАПФ на тканевую РААС, то выявлена разница, обусловленная тканевой селективностью – способностью блокировать АТII непосредственно в тканях органов-мишеней, обеспечивая тем самым необходимую органопротекцию. Наибольшей тканевой селективностью обладают липофильные ИАПФ (эналаприл, периндоприл, рамиприл), тогда как гидрофильные ИАПФ (лизиноприл, квинаприл), уступают им в способности проникать через гистогематические барьеры и накапливаться в тканях.

Наибольшая тканевая селективность, согласно W. Louis и соавт. [4], определяется у периндоприла, который одинаково эффективно подавляет активность как циркулирующей, так и тканевой РААС. Этот факт особенно важен при выборе тактики лечения пациентов с осложненными формами АГ групп высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Среди таких пациентов, несмотря на мероприятия по раннему выявлению и профилактике сердечно-сосудистых факторов риска, преобладают больные с АГ и различными формами ИБС.

Оценке эффективности ИАПФ в лечении пациентов с АГ и ИБС посвящено большое количество исследований. Широта многообразного механизма действия ИАПФ позволяет с успехом использовать эти препараты при различных формах ИБС. Особенно интересны исследования, в которых ИАПФ назначали с профилактической целью больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Закончившееся в 2003 г. исследование EUROPA показало, что назначение периндоприла в дозе 8 мг/сут, эквивалентной дозе 10 мг периндоприла аргинина (Престариум А 10 мг), пациентам со стабильной формой ИБС приводило к снижению первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + нефатальный инфаркт миокарда + реваскуляризация миокарда) на 20%, при этом вероятность развития фатального и нефатального острого инфаркта миокарда понизилась на 24% [5]. Исследование показало, что использование Престариума в терапии стабильной ИБС дает дополнительные преимущества. Больные, принимающие по поводу этого заболевания всю необходимую, по современным представлениям, терапию (липидснижающие препараты, ацетилсалициловая кислота, β-блокаторы и другие антиангинальные средства) при добавлении к схеме лечения Престариума получают дополнительный выигрыш. При продолжении терапии разница в частоте осложнений между группами больных, принимавших Престариум либо плацебо, становилось все более очевидной и достигла максимума к концу наблюдения.

Следовательно, терапия Престариумом больных ИБС эффективна, если она постоянна и продолжительна: превен-

тивный эффект начинает проявляться через 1 год после начала лечения и возрастает с каждым годом. Переносимость Престариума в исследовании EUROPA была хорошей: только у 2,7% больных препарат пришлось отменить из-за кашля, 81% больных продолжали принимать Престариум >3 лет. Частота прекращения приема Престариума была такой же, как и плацебо (соответственно 19 и 16%), что характеризует его хорошую переносимость и высокую приверженность больных лечению.

В рамках проекта EUROPA было выполнено несколько дополнительных субисследований. Так, в субисследовании PERSUADE, посвященном изучению особенностей поражения артерий при сочетании ИБС и сахарного диабета (СД), у 1502 пациентов (15% всех включенных в исследование) с сочетанием ИБС и СД выявлено снижение риска развития в первичной комбинированной точке при терапии периндоприлом на 19% (в основном исследовании аналогичный показатель снизился на 20%) [6].

В исследовании PERTINENT выявлено положительное влияние периндоприла на маркеры атеросклероза: фибриноген, С-реактивный белок, D-димер, фактор Виллебранда, хромогранин и эндотелиальную NO-синтазу [7]. Терапия периндоприлом способствовала восстановлению нарушенного баланса АП II/брадикинин и снижению уровня фактора некроза опухоли-α. На фоне приема периндоприла наблюдалось достоверное повышение уровня брадикинина, который положительно коррелировал с увеличением активности eNOS и снижением скорости эндотелиального апоптоза.

Необходимо подчеркнуть, что периндоприл отличается наиболее выраженным эндотелийпротективным действием и способностью уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими ИАПФ. Кроме того, периндоприл накапливается также в адвентиции сосудистой стенки сосудов, что предупреждает фиброз сосудов и сохраняет их эластичность. Так, исследование PERFECT показало благоприятное влияние периндоприла на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса по данным УЗИ [8]. В исследовании PERSPECTIVE продемонстрирована положительная динамика атеросклеротического процесса в коронарных артериях у 118 больных в

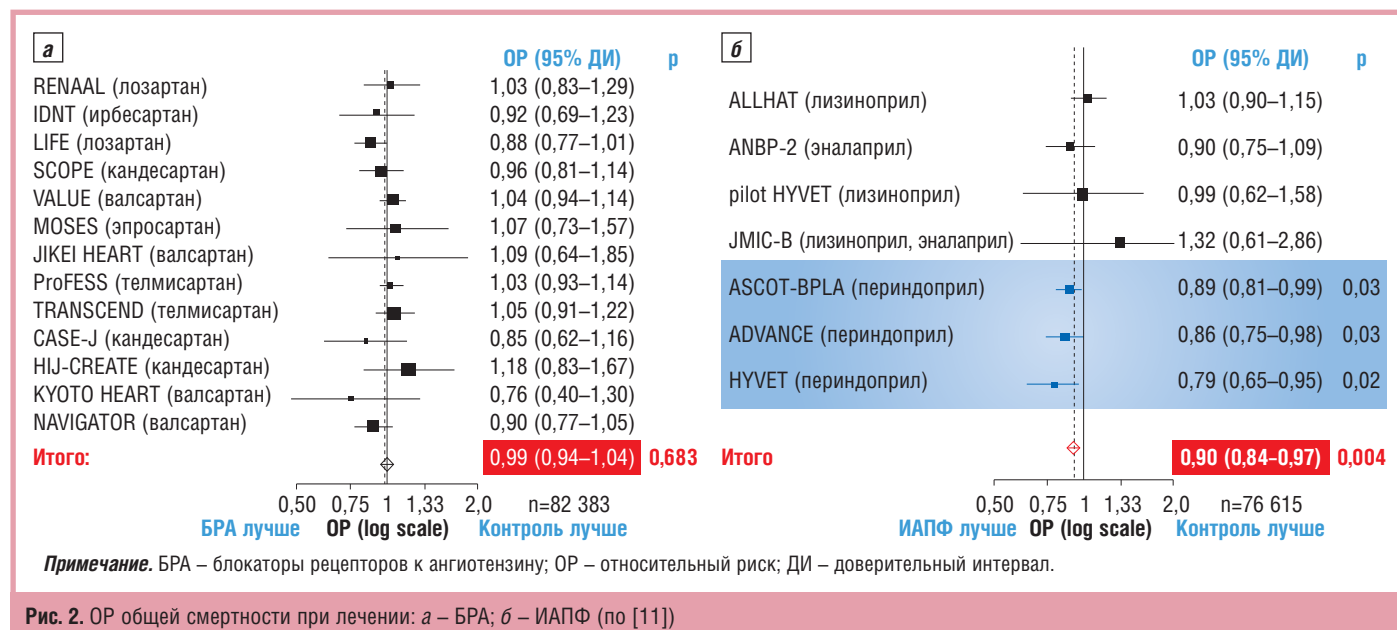


Рис. 2. ОР общей смертности при лечении: а – BRA; б – ИАПФ (по [11])

течение 3-летнего периода наблюдения при терапии периндоприлом (по результатам внутрисосудистого УЗИ) [9]. Отрицательное ремоделирование, характеризующее стабильность атером и обратное развитие атеросклеротического повреждения в коронарных артериях, выявили в 34,4% сегментах коронарных артерий в группе периндоприла и в 24,5% – в группе плацебо ($p=0,001$).

Всероссийским научным обществом кардиологов в 2004 г. была инициирована Национальная программа ПРЕМЬЕРА – Престариум у больных АГ с ИБС (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня АД [10]. В программе участвовали 199 врачей-кардиологов из 14 городов Российской Федерации. Целью клинической части программы стало изучение эффективности и безопасности достижения целевого уровня АД с помощью Престариума у больных АГ в сочетании с ИБС или факторами риска. Полученные результаты позволили сделать вывод о благоприятном влиянии Престариума не только на АД (достижение целевого уровня у 86% больных АГ в сочетании с ИБС или факторами риска), но и на клиническое течение заболевания на протяжении 6 мес. Эффект проявлялся в снижении частоты приступов стенокардии, уменьшении выраженности ишемических изменений миокарда по данным ЭКГ, снижении потребности в госпитализации и улучшении качества жизни больных.

Наконец, данные, представленные в 2012 г. в метаанализе, обобщившие результаты лечения 158 998 пациентов с АГ [11], еще раз убедительно доказали улучшение прогноза у больных с высоким риском осложнений (включая дополнительные факторы риска). Целью метаанализа была оценка влияния терапии ингибиторами РААС (ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина) на показатели общей смертности [11]. Снижение риска общей смертности продемонстрировано только в 3 исследованиях: ASCOT, ADVANCE, HYVET (рис. 2). В основе антигипертензивной терапии во всех 3 исследованиях был периндоприл в суточной дозе 10 мг.

В этой связи следует отметить, что ингибирование АПФ имеет дозозависимый характер. Периндоприла аргинин в дозе 5 мг ингибирует на пике действия около 80% АПФ, через 24 ч – до 60%. При увеличении дозы периндоприла аргинина до 10 мг его ингибирующая способность возрастает соответственно до 95 и 75%, что обуславливает выраженный гипотензивный эффект. В исследовании G. Tsoukas и соавт. [12] продемонстрировано, что повышение суточной дозы Престариума А с 5 до 10 мг дополнительно снижает САД и ДАД соответственно на 15 и 6 мм рт. ст. Кроме того, необходимо помнить, что по данным FDA (США), периндоприл относится к числу ИАПФ с наибольшей продолжительностью действия ($T/P=75-100\%$). Пролонгированный эффект периндоприла позволяет сформировать приверженность пациентов длительной терапии и обеспечивает надежный суточный контроль АД, в том числе предупреждая его подъем в ранние утренние часы, способный приводить к сердечно-сосудистым катастрофам.

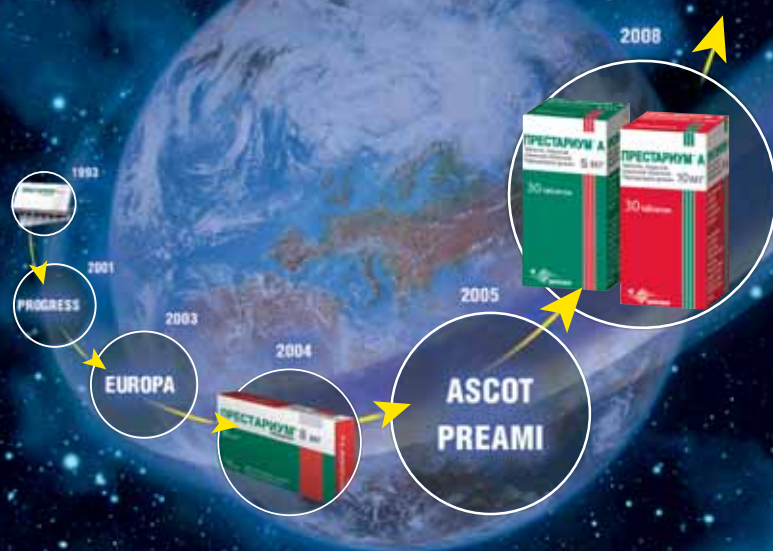
Таким образом, ИАПФ – большая группа лекарственных препаратов, характеризующихся многокомпонентной антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью. В последние годы получены убедительные доказательства того, что ИАПФ способны улучшить отдаленный прогноз у больных АГ, особенно при сочетании с ИБС и атерогенной дислипидемией. Престариум А является препаратом выбора у пациентов с АГ и ИБС; он включен в современные рекомендации по лечению как АГ, так и ИБС.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



Престариум А -

гарантия

доказанной

эффективности

Литература

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz R. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2013; 31: 1281–357.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы // *Кардиология.* – 2013; 12: 272.
3. Heran B., Wong M., Heran I. et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. The Cochrane Collaboration // *Cochrane database System. Rev.* – 2008; 4: CD003823. DOI:10.1002/14651858.CD003823.pub2
4. Ferrari R., Paganini G., Notarstefano P. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2005; 3: 15–29.
5. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study) // *Lancet.* – 2003; 362: 782–8.
6. Daly C., Fox K., Remme W. et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy // *Eur. Heart J.* – 2005; 26: 1369–78.
7. Ceconi C., Fox K., Remme W. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT // *Casrdiovasc. Res.* – 2007; 73 (1): 237–46.
8. Bots M., Remme J., Luscher T. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial // *Casrdiovasc. Drug. Ther.* – 2007; 21 (4): 269–79.
9. Rodriguez-Granillo G., Vos J., Bruining N. 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 (2): 159–63.
10. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА // *Прогресс в кардиол.* – 2006; 2: 1–4.
11. VanVark L., Bertrand M., Akkerhuis K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients // *Eur. Heart J.* – 2012; 33: 2088–97.
12. Tsoukas G., Anand S., Yang K. et al. For the CONFIDENCE Investigators // *Eur. Heart J.* – 2010; 31 (23): 2888–96.

TWO DISEASES: ONE DRUG (ACE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE)

Professor **M. Melnik, MD**; **B. Uvarovskaya**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Numerous controlled trials have demonstrated that ACE inhibitors are highly effective in reducing the cardiovascular risk in the treatment of patients with hypertension and coronary heart disease (CHD). The benefits of Prestarium A are the stabilization of its antihypertensive effect during 24 hours, including morning hours when a rapid elevation of blood pressure and high circadian frequency of ischemic episodes double the risk of complications in these categories of patients, as well as high tissue selectivity and good tolerability, which enables its recommendation for the treatment of patients with hypertension and CHD.

Key words: hypertension, coronary heart disease, ACE inhibitors, perindopril, Prestarium A.