

Возможности и пределы больших доз периндоприла в лечении ишемической болезни сердца

Н.В. Михайлова, О.А. Вартанова

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова

Possibilities and limits of high doses of perindopril in coronary artery disease

N.V. Michailova, O.A. Vartanova

Статья поступила в редакцию: 06.06.07. и принята к печати: 13.06.07.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой одну из актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на достигнутые за последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ИБС высокая смертность, ранняя инвалидизация, высокая стоимость лечения заставляют искать новые возможности эффективного лечения и профилактики данного заболевания.

Лечение стабильных форм ИБС преследует три главных цели: 1) увеличение продолжительности жизни за счет предотвращения инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти; 2) улучшение качества жизни за счет устранения или уменьшения клинических проявлений и/или инструментальных признаков ишемии миокарда; 3) коррекция факторов риска, способствующих развитию атеросклероза, являющегося патоморфологическим субстратом ИБС.

При выборе фармакотерапии в первичной и вторичной профилактике ИБС отдают предпочтение тем препаратам, которые снижают смертность больных коронарным атеросклерозом. Однако, несмотря на пропаганду здорового образа жизни и тактику применения медикаментозной терапии класса I и IIА, доказательности эффективности антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, гиполипидемических средств, блокаторов медленных кальциевых каналов, нитратов, а также проведение процедур коронарной реваскуляризации, ИБС остается одной из главных причин смерти во всем мире. Поэтому необходима новая стратегия вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. С этой точки зрения заслуживают внимания применение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) и в частности периндоприла.

В настоящее время ингибиторы АПФ активно используются в качестве антигипертензивных средств у больных с острым ИМ, с сахарным диабетом 2 типа, также являются препаратами выбора у больных с сердечной недостаточностью, что подтверждается клиническим улучшением и снижением смертности.

Первые сведения о том, что ингибиторы АПФ могут внести вклад в уменьшение ишемических событий, были получены в результате проведения больших клинических исследований (SAVE, SOLVD, CONSENSUS 1), включавших больных с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью. Ингибиторы АПФ отчетливо снизили частоту развития нестабильной стенокардии и повторного ИМ, которые были второстепенным объектом наблюдения.

Возможные механизмы антиишемического эффекта ингибиторов АПФ были выявлены при дальнейшем изучении. Результаты широкомасштабных исследований по-

казали, что нарушения структуры и функции эндотелия тесным образом связаны с дисфункцией тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и являются одним из важных аспектов патогенеза атеросклероза, клинических проявлений и осложнений ИБС. Известно, что в 90 % АПФ представлен в тканях миокарда и сосудов (гладкомышечные клетки и эндотелий). Миокардиальная ишемия вызывает активацию РААС и, следовательно, увеличение активности АПФ, что приводит к увеличению синтеза мощного системного вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II). Действие АТ II основано на стимуляции АТ I – рецепторов гладкомышечных клеток сосудов, а также на высвобождении вазоконстриктора эндотелина-1. Другой механизм, сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина с развитием его относительного дефицита. Таким образом, происходит нарушение баланса ангиотензин II/брадикинин в сторону увеличения вазоконстриктора и уменьшения вазодилататора.

Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза эндотелиального фактора релаксации – NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов.

Способность ингибиторов АПФ восстанавливать функцию эндотелия в результате подавления эффектов ангиотензина II была доказана в экспериментальных моделях на животных, причем наибольший эффект в этом направлении имели те ингибиторы АПФ, которые обладали наибольшей афинностью к тканевой (эндотелиальной) РААС (периндоприл, квинаприл, трандолаприл, рамиприл). В ходе крупных клинических исследований было получено яркое свидетельство нормализующего влияния ряда ингибиторов АПФ на эндотелиальную дисфункцию (TREND, BANFF).

Повреждение эндотелия тесным образом связано с развитием и прогрессированием атеросклероза, поскольку повышение активности ангиотензина II приводит к увеличению захвата липопротеидов низкой плотности макрофагами и эндотелиальными клетками, сосудистому воспалению (активации про-воспалительных генов, молекул адгезии, моноцитов и макрофагов), деградации матрикса вследствие повышения металлопротеиназ, повышению тромбообразования, усилению оксидативных реакций (активности NADH/NADPH, оксидазы, cNOS). С другой стороны, к прогрессированию атеросклероза при ишемии может приводить снижение уровня брадикинина, обладающего антиатерогенными эффектами (коррекция негативных эффектов ангиотензина II, повышение экспрессии cNOS и восстановление эндотелиальной функции, непря-

мое антиоксидантное действие, повышение фибринолиза, исправление сердечно-сосудистого ремоделирования).

В связи с тем, что в исследованиях на экспериментальных моделях атеросклероза выявлено наличие у ингибиторов АПФ прямого антиатерогенного действия, независимого от их антигипертензивного эффекта, в ряде клинических испытаний проводилась оценка влияния препаратов этого класса на выраженность анатомических проявлений атеросклероза. В части исследований использовалась коронароангиография, в других – ультразвуковая внемозговых отделов сонных артерий. Вероятно из-за различий в методологических подходах, дозировках ингибиторов АПФ, выраженности атеросклеротического процесса и тяжести сопутствующих заболеваний результаты неоднозначны (QUIET, TREND, SCAT, PART-2, SECURE, HOPE).

Таким образом, обоснованием использования ингибиторов АПФ для вторичной профилактики ИБС является наличие следующих эффектов: регуляция нейрогуморальных механизмов вазоконстрикции, улучшение функции эндотелия сосудов, антиатеросклеротический эффект, снижение риска разрыва бляшки, повышение фибринолиза, снижение артериального давления, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка.

Одним из перспективных ингибиторов АПФ в предупреждении прогрессирования ИБС и развития острых коронарных симптомов является периндоприл. Периндоприл – это ингибитор АПФ длительного действия (24-часовой контроль артериального давления), представляет собой пролекарство – в организме человека гидролизуется в активный метаболит периндоприлат. Биодоступность препарата не зависит от приема пищи, связывается с белками плазмы на 20 %, выводится преимущественно почками.

В результате применения периндоприла наблюдается ингибирование АПФ как на системном, так и на тканевом уровнях: в дозе 4 мг в сутки у больных ИБС препарат достоверно подавляет активность сывороточного АПФ до 65 %, в эндотелии – до 40 % по сравнению с контролем. Периндоприл способен проникать в стенку сосудов при кратковременном и при длительном пероральном применении, выявлен дозозависимый эффект и выраженное ингибирование эндотелиального АПФ и АПФ, содержащегося в адвентиции стенки сосуда.

Благодаря высокой тканевой специфичности, периндоприл оказывает более эффективную коррекцию эндотелиальной дисфункции, чем другие антигипертензивные препараты. Так, периндоприл в дозе 4 мг/сут через 6 месяцев лечения по данным ультразвукового метода улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией в отличие от нифедипина GITS (30 мг/сут) и атенолола (50 мг/сут).

Влияние периндоприла на ремоделирование сосудов хорошо изучено. Периндоприл восстанавливает структуру мелких резистивных артерий независимо от снижения уровня артериального давления (АД). Несмотря на сопоставимое снижение АД в группах больных, получавших лечение атенололом (титрование дозы до 100 мг/сут) и периндоприлом (титрование дозы до 4–8 мг/сут), только периндоприл достоверно нормализовал соотношение средней оболочки к просвету артерии путем прямого устранения структурных изменений стенки артерии.

Способность периндоприла улучшать эластичность сосудов и частично восстанавливать их функции было продемонстрировано в международном многоцентровом

исследовании Complior, в котором участвовало более 1500 больных. Лечение периндоприлом в течение 6 месяцев дало возможность достоверно уменьшить скорость пульсовой волны на участке от шейной до бедренной артерии, а также значительно снизить АД.

Первым большим клиническим доказательством целесообразности использования периндоприла у больных без сердечной недостаточности можно считать результаты исследования PROGRESS, показавшим, что на фоне терапии престарием снизился риск всех сосудистых осложнений на 26 %, причем нефатального инфаркта миокарда на 38 %. Окончательные данные о влиянии престарием на течение ИБС у больных со сравнительно невысоким риском развития неблагоприятных клинических исходов были получены в крупном многоцентровом клиническом исследовании EUROPA. Было включено более 12 000 больных ИБС со стабильной стенокардией без сердечной недостаточности. Прием периндоприла в течение 4 лет снизил риск развития сочетанного показателя сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и остановки сердца на 20 %, фатальный и нефатальный ИМ – на 19 %, частоту госпитализации больных в связи с развитием СН – на 39 %.

В рамках исследования EUROPA проводился дополнительный проект PERFECT, в котором было убедительно доказано, что престарием через 6 месяцев терапии способен достоверно увеличивать эндотелий-независимую вазодилатацию на 0,14 % ($p < 0,05$) в отличие от плацебо (0,02 %, $p = 0,07$).

Антиатерогенное действие периндоприла было продемонстрировано на различных экспериментальных моделях атеросклероза. Так у свиней, получавших корм с высоким содержанием жиров, престарием предупреждал развитие атеромы, делая ее более стабильной с меньшей вероятностью разрыва. В клиническом исследовании ингибитор АПФ периндоприл в отличие от блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана достоверно снизил повышенный уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена через 12 недель лечения больных сахарным диабетом 2 в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), который как известно играет важную роль в развитии атеросклеротических и тромботических осложнений.

При оценке прямого антиишемического эффекта периндоприла по данным стресс-ЭхоКГ с добутамином после 3-х месяцев лечения у больных, получавших активный препарат по сравнению с контрольной группой, уменьшились величина депрессии сегмента ST по ЭКГ на 42 % и индуцированная нагрузкой систолическая дисфункция на 39 %.

Целью нашей работы была оптимизация фармакотерапии больных ИБС со стабильной стенокардией с помощью больших доз периндоприла (8 мг/сут) для коррекции сниженного коронарного и миокардиального резервов.

Материалы и методы: в исследование включено 37 больных ИБС (мужчин 17, женщин 20, средний возраст $62,2 \pm 5,3$ лет) со стабильной стенокардией I–III ФК (I ФК – у 3 больных, II ФК – у 18, III ФК – у 16). Сопутствующая АГ I и II ст. была у 21, сахарный диабет 2 типа – у 9, гиперлипидемия – у 24 больных. У 100 % больных выявлено снижение коронарного резерва, несмотря на длительный прием антиишемической терапии, включающей антиагреганты (78 %), гиполипидемические средства (18 %), бета – блокаторы (65 %), блокаторы медленных кальциевых каналов (27 %), нитраты (62 %). За 1 месяц до исследования отменяли ингибиторы АПФ, после обследования назначали периндоприл (Престариум, «Лаборатория Сервье»), дозу титровали

в течение 2 недель до 8 мг/сут. Длительность лечения составила 6 недель. Оценка функциональных возможностей миокарда проводили с помощью ВЭМ – теста, стресс – ЭхоКГ, суточного мониторирования ЭКГ.

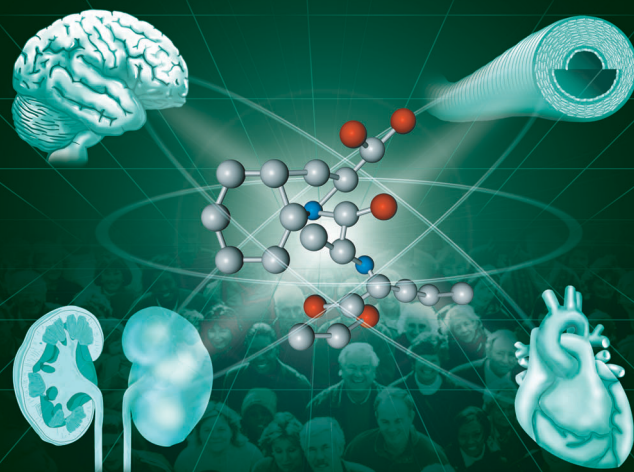
Результаты исследования: через 6 недель терапии периндоприлом было выявлено повышение коронарного резерва по данным ВЭМ – теста: достоверно увеличилась средняя продолжительность физической нагрузки на 17,1 % ($p < 0,05$), мощность последней ступени нагрузки возросла на 8,4 % ($p < 0,05$). По результатам суточного мониторирования ЭКГ достоверно уменьшилось количество эпизодов ишемии миокарда на 19,3 % ($p < 0,05$), общая продолжительность эпизодов ишемии миокарда – на 22,4 % ($p < 0,05$). Миокардиальный резерв оценивали по данным стресс – ЭхоКГ: выявлено снижение индекса нарушения локальной сократимости миокарда в покое на 11,3 % ($p < 0,01$), в меньшей степени после физической нагрузки – на 5,9 % ($p < 0,05$), преимущественно за счет уменьшения количества зон гипокинеза. По данным ЭхоКГ структурных изменений выявлено не было, отмечалось достоверное улучшение диастолической функции – увеличение значения VE/VA на 5,8 % ($p < 0,05$). Переносимость препарата была хорошей, нежелательные побочные эффекты в виде кашля и кожного зуда выявлены у 5 % больных.

Таким образом, периндоприл (Престариум, Сервье) в больших дозах – 8 мг/сут через 6 недель лечения предоставляет дополнительные возможности для антиишемической терапии больных ИБС со стабильной стенокардией: повышает коронарный резерв – уменьшает длительность эпизодов ишемии миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает миокардиальный резерв – регистрирует локальную сократимость и диастолическую функцию левого желудочка.

Литература

1. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Медикаментозное лечение стенокардии: надежды и разочарования // Русский медицинский журнал, том 10, № 19, 2002.
2. Мареев В.Ю. Новый век – эра применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии // Русский медицинский журнал, № 8, 2002.
3. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Современные аспекты фармакотерапии ишемической болезни сердца // Лечащий врач. – 2003 – №6 – С 14–19.
4. Хирманов В.Н. Что лежит в основе эффективности лечения периндоприлом больных ишемической болезнью сердца – небольшое снижение артериального давления или нечто большее? Итоги и перспективы исследования EUROPA // CONSILIUM MEDICUM, том 6, № 1, 2004.
5. Fogari R, Pasotti C, Zoppi A, et al. Effect of perindopril and atenolol on plasma PAI-1 in hypertensive patients with acute ischemic stroke. J Hypertens 2002;20(Suppl 4):S145.
6. PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet; 2004;358:1033–41.
7. 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;362:782–788.

Оцените новые возможности для ваших пациентов в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений



ПРЕСТАРИУМ®

ПЕРИНДОПРИЛ

1 раз в день

Показания:

- Артериальная гипертония
- Профилактика повторного инсульта
- Сердечная недостаточность

Новое показание: стабильная ИБС

- Эффективный контроль АД в течение дня при однократном приеме
- Защита органов-мишеней
- Улучшение прогноза у больных ИБС
- Отличная переносимость и безопасность терапии
- Удобный режим дозирования: 4-8 мг 1 раз в день

Регистрационный номер ПН 015645/01 от 05.08.2005



Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.