

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии и не только. Упрочение позиций.

А.О. Конради

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

Конради А.О. — президент ООО «Антигипертензивная Лига», заместитель директора ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России по научно-исследовательской работе, заведующая научно-исследовательским отделом артериальных гипертензий, доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702–37–33. E-mail: ahleague@mail.ru (Конради Александра Олеговна).

Резюме

В данном обзоре представлены современные представления о роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистого континуума. Приведены основные результаты ключевых исследований с применением этого класса антигипертензивных препаратов, последние рекомендации по применению комбинированной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сердечно-сосудистый континуум, периндоприл аргинин.

Angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension and beyond: The position hardens

A.O. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702–37–33. E-mail: ahleague@mail.ru (Alexandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, the Assistant Director for Research, the Head of the Hypertension Research Department at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, the President of Antihypertensive League).

Abstract

The article reviews data on angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients, and summarizes their role in preventing cardiovascular continuum. The main results of the most important clinical trials, and the recent recommendations on combination therapy are presented.

Key words: arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, cardiovascular continuum, perindopril.

Статья поступила в редакцию: 18.10.10. и принята к печати: 19.10.10.

Введение

Становление ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в ряду препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ) с позиций сегодняшнего дня представляется почти безоблачным. Появление первых препаратов в практике врача совпало с бурным изучением физиологии ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в связи с чем на данный класс возлагались особые надежды. И, хотя ИАПФ не удалось продемонстрировать большую в сравнении с другими классами собственно антигипертензивную активность, их нарастающее по частоте применение быстро нашло подтверждение позитивных эффектов на суррогатные и жесткие конечные точки при многих патологических состояниях. Этот класс препаратов в 90-е годы прошлого столетия завоевал лидирующие позиции по частоте назначения при лечении АГ, а также вошел в состав базовой терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и с

нефропатией. В дальнейшем еще одной «нишей» ИАПФ в начале XXI века становится ИБС, когда периндоприл (Престариум) в дозе 8 мг в исследовании EUROPA [1] демонстрирует свой потенциал не только в отношении снижения АГ, но и в отношении улучшения прогноза больных стабильной стенокардией. Даже появление новых препаратов, блокирующих эффекты ангиотензина II, таких как блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) и ингибиторы ренина, что, безусловно, расширяет возможности терапии, особенно органопroteкции, почти не привело к ослаблению интереса к ИАПФ и мало сказалось на частоте их использования. Строго говоря, несмотря на огромное количество исследований и большие финансовые вложения в новый класс препаратов, БРА на сегодняшний день так и не удалось продемонстрировать значимые преимущества перед ИАПФ, за исключением лучшей переносимости лечения. Дискуссия последних лет по поводу различий в кардиопротекции и

церебропротекции между этими двумя классами также может считаться законченной благодаря опубликованию метаанализа 2009 г. [2], в котором было четко показано, что применение ИАПФ не сопровождается относительным повышением частоты инсульта, и, напротив, БРА не имеют никакого отношения к повышению частоты инфаркта миокарда (ИМ). Однако следует иметь в виду, что данных доказательной медицины о кардиопротективном эффекте ИАПФ сегодня несколько больше, и их позиции в этом аспекте сильнее, чем в отношении профилактики инсульта.

Доказательная медицина об ИАПФ. Место периндоприла

Звездный путь ИАПФ практически не был устлан терниями. Достаточно лишь перечислить те крупнейшие исследования, в которых они показали свои возможности при ключевых кардиологических заболеваниях: SAVE, AIRE, TRACE, GISSI-3, ISIS-4, SMILE, CATS, CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT-II, ATLAS, HOPE, EUROPA, PREAMI. Результаты этих исследований привели сегодня к четкому представлению, что замедление развития сердечно-сосудистого континуума неразрывно связано в блокаде РАС, в частности с применением ИАПФ.

Перечислить сегодня все имеющиеся данные доказательной медицины в отношении позитивных эффектов ИАПФ практически невозможно. Учитывая несомненные преимущества в лечении ХСН, а также в коррекции нефропатии при сахарном диабете тип 1, в настоящем обзоре будут обсуждаться те аспекты по-

зитивных эффектов, в первую очередь периндоприла, которые в меньшей степени закрепились в повседневной клинической практике.

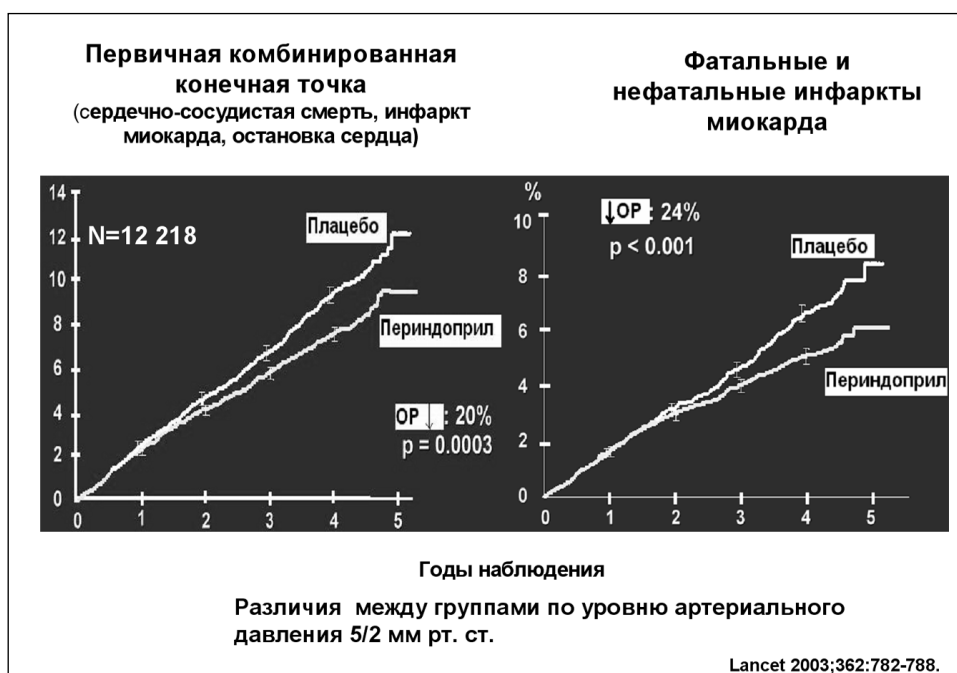
ИАПФ в профилактике коронарных событий. Исследование EUROPA

Снижение риска коронарных осложнений на фоне терапии ИАПФ было показано еще в исследовании HOPE [3]. Практически все исследования, в которых изучались ИАПФ, продемонстрировали снижение риска развития ИМ и других коронарных событий у пациентов с АГ.

Одним из важных этапов в истории ИАПФ, которые определили новые показания для данного класса, явилось исследование EUROPA [1], результаты которого обсуждаются в литературе уже несколько лет, однако их внедрение в практику, к сожалению, далеко от желаемого.

Это было плацебо-контролируемое исследование у более чем 12000 больных с выявленной ранее стабильной ИБС без ХСН. Периндоприл, как исследуемый препарат, назначался в дозе 8 мг в дополнение к принимаемой терапии бета-блокаторами (62 %), липидснижающими препаратами (58 %) и дезагрегантами (92 %). На фоне терапии снижение частоты сердечно-сосудистых событий было большим, чем можно было бы ожидать от собственно снижения АД (5/2 мм рт. ст. в среднем по группе), что послужило основанием для формулировки представления о плейотропных эффектах периндоприла в отношении уменьшения риска коронарных событий, включая улучшение функции эндотелия (рис. 1). Следует отметить, что лишь 27 % пациентов в исследовании имели АГ. Эффекты терапии на прогноз практически

Рисунок 1. Результаты исследования EUROPA



Примечание: Плацебо-контролируемое исследование у более чем 12000 больных с документированной стабильной ишемической болезнью сердца без сердечной недостаточности. Периндоприл назначался в дозе 8 мг в дополнение к принимаемой терапии бета-блокаторами (62 %) липидснижающими препаратами (58 %) и дезагрегантами (92 %). Исследование, в котором за 1 год до его окончания было изменено определение первичных конечных точек в связи с появлением новых точных методов диагностики инфарктов миокарда в том числе у больных с острым коронарным синдромом.

не зависели от принимаемой сопутствующей терапии (рис. 2). К сожалению, несмотря на убедительную доказательную базу, периндоприл в дозе 8 мг (10 мг соответственно для Престариума А) крайне редко назначается пациентам с ИБС.

ИАПФ в профилактике инсульта

Огромный интерес к инсульту как к первичной и вторичной конечной точке во всех исследованиях по антигипертензивной терапии появился с конца 90-х годов XX века, когда стало очевидно, что число инсультов, регистрируемых в клинических исследованиях по АГ, превышает число ИМ. Сегодня мы можем утверждать, что антигипертензивная терапия способна снизить риск инсульта до 40 %. В понимание этого внесли вклад два крупнейших и основополагающих исследования — HOPE [3] и PROGRESS [4]. Оба эти исследования были плацебо-контролируемыми, но оба убедительно показали снижение риска как первичного, так и повторного инсульта на фоне ИАПФ (рампиприл и периндоприл соответственно).

Результаты исследования PROGRESS, которые сегодня уже можно считать классическими, определили наше отношение к вторичной профилактике инсульта у больных АГ с высоким нормальным АД. Безусловно, в исследовании наблюдались различия в уровне АД между группами, получающими плацебо и активную терапию, хотя они были не очень существенными (рис. 3). При этом исследование продемонстрировало преимущества терапии ИАПФ (периндоприл) и их комбинации с диуретиками в профилактике повторного инсульта (рис. 4). Следует отметить, что в группе активной терапии отмечено значимое снижение частоты случаев деменции, связанных с инсультом, на 34 % ($p = 0,03$).

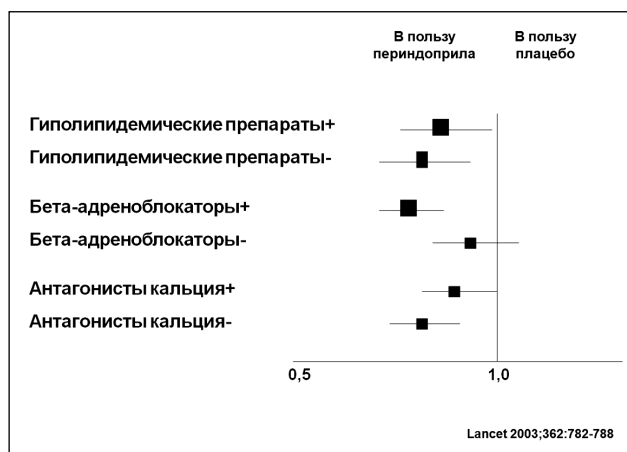
ИАПФ и риск развития сахарного диабета

Частота новых случаев сахарного диабета была достоверно ниже при приеме ИАПФ как в плацебо-контролируемом исследовании HOPE [3], так и в сравнительных исследованиях CAPPP и ALLHAT [5–6]. Причем в последних двух этот эффект ИАПФ не трансформировался в существенные различия по сердечно-сосудистым исходам в целом. Сегодня можно отметить, что ИАПФ обладают способностью уменьшать риск развития сахарного диабета, особенно в сравнении с диуретиками и бета-блокаторами, однако этот эффект в большей степени доказан для БРА.

ИАПФ и риск развития фибрилляции предсердий

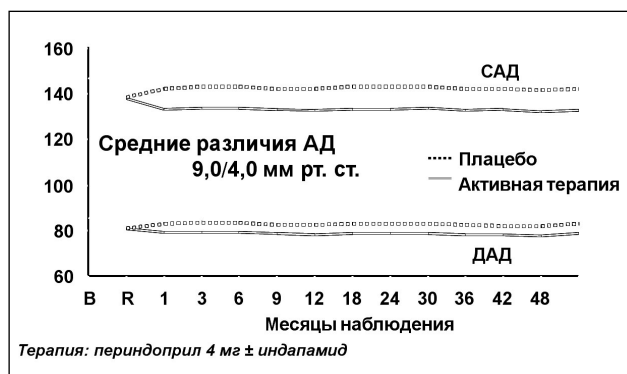
В последние годы накапливается все больше данных о роли блокады РАС в профилактике фибрилляции предсердий (ФП). Эта концепция чаще обсуждается в отношении БРА, благодаря данным таких исследований, как LIFE и VALUE [7–8]. Однако имеется немало данных в пользу аналогичного эффекта у ИАПФ. В частности, снижение риска ФП было отмечено в исследованиях SOLVD и TRACE HOPE [9–10]. Метаанализ 2005 г. [11], в котором специально анализировался этот вопрос, показал снижение риска развития ФП на фоне длительной тера-

Рисунок 2. EUROPA: частота событий в подгруппах в зависимости от принимаемой терапии



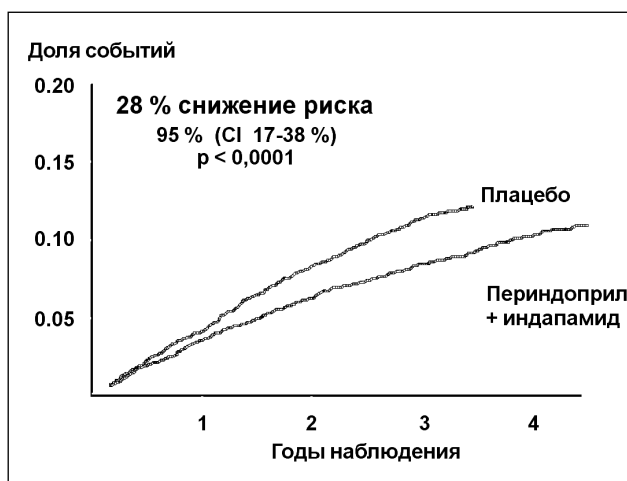
Примечание: Дополнительное назначение периндоприла привело к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимающих липидснижающие препараты и бета-блокаторы.

Рисунок 3. Различия в уровне артериального давления в исследовании PROGRESS



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 4. Снижение риска инсульта в исследовании PROGRESS



пии ИАПФ, что справедливо также и для БРА. В связи с этим блокада РАС сегодня рассматривается как терапия «вверх по течению» для ФП.

ИАПФ и поражение почек

Ингибиторы АПФ по современным представлениям занимают одну из ведущих позиций в отношении нефропротекции у больных АГ и сахарным диабетом, а также при паренхиматозных заболеваниях почек. К основным механизмам нефропротективного эффекта относят (табл. 1) снижение внутрисосудистой гипертензии, что существенно для всех ренопаренхиматозных заболеваний, в том числе для диабетической нефропатии. Следствием этого является уменьшение протеинурии, которая сама является фактором прогрессирования поражения почек, и увеличение скорости клубочковой фильтрации. Кроме этого, ИАПФ способствуют увеличению диуреза, увеличению натрийуреза и уменьшению экскреции калия.

Таблица 1

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

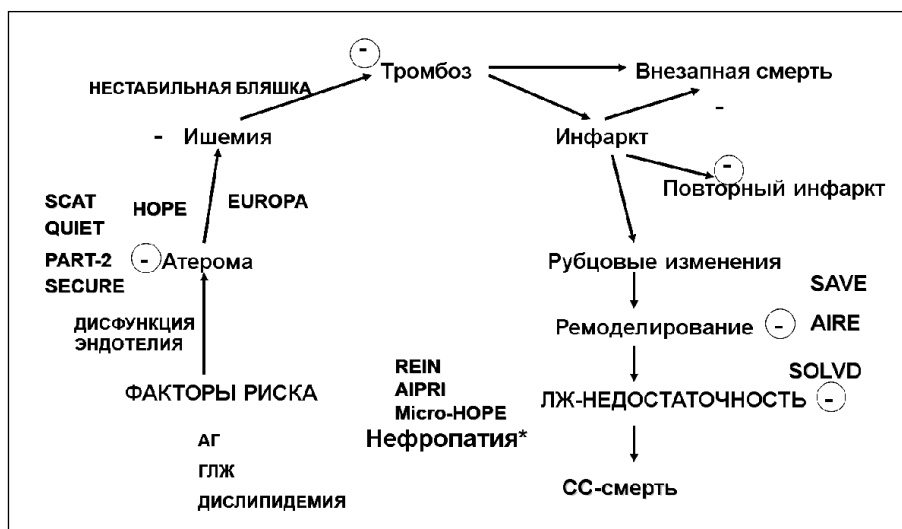
Вазодилатация эфферентной артериолы
Снижение внутрисосудистой гипертензии
Снижение проницаемости капилляров клубочка
Увеличение площади поверхности фильтрации
Уменьшение: продукции мезангием макромолекул
продукции факторов роста
продукции аммония
повреждения проксимальных канальцев
реабсорбции натрия
Снижение образования эндотелина, трансформирующего фактора роста бета
Вазодилатация *vasa recta*

АГ приводит к поражению почки двумя основными механизмами — клубочковой ишемии за счет сужения прегломерулярных артерий и перигломерулярного фиброза и увеличения интрагломерулярного давления. Примерно каждый 13-й больной гипертонической болезнью имеет повышение креатинина сыворотки [12]. Ряд исследований продемонстрировал преимущества ИАПФ перед диуретиками, бета-блокаторами и кальциевыми блокаторами у таких пациентов [13].

Оптимальные комбинации для ИАПФ

В последние годы также произошли некоторые изменения представлений в отношении оптимального состава комбинированной терапии. Если ранее тиазидовый диуретик являлся составной частью большинства фиксированных комбинаций и широко рекомендовался к применению, в том числе с бета-блокаторами, то в настоящее время больше внимания уделяется сопутствующим метаболическим факторам риска и негативным метаболическим эффектам ряда антигипертензивных препаратов, в частности бета-блокаторов и тиазидовых диуретиков. В связи с этим в лечении пациентов с высоким кардиометаболическим риском, в первую очередь с высоким риском развития сахарного диабета, на первый план стали выходить комбинации препаратов с позитивным или нейтральным эффектом на углеводный и липидный обмен — ИАПФ (БРА) и антагонистов кальция. Комбинация бета-блокатора с диуретиком признана вовсе нерациональной [1]. Комбинация периндоприла и амлодипина привлекла к себе внимание благодаря результатам исследования ASCOT, которые произвели определенную революцию в наших представлениях об оптимальной комбинированной терапии [14]. В настоящее время в России зарегистрирована фиксированная комбинация Престариума А и амлодипина (Престанс, «Лаборатории Сервье», Франция), доступная в четырех дозировках —

Рисунок 5. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и механизмы прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений



Примечание: Антиатеросклеротический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — снижение образования неоинтимы, уменьшение дисфункции эндотелия, стабилизация бляшки, фибринолиз. Экспериментальные модели — обратное развитие атеросклероза. Имеется основание предполагать наличие дополнительных, помимо снижения артериального давления, органопротективных эффектов. ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; АГ — артериальная гипертензия; СС-смерть — сердечно-сосудистая смерть.

5/5; 10/5; 5/10 и 10/10 мг (доза периндоприла аргинина и амлодипина соответственно). Однако комбинация ИАПФ с тиазидными диуретиками не потеряла своей актуальности, и, если диуретик не является составной частью терапии при двухкомпонентной терапии, то он практически в обязательном порядке должен быть назначен в качестве третьего препарата.

В заключение необходимо отметить, что торможение прогрессирования сердечно-сосудистого континуума в настоящее время невозможно себе представить без применения ИАПФ на различных его стадиях (рис. 5). Безусловно, многие эффекты ИАПФ являются класс-специфичными, но ряд эффектов продемонстрирован только для отдельных представителей данного класса. В этом аспекте периндоприл аргинин (оригинальный препарат Престариум А, «Лаборатории Сервье», Франция) выгодно отличается по имеющимся доказательствам в отношении лечения пациентов с доказанной ИБС и в комбинированной терапии для профилактики повторного инсульта.

Литература

1. 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. — Vol. 362, № 9386. — P. 782–788.
2. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 11. — P. 2121–2158.
3. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355, № 9200. — P. 253–259.
4. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial period of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358, № 9287. — P. 1033–1041.
5. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPP) // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353, № 9153. — P. 611–616.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.
7. Julius S., Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 2022–2031.
8. Lindholm L.H., Ibsen T., Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE) // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359, № 9311. — P. 1004–1010.
9. Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F., Ahn S.A., Bangdiwala S.I. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361, № 9372. — P. 1843–1848.
10. Sleight P. Angiotensin II and trials of cardiovascular outcomes // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89, № 2A. — P. 11A–16A.
11. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 11. — P. 1832–1839.
12. Ruilope L.M., Alcazar J.M., Hernandez E., Praga M., Lahera V., Rodicio J.L. Long-term influence of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension // *Kidney Int.* — 1994. — Vol. 45. — P. S171–S173.
13. Martinez M., Moreno A., Aguirre A. et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 2. — P. 319–326.
14. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. 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-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9489. — P. 895–906.