

CONSILIUM MEDICUM

РЕПРИНТ

ЖУРНАЛ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ

**Место ингибиторов
ангиотензинпревращающего фермента
в профилактике и лечении сердечно-
сосудистых заболеваний**

Н.А. Ваулин

Материал был опубликован в № 11, 2005 г.



«Болезнь не может приспособливаться
к знаниям врача» Парацельс

Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Н.А.Ваулин

Городская клиническая больница №29, Москва

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В последние десятилетия активно изучалось действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при различных заболеваниях сердца и сосудов. В связи с необходимостью систематизировать данные научных исследований и накопленный опыт практического использования этих препаратов Европейское кардиологическое общество в 2004 г. выпустило документ – соглашение экспертов по применению ИАПФ при сердечно-сосудистых заболеваниях. Основные положения этого документа рассмотрены в настоящей статье.

В тексте используются стандартная классификация обобщенности и уровня доказанности лечебных вмешательств, приведенная в табл. 1.

Фармакокинетический профиль

Степень абсорбции варьирует у разных ингибиторов в пределах 25–75%. Пища либо не влияет на скорость абсорбции, либо снижает ее, но не меняет степень абсорбции. Некоторые ИАПФ являются пролекарствами, т.е. попадают в организм в неактивном виде и активизируются только после гидролиза в печени и других тканях желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Пиковая концентрация ИАПФ в плазме достигается через 1–4 ч после приема внутрь. Про-ИАПФ более липофильны и легче проникают в органы-мишени, где превращаются в активный препарат. Большинство ИАПФ и их метаболитов в основном выводятся почками, в то время как фозиноприл, зофеноприл, трандолаприл и спираприл выделяются через печень и почки (табл. 2) [3].

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью сниженная абсорбция и биотрансформация могут отсрочить время начала действия препаратов. Сниженная функция почек приводит к снижению экскреции и увеличению продолжительности действия, поэтому при почечной недостаточности (клиренс креатинина 30 мл/мин и менее) рекомендуется снижение доз препаратов [3]. Фозиноприл, спираприл, трандолаприл и зофеноприл экскретируются как с желчью, так и с почками, и для них почечная недостаточность не столь критична (см. табл. 2). При приеме указанных препаратов не столь критично наличие почечной недостаточности.

Механизм действия

ИАПФ конкурентно блокируют превращение ангиотензина-1 (АТ-1) в ангиотензин-2 (АТ-2) за счет снижения активности циркулирующего и тканевого АПФ. Кроме того, они снижают секрецию альдостерона и вазопрессина, активность симпатической нервной системы и трофические эффекты ангиотензина. Однако эти препараты не влияют на эффекты АТ-2, опосредованные активацией рецепторов АТ-1 и АТ-2, и не взаимодействуют напрямую с другими звеньями РААС [1, 2, 4–7]. Наконец, ИАПФ способны тормозить активность кининазы II и тем самым увеличивать уровень брадикинина в крови. Это приводит к выделению NO и вазоактивных простагландинов (простациклина и простагландина E₂) [8, 9]. В настоящее время блокирование АПФ в плазме представляется менее значимым при хроническом приеме ингибиторов, чем их воздействие на фермент в тканях различных органов (сосудистой стенке, почках, серд-

це). Именно это действие и определяет эффективность ИАПФ [10].

В зависимости от группы, к которой присоединяется атом цинка в молекуле, ИАПФ разделяют на три типа: с сульфгидрильной, с карбоксильной и с фосфорильной группой (см. табл. 2).

Поскольку механизм действия у всех ИАПФ одинаков, их основные эффекты являются класс-специфичными, но существуют значительные различия в отношении способности связываться с АПФ в тканях и по фармакокинетическим свойствам. Все это теоретически может выражаться различиями в уровне накопления в тканях организма и в клинической эффективности. Это положение не получило практических подтверждений, и в настоящее время считается, что все ингибиторы одинаково хорошо снижают артериальное давление. При выборе препарата следует руководствоваться результатами крупных клинических исследований, где тот или иной препарат продемонстрировал свою эффективность.

Эффекты ИАПФ

Гемодинамические эффекты

ИАПФ снижают общее периферическое сопротивление, усиливают натрийурез и практически не влияют на частоту сердечных сокращений [1, 2, 4, 5]. Этот эффект обусловлен блокированием АПФ и снижением содержания АТ-2 в тканях органов-мишеней, таких как сосудистая стенка.

У нормотоников и гипертоников без недостаточности кровообращения (НК) ИАПФ практически не влияют на сердечный выброс и давление заклинивания легочной артерии. В отличие от других вазодилататоров ИАПФ не вызывают рефлекторной тахикардии. Кроме того, они не вызывают нарушения ответа частоты сердечных сокращений (ЧСС) на физическую нагрузку и на изменения положения тела [11]. ИАПФ приводят к обратному развитию гипертрофии миокарда у гипертоников [12] и нормализуют функцию эндотелия [6, 13–15] посредством ослабления сосудосуживающих влияний и увеличения синтеза NO эндотелием, индуцированного брадикинином [14, 15].

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью ИАПФ вызывают расширение как артерий, так и вен [1, 2, 4, 5]. Все это приводит к уменьшению застоя в легких, снижению периферического сопротивления и увеличению сердечного выброса.

“Острые” эффекты ингибиторов нормализуют процессы релаксации и растяжимость сердечной мышцы. “Хронические” ведут к уменьшению гипертрофии и снижению артериального давления при гипертензии [5, 6].

Нейрогормональные эффекты

Краткосрочное применение ИАПФ сопровождается снижением уровня АТ-2 и альдостерона и повышением ренина и АТ-1 [16–18], снижением содержания катехоламинов и вазопрессина в плазме. Повышение уровня АТ-1 приводит к увеличению синтеза брадикинина [1–7], который обладает сосудорасширяющим действием. Наконец, усиливается синтез АТ-2 “обходными” путями, например ферментом химазой [19].

Долговременный прием ИАПФ ведет к восстановлению исходных уровней АТ-2 и альдостерона [20]. В то же время

повышается уровень кининов, простаглицлина и NO, что обеспечивает вазодилатирующую, антитромботическую и антипролиферативную активность препаратов.

Антипролиферативные эффекты

ИАПФ обладают антипролиферативными эффектами, к которым относят уменьшение гипертрофии сосудистой стенки и сердца, пролиферации внеклеточного матрикса, и уменьшают ремоделирование сердца после инфаркта миокарда (ИМ) [21, 22].

Почечные эффекты

ИАПФ снижают сосудистое сопротивление в почках, увеличивают кровоток и усиливают выделение Na^+ и воды. Уровень клубочковой фильтрации остается прежним или немного снижается, так что результирующим эффектом является повышение уровня фильтрации. Это объясняют относительно большим дилатирующим эффектом на отводящие артериолы, чем на приводящие, и снижением клубочкового гидростатического капиллярного давления [23]. Ингибиторы предотвращают прогрессирование микроальбуминурии в явную протеинурию [24], замедляют прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с различными недиабетическими нефропатиями [25], а также предотвращают или приостанавливают развитие нефропатии при сахарном диабете [26].

Антиатеросклеротические эффекты

РААС играет важную роль в патогенезе и развитии атеросклероза [6]. В экспериментальных работах применение ИАПФ задерживало развитие атеросклероза [27, 28]. Такие свойства ингибиторов могут быть связаны с замедлением синтеза АТ-II, увеличением содержания брадикинина и NO, приводящим к снижению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, снижению накопления и активации клеток воспаления, уменьшению окислительного стресса и улучшению функции эндотелия [29].

Побочные эффекты

Большинство пациентов хорошо переносят ИАПФ, однако возможны и побочные эффекты, описанные ниже.

Гипотония. Симптоматическая гипотензия может развиться вследствие резкого прекращения сосудосуживающего влияния АТ-II, особенно после первой дозы препарата у пациентов с высокой активностью ренина в крови. Такое состояние чаще встречается на фоне массивной терапии диуретиками и/или на фоне сердечной недостаточности.

Сухой кашель развивается примерно у 5–10% пациентов, принимающих ИАПФ [30, 31]. Зачастую бывает трудно отличить его от кашля, вызванного острым или хроническим бронхитом [32]. Этиология кашля окончательно не выяснена, но наиболее вероятная причина – повышение уровня брадикинина в легких. Развитие кашля не зависит от дозы, чаще встречается у женщин. Обычно он развивается в первую неделю или месяцы приема и настолько плохо переносится пациентами, что требуется отмена препарата. Иногда, при повторном назначении ИАПФ через несколько недель, кашель не возобновляется. После прекращения приема лекарства кашель проходит в течение 3–5 дней.

Гиперкалиемия вследствие снижения альдостерона в крови редко развивается у пациентов с нормальной функцией почек, чаще это состояние встречается при почечной недостаточности. Риск гиперкалиемии повышен при диабете, при одновременном приеме калийсберегающих диуретиков или препаратов калия, гепарина или нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) [33, 34].

Острая почечная недостаточность. ИАПФ способны вызвать нарастание уровней креатинина и мочевины. В большинстве случаев при длительном лечении препаратом уровень креатинина после исходного повышения либо остается слегка повышенным без тенденции к нарастанию, либо возвращается к исходному уровню до начала лечения. Острая почечная недостаточность – редкое осложнение,

развивающееся чаще на фоне существенной дегидратации вследствие терапии высокими дозами диуретиков, гипонатриемии, двустороннего почечного стеноза, при единственной почке или после пересадки почки. При всех перечисленных состояниях происходит усиленное выделение ренина, ведущее к повышению уровня АТ-II, относительно избирательному сужению отводящих артериол и повышению клубочковой фильтрации. В этой ситуации ИАПФ, блокируя упомянутый выше механизм, приводят к значительному падению клубочковой фильтрации и нарастанию уровня креатинина, однако практически у всех пациентов происходит восстановление функции почек после отмены ИАПФ [35].

Протеинурия редко развивается на фоне приема ИАПФ. Уже имеющаяся протеинурия ни в коем случае не является противопоказанием к назначению ИАПФ, поскольку они обладают нефропротективным эффектом.

Ангioneвротический отек – редкое, но опасное осложнение. Симптомы варьируют от легких жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта до тяжелого отека гортани и смерти. Это состояние чаще развивается в первый месяц терапии. Улучшение состояния наступает уже через несколько часов после отмены препарата [32, 36]. Механизм осложнения, вероятно, связан с накоплением брадикинина.

Тератогенность. При приеме ИАПФ во II и III триместрах беременности препараты могут вызвать серьезные аномалии плода [37].

Побочные эффекты, не связанные с ингибированием АПФ, включают исчезновение или извращение вкусовых ощущений (особенно у пожилых), нейтропению (иногда на фоне сопутствующих васкулитов), сыпь.

Противопоказания

Ангioneвротический отек в анамнезе, аллергия и двусторонние стенозы почечных артерий – абсолютные противопоказания к назначению ИАПФ. Женщинам детородного возраста ИАПФ не противопоказаны, однако в случае наступления беременности они должны быть незамедлительно отменены [5, 37, 38]. Бессимптомная артериальная гипотензия (САД < 90 мм рт. ст.) допустима при лечении ИАПФ. Повышение K^+ крови выше 6 ммоль/л или креатинина до 265 мкмоль/л (или на 50% от исходного) требует отмены препарата. Умеренная почечная недостаточность (уровень креатинина ниже 265 мкмоль/л) и гиперкалиемия (K^+ крови ниже 6 ммоль/л), а также относительная гипотензия (САД = 90 мм рт. ст.) не являются показаниями к отмене ингибиторов, однако требуют пристального наблюдения за почечной функцией. ИАПФ, как и других вазодилататоров, желательно избегать при наличии динамической обструкции выносящего тракта левого желудочка (субаортальном стенозе) [39].

Лекарственные взаимодействия

Антациды снижают всасывание ИАПФ, НСПВС могут снизить вазодилатирующий эффект ИАПФ, калийсберегающие диуретики и препараты калия способны утяжелять гиперкалиемию, вызванную ИАПФ, поэтому таких комбинаций желательно избегать. Однако сочетание со спиронолактоном при адекватном контроле может быть полезным. В случае значительного повышения креатинина или мочевины следует рассмотреть возможность отмены нефротоксических препаратов (например, НСПВП, циклоспорина). ИАПФ могут способствовать увеличению концентрации лития и дигоксина при одновременном приеме соответствующих препаратов. Пациенты, принимающие дигоксин одновременно с ингибиторами, в большей степени подвержены развитию гипотензии. В некоторых клинических исследованиях при ретроспективном анализе одновременное назначение салицилатов приводило к снижению клинической эффективности ИАПФ при сердечной недостаточности. Однако в недавнем метаанализе, включавшем 20 000 пациентов, нежелательное влияние аспирина на эффективность ИАПФ оказалось минимальным [40].

Дозировка

Дозу ИАПФ подбирают исходя из клинической ситуации и индивидуальной чувствительности пациента. В табл. 2 указаны средние суточные дозы различных ингибиторов и целевые дозы при лечении сердечной недостаточности.

Клиническая эффективность и практическое использование

Клинический эффект ИАПФ был доказан многочисленными крупными клиническими исследованиями для различных заболеваний. В настоящее время общепризнаны следующие показания для их применения: хроническая сердечная недостаточность, бессимптомная дисфункция левого желудочка, острый инфаркт миокарда (ОИМ), артериальная гипертензия, а также высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Сердечная недостаточность

ИАПФ должны быть назначены в качестве препаратов первой линии пациентам со сниженной фракцией выброса левого желудочка – ФВЛЖ (<40–45%) вне зависимости от наличия клинической картины сердечной недостаточности и при отсутствии противопоказаний (табл. 3) [41, 42]. Клинический эффект включает снижение общей смертности, числа повторных госпитализаций, эпизодов ухудшения клинической картины НК. ИАПФ эффективны у разных групп пациентов: диабетиков, мужчин, женщин (правда, в меньшей степени). При титровании дозы ИАПФ необходимо стремиться к достижению целевых доз, указанных в табл. 2, не останавливаясь при улучшении симптоматики*. Это очень важный момент, основанный на бесспорных доказательствах, полученных в клинических исследованиях [41, 42]. Несмотря на класс-специфичные эффекты, не все ИАПФ были изучены при НК, поэтому и эффективные дозы для этой ситуации известны только для части ИАПФ.

Самыми первыми исследованиями по применению ИАПФ при НК стали CONSENSUS и SOLVD, оба вместе с эналаприлом. Было продемонстрировано уменьшение смертности среди пациентов с симптомами НК всех функциональных классов. Кроме того, уменьшилось число внезапных смертей и смертей от нарастания НК. В исследовании CONSENSUS пациенты с IV классом по NYHA наблюдались в течение полугода. За это время смертность в группе эналаприла составила 26%, а в группе контроля – 44%; различие было высокодостоверным. В исследовании SOLVD состояние пациентов было более легким и наблюдение длилось более 3 лет. За это время смертность в группе эналаприла составила 35,2% против 39,7% в группе контроля. Иными словами, для того чтобы предотвратить одну смерть, необходимо пролечить в соответствии с протоколом исследования 22 пациентов, а для предотвращения повторной госпитализации из-за утяжеления НК – всего 4 больных.

В исследовании VheFT-II (n=804) эналаприл сравнивали с комбинацией гидролазина и изосорбида динитрата у мужчин с НК. Смертность в группе эналаприла через 2 года лечения оказалась достоверно ниже, чем при комбинированной терапии (18 и 25% соответственно), в основном за счет уменьшения числа внезапных смертей.

У пациентов с НК и с ОИМ назначение рамиприла было изучено в исследовании AIRE [43]. Назначение ИАПФ в ранние сроки после ОИМ привело к быстрому и достоверному снижению смертности.

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что ИАПФ при НК продлевают жизнь, замедляют прогрессирование НК и улучшают качество жизни. В большинстве (но не во всех!) контролируемых исследований применение ИАПФ приводило к увеличению толерантности к физическим нагрузкам, уменьшению симптоматики НК [44, 45]. Неоднозначные результаты в отношении симптоматического эффекта, возможно, указывают на то, что ИАПФ

при длительном приеме воздействуют на механизмы, напрямую не связанные с симптоматикой.

Целевые дозы

В описанных выше испытаниях целевые дозы были достаточно высокими (см. табл. 2) и не все пациенты могли их переносить. Однако в повседневной практике надо обязательно стремиться к достижению целевой дозы и при каждом визите или осмотре больного решать вопрос о возможности титрования дозы. Подтверждением важности сказанного стало исследование ATLAS [46] (n=3164), где сравнивали две дозы лизиноприла у пациентов с НК II–IV класса по NYHA. В результате частота комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность и все госпитализации, оказалась ниже на 24% в группе больных, получавших по 35 мг, чем по 5 мг в день.

Как сказано выше, целевая доза для конкретного ИАПФ в повседневной практике должна основываться на исследовании, в котором изучался этот препарат, а индивидуальная доза подбирается с учетом переносимости и сопутствующей патологии и терапии.

Сравнение ИАПФ с блокаторами ангиотензиновых рецепторов

Клиническую эффективность ИАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) сравнивали в нескольких крупных испытаниях: ELITE-2 (лозартан или каптоприл), OPTIMAAL (лозартан или каптоприл), VALIANT (вальсартан или каптоприл или их комбинация). По результатам большинства из них, БАР оказались не лучше ИАПФ. Только в одной из ветвей исследования SHARM комбинация кандесартана и ИАПФ приводила к снижению общего числа сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией тем или другим препаратом [47]. Таким образом, ИАПФ остаются препаратами первого выбора при сердечной недостаточности.

Бессимптомная дисфункция ЛЖ

Пациенты с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (ФВ<40–45%) должны получать ИАПФ при отсутствии противопоказаний (см. табл. 3) [41, 42]. В профилактическую ветвь уже упоминавшегося исследования SOLVD включали пациентов без клинической картины НК, но со сниженной ФВЛЖ (<35%) [48]. Через 3 года лечения комбинированная конечная точка – смерть и регоспитализация с НК – оказалась достоверно ниже в группе эналаприла, чем в контроле (20,6 и 24,5% соответственно). Время до повторной госпитализации с нарастанием НК увеличилось в среднем с 8 до 22 мес. Интересно, что среди описываемых пациентов в группе эналаприла достоверно меньше было случаев развития сахарного диабета.

Острый инфаркт миокарда

Эффективность назначения ИАПФ при ОИМ в ближайшие 36 ч доказана в нескольких крупных исследованиях. Максимальный эффект наблюдался при больших передних инфарктах, сниженной ФВЛЖ, при небольшой или умеренной симптоматике НК [49, 50], а также при сопутствующем сахарном диабете (см. табл. 3).

Все испытания ИАПФ при ИМ можно разделить на “ранние”, где ИАПФ назначали в первые 24–36 ч, и с отсроченным началом лечения (более чем через 48 ч).

В “ранние” исследования включали всех пациентов без учета риска. Длительность терапии была небольшой, и снижение риска смерти также оказалось небольшим. В исследовании ISIS4 (n=58 050) лечение каптоприлом (или плацебо) начинали в среднем через 8 ч от развития ОИМ. Через 5 нед терапии смертность оказалась незначительно, но достоверно ниже на фоне лечения ИАПФ (7,2% против 7,7% на фоне плацебо) [51]. Достоверное небольшое различие в пользу каптоприла сохранялось и через год наблюдения: на

* Особенно актуально это для нашей страны, где большинство пациентов с сердечной недостаточностью не получают адекватной дозы ИАПФ без веских причин.

Таблица 1. Классификация обоснованности и уровня доказанности лечебных вмешательств

Класс	Степень обоснованности
I	Существуют доказательства или соглашение экспертов о том, что лечебное или диагностическое вмешательство полезно и эффективно
II	Существуют конфликтующие данные или мнения экспертов расходятся по вопросу эффективности или пользы вмешательства
IIa	Доказательства и мнения экспертов свидетельствуют скорее в пользу вмешательства
IIb	Польза или эффект вмешательства менее убедительны
III	Доказательства или мнения экспертов свидетельствуют о том, что лечебное или диагностическое вмешательство неэффективно и в некоторых случаях может быть опасно
A	Доказательная база
B	Наличие не менее двух рандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации
C	Одно рандомизированное исследование и/или метаанализы нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации
	Соглашение экспертов

Таблица 2. Фармакологические свойства ИАПФ

Ингибитор	Время полувыведения, ч	Выводится почками, %	Стандартные суточные дозы, мг, и кратность приема	Целевые суточные дозы при НК, мг	Дозы при почечной недостаточности, мг****
Сульфгидрильная группа					
Беназеприл*	11	85	2,5–20 2 раза в день	–	2,5–10 2 раза в день
Каптоприл	2	95	25–100 3 раза в день	150	6,25–12,5 3 раза в день
Зофеноприл*	5,5	60**	7,5–30 2 раза в день	–	7,5–30 2 раза в день
Карбоксильная группа					
Цилазаприл	9	80	1,25–5 1 раз в день	0,5–2,5	0,5–2,5 1 раз в день
Эналаприл*	11	88	2,5–20 2 раза в день	10–20	2,5–20 2 раза в день
Лизиноприл*	12	70	2,5–10 1 раз в день	30–35	2,5–5 1 раз в день
Периндоприл*	>24	75****	4–8 1 раз в день	–	2 1 раз в день
Квинаприл*	2–4	75	10–40 1 раз в день	–	2,5–5 1 раз в день
Рамиприл*	8–14	85	2,5–10 1 раз в день	5 2 раза в день или 10 x 1 раз в день	1,25–5 1 раз в день
Спираприл	1,6	50**	3–6 1 раз в день	–	3–6 1 раз в день
Трандолаприл	16–24	15**	1–4 1 раз в день	4	0,5–1 1 раз в день
Фосфиниловая группа					
Фозиноприл*	12	50	10–40 1 раз в день	–	10–40 1 раз в день

Примечание. * – пролекарство, ** – значительная доля выделяется печенью, *** – клиренс креатинина – 10–30 мл/мин, **** – выделяется почками в виде неактивных метаболитов.

Таблица 3. Рекомендации по назначению ИАПФ при различных заболеваниях

Показание	Класс обоснованности	Степень доказанности
Сердечная недостаточность		
Все пациенты с симптомами НК и сниженной ФВЛЖ, класс по NYHA II–IV	I	A
Дисфункция ЛЖ после ОИМ независимо от симптомов	I	A
Дисфункция ЛЖ (ФВЛЖ < 40–45%) без симптомов и без ИМ	I	A
Диастолическая НК	IIa	C
Инфаркт миокарда		
ОИМ, первые 24 ч		
Высокий риск (НК, снижена ФВ, без реперфузии, большой передней ИМ)	I	A
Все пациенты	IIa	A
Острый ИМ > 24 ч или постинфарктный кардиосклероз		
Симптомы НК, бессимптомная ФВЛЖ < 45%	I	A
Сахарный диабет или другие факторы риска	I	A
Артериальная гипертензия		
Контроль артериального давления	I	A
Пациенты с сердечной недостаточностью, дисфункцией ЛЖ, диабетом	I	A
Вторичная профилактика		
ИМ или инсульт в анамнезе, высокий риск коронарных событий		
Пациенты высокого риска: сердечно-сосудистое заболевание или диабет + другой фактор риска	I	A
Профилактика внезапной смерти		
Пациенты с сердечной недостаточностью	I	A
Пациенты с ИМ в анамнезе	I	A
Пациенты с дилатационной кардиопатией	I	B

Примечание. Здесь и далее: ЛЖ – левый желудочек, ИМ – инфаркт миокарда.

каждую 1000 пролеченных пациентов было на 5,4 смерти меньше. Однако каптоприл приходилось чаще отменять из-за гипотензии (10,3% против 4,8% на плацебо).

Похожие результаты были получены в отношении лизиноприла в испытании GISSI-3 с аналогичным дизайном. Через 6 нед были установлены небольшие, но достоверные различия в смертности в пользу лизиноприла (6,3% против 7,1% в группе плацебо) [52]. В китайском исследовании CCS-1 (n=13 634) при сравнении каптоприла с плацебо на 13 достоверных различий за 35 дней выявить не удалось [53]. В испытании SMILE (n=1556) изучалась эффективность зофе-

ноприла, назначаемого в первые 24 ч после развития ОИМ у больных, не получивших тромболитической терапии [54]. Через 6 нед достоверно снизился риск смерти и развития тяжелой СН (7,1% против 10,6% в контроле), а через год стало достоверным сокращение риска смертности на 29%.

Из числа “ранних” исследований одно продемонстрировало отрицательный результат [53]. В CONSENSUS-2 эналаприл или плацебо назначали с первых 24 ч, первую дозу вводили внутривенно, а последующие больные принимали внутрь. Достоверных различий в смертности через 1 и 6 мес установлено не было, а частота гипотензий, требующих от-

мены препарата, была существенно выше в группе ИАПФ.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют об определенной положительной роли ИАПФ в ранние сроки после ИМ, особенно у пациентов с высоким риском. При раннем назначении ИАПФ следует избегать внутривенного введения эналаприла, начинать терапию необходимо с низких доз и увеличивать их в пределах 48 ч под контролем артериального давления и функции почек.

В исследования, где ИАПФ назначали в более поздние сроки (через 48 ч и более) после начала ИМ, как правило, включали пациентов с факторами риска, и лечение продолжалось в течение нескольких лет.

В испытании SAVE вошли 2230 пациентов через 3–16 дней после ИМ и ФВЛЖ < 40%. Применение каптоприла в сравнении с плацебо в течение 42 мес привело к достоверному снижению смертности (20% против 25% в группе плацебо).

Близкое по дизайну испытание с трандолаприлом TRACE также продемонстрировало снижение смертности за 24–50 мес терапии (34,7% против 42,3% в группе плацебо).

Особенностью исследования AIRE (n=2006) стало включение пациентов с симптомами НК на 3–10-й день ИМ. Уже через 6 мес лечения смертность была значимо ниже в группе получавших рамиприл (17%), чем в контроле (23%) [43]. Что касается комбинированной конечной точки из основных сердечно-сосудистых событий, то эффект рамиприла проявлялся уже через 30 дней терапии.

При оценке всех исследований ИАПФ при ОИМ возник вопрос, назначать ли эти препараты всем больным, перенесшим ИМ, на неопределенно долгий срок или кратковременно, а затем продолжать терапию только при наличии дисфункции ЛЖ или других факторах риска? Конечным противоречиям положили исследования HOPE и EUROPA, в которых однозначно была доказана необходимость приема ИАПФ всеми больными после ИМ в отсутствие противопоказаний.

Артериальная гипертензия

Препараты ИАПФ показаны для лечения артериальной гипертензии (см. табл. 3) [55]. Современные руководства рекомендуют снижение уровня артериального давления до целевых уровней, соответствующих профилю факторов риска у конкретного пациента. Общее правило: чем выше риск, тем ниже должно быть “идеальное” давление [55, 56]. Главная задача при лечении артериальной гипертензии – снижение артериального давления. Этого можно добиться с помощью различных препаратов, причем зачастую приходится комбинировать несколько. Проведенные к настоящему времени испытания различных стратегий при лечении гипертензии не смогли продемонстрировать однозначно предпочтительное использование препаратов какой-либо из групп. Эксперты призывают относиться с осторожностью к их результатам. В некоторых препаратах не было достаточной статистической мощности, в других были различия по исходному уровню давления, поэтому при назначении гипотензивной терапии предлагается подбирать лекарственные средства с учетом сопутствующей патологии, при которой однозначно показан тот или иной препарат [56]. ИАПФ могут быть препаратом первого выбора при сердечной недостаточности, после ИМ, инсульта, а также у пациентов с высоким риском коронарных событий (см. табл. 3) [55, 57].

В очень крупном (n=10 985) исследовании CAPPP сравнивали каптоприл со “стандартной” терапией диуретиками и β-блокаторами при гипертензии. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая заболеваемость – не различалась в группах. В группе каптоприла оказалось больше инсультов, но меньше случаев сахарного диабета, чем в контроле [58].

В исследовании PROGRESS (n=6105) вошли пациенты с ишемическим инсультом в анамнезе, с гипертензией и без нее. В группе вмешательства назначали периндоприл, при необходимости добавляли индапамид. В ходе исследования было показано, что терапия, основанная на периндоприле,

приводит к снижению риска развития повторного инсульта на 28% ($p < 0,0001$) и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инсульт, инфаркт) на 26% ($p < 0,0001$) как среди гипертоников, так и среди нормотоников. Максимальный эффект наблюдался при сочетании периндоприла и индапамида [59].

При метаанализе 4 исследований с общим числом пациентов 12 124 ИАПФ в сравнении с плацебо достоверно снижали число инсультов на 30%, обострений коронарной болезни сердца (КБС) – на 20%, сосудистых событий в целом – на 21% [60]. Однако эффективность ИАПФ была не столь очевидна в сравнительных испытаниях с другими гипотензивными средствами. Комбинированный метаанализ показал снижение риска основных коронарных событий на фоне назначения ИАПФ, при этом ни смертность, ни число инсультов не отличались от группы сравнения [61].

В исследовании ANBP сравнивали эналаприл и гидрохлортиазид у пациентов с гипертензией (n=6083). На фоне одинакового снижения АД за 4 года лечения накопительное число смертей и сердечно-сосудистых событий оказалось меньшим в группе ИАПФ, причем в основном за счет снижения числа ИМ [62].

В одном из крупнейших клинических исследований ALLHAT (n=33 357) сравнивались клинические эффекты тиазидного диуретика хлорталидона, ИАПФ лизиноприла, антагониста кальция амлодипина у больных с артериальной гипертензией при наличии одного фактора риска КБС и более. Основным результатом – отсутствие достоверных различий по первичной конечной точке – числу коронарных смертей и нефатальных инфарктов между хлорталидоном и лизиноприлом или амлодипином. Что касается вторичных конечных точек, то здесь преимущество было в группе хлорталидона [63].

Вторичная профилактика и пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых событий

Длительный прием ИАПФ пациентами без НК эффективен при явном атеросклеротическом процессе любой локализации, при сахарном диабете в сочетании с факторами риска коронарных эпизодов (см. табл. 3).

В нескольких клинических исследованиях изучали антиатеросклеротическое действие ИАПФ у больных без НК и выраженной гипертензии. Первоначальные небольшие испытания с суррогатными конечными точками, по данным ангиографии и ультразвуковых исследований, не установили существенного влияния ИАПФ на атеросклеротические поражения. Однако позже эффект ингибиторов был доказан в крупных многоцентровых испытаниях с клиническими конечными точками (HOPE, EUROPA).

Испытание HOPE (n=9541) стало одним из поворотных моментов по отношению к ИАПФ как антиатеросклеротическим препаратам. В исследование включали больных с явным заболеванием сердца и сосудов или с сахарным диабетом в сочетании с еще одним фактором риска. Лечение проводили рамиприлом или плацебо в течение 5 лет. Первичная конечная точка – сосудистая смерть, ИМ и инсульт – в группе ИАПФ установлена в 14% случаев, а в группе плацебо – в 17,5% ($p < 0,001$). При анализе вторичных точек в группе рамиприла оказалось достоверно меньше смертей от любых причин, осложнений и случаев заболевания диабетом, эпизодов утяжеления сердечной недостаточности и стенокардии. Важно отметить, что снижение артериального давления составило всего 3,3 мм рт. ст., т.е. явно недостаточно для объяснения выраженного клинического эффекта [64].

Дальнейшим подтверждением концепции применения ИАПФ во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильным течением КБС без сердечной недостаточности стали результаты крупнейшего исследования последнего времени – EUROPA [65]. В это исследование включались пациенты старше 18 лет без клинических признаков НК и с доказанным диагнозом КБС стабильного течения (n=13 655). Больные рандомизировались

к приему периндоприла 8 мг/день или плацебо в течение 4 лет. В результате в группе принимавших периндоприл оказалось достоверно меньше сердечно-сосудистых событий первичной конечной точки – 8% против 10% в группе плацебо ($p=0,0003$). Иными словами, для предотвращения одной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и остановка сердца с успешной реанимацией) необходимо пролечить 50 пациентов в соответствии с протоколом исследования.

Однако к моменту создания рекомендаций не были известны результаты еще одного исследования по вторичной профилактике атеросклероза. Речь идет об исследовании REACE ($n=8290$), в котором изучалась эффективность ИАПФ трандолаприла в профилактике сердечно-сосудистых исходов у больных со стабильной КБС и нормальной систолической функцией ЛЖ.

Профилактика внезапной сердечной смерти

Еще одно показание к применению ИАПФ – предотвращение внезапной смерти у пациентов с дисфункцией ЛЖ (см. табл. 3) [66, 67]. У больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, а также с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью лечение ИАПФ ведет к уменьшению числа внезапных смертей на 20–54%, однако во всех исследованиях внезапная смерть была вторичной конечной точкой.

Литература

1. Williams GH. *N Engl J Med* 1988; 319: 1517–25.
2. Brown NJ, Vaughan DE. *Circulation* 1998; 97: 1411–20.
3. Hoyer J, Schulte KL, Lenz T. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 230–54.
4. Kostis JB. *Am J Hypertens* 1989; 2: 57–64.
5. Jackson EK. In: Hardman JG, Limbird LE (eds) *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th Ed. N. Y. 2001: 809–41.
6. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. *Circulation* 1994; 90: 2056–69.
7. Zimmerman BG, Sybertz EJ et al. *J Hypertens* 1984; 2: 581–92.
8. Hornig H, Kobler C, Drexler H. *Circulation* 1997; 95: 1115–8.
9. Linz W, Wohlfart P, Schoelkens BA et al. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 549–61.
10. Dzau VA. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1–20.
11. Giannettasio C, Grassi G, Seravalle G et al. *Am Heart J* 1989; 117: 740–5.
12. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. *JAMA* 1996; 275: 1507–13.
13. Tbadeti S, Virdis A, Ghiadoni L et al. *J Hypertens* 1998; 16: 447–56.
14. Hornig B, Landmesser U, Kobler C et al. *Circulation* 2001; 103: 799–805.
15. Hornig B, Arakawa N, Drexler H. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. G): G48–53.
16. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. *Circulation* 1990; 82: 1724–9.
17. Svedberg K, Eneroth P, Kjeksbus J et al. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
18. Svedberg K. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 229–33.
19. Husain A. *J Hypertens* 1993; 11: 1155–9.
20. Lee AF, MacFadyen RJ, Struthers AD. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 401–6.
21. Paul M, Ganten D. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Suppl. 5): S51–8.
22. Schiffrin E, Deng L. *Hypertension* 1995; 25: 699–703.
23. Matsuda H, Hayashi K, Arakawa K. *Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2272–82.
24. Keane WF, Shapiro BE. *Am J Cardiol* 1990; 65: 491–53.
25. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al. *Lancet* 1999; 354: 359–64.
26. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
27. Pitt B. *Eur Heart J* 1995; 16: 49–54.
28. Schoelkens BA, Landgraf W. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 354–9.

29. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V et al. *Circulation* 2001; 103: 919–25.
30. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J et al. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 851–7.
31. Charlton V, Dollow S, Fidel J et al. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 125–9.
32. Israeli ZH, Hall WD. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234–42.
33. Abuja TS, Freeman D, Mabnick JD et al. *Am J Nephrol* 2000; 20: 268–72.
34. The RALES Investigators. *Am J Cardiol* 1996; 78: 902–7.
35. Wyncel A, Ebikili B, Melin J-P et al. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1080–6.
36. Broten N, Ray W, Snowden M et al. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 8–13.
37. Sedman AB, Kersbau DB, Bunchman TE. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 382–5.
38. Oakley C, Child A, Ling B et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–81.
39. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al. *Eur Heart J* 2003; 25: 1965–91.
40. Brent RL, Beckman DA. *Teratology* 1991; 43: 543–6.
41. Remme WJ, Svedberg K et al. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.
42. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2002. Available from: <http://www.acc.org>.
43. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–8.
44. Narang R, Svedberg K, Cleland JG. *Eur Heart J* 1996; 17: 120–34.
45. Northridge DB, Rose E, Rafferty ED et al. *Eur Heart J* 1993; 14: 403–9.
46. Packer M, Poole-Wilson PA, MD, Armstrong PW et al. *Circulation* 1999; 100: 2312–8.
47. McMurray JJV, Ostergren J, Svedberg K et al. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
48. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
49. Van de Verf J et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
50. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction American College of Cardiology; September 1999. Available from: www.acc.org.
51. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomised factorial trial assessing early oral captopril. *Lancet* 1995; 345: 669–85.
52. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.
53. Chinese Cardiac Study Collaborative group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study. *Lancet* 1995; 345: 686–7.
54. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. *N Engl J Med* 1995; 332: 80–5.
55. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–503.
56. Cushman AV, Bakris GL, Black HR et al. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
57. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–10.
58. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L et al. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
59. Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
60. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–64.
61. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. *Lancet* 2001; 358: 1305–15.
62. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. *N Engl J Med* 2003; 348 (7): 583–92.
63. 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. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
64. Sleight P, Yusuf S, Pogue J et al. *Lancet* 2001; 358: 2130–1.
65. The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. *Lancet* 2003; 362: 782–8.
66. Priori SG, Altiot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374–450.
67. Priori SG, Altiot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 13–5.

Жизнь - это путешествие



 **МОНОПРИЛ®**
(фозиноприл натрия)

Ваш надежный спутник

Более **1000** Российских врачей, принявших участие в научных программах по изучению Моноприла^{1,2,3}

Более **8000** Российских пациентов, включенных в эти программы^{1,2,3}

 Эффективность в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности^{4,5}

 Малое число побочных эффектов⁶

 Удобный прием 1 раз в сутки⁷

1. Ю.А.Карпов, ФЛАГ – программа достижения целевых уровней артериального давления при лечении больных артериальной гипертензией фозиноприлом. Кардиология, 1, 2002, 52–57
2. В.Ю.Мареев, Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН), Журнал Сердечная Недостаточность, 2002, т. 3, № 1, стр. 38–39.
3. И.Е.Чазова, Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией осложненного течения), Consilium Medicum, 2002, т. 4, № 11, стр. 596–598
4. Berdah J. et al., Etude de L'Efficacite Et De La Tolerance Du Fosinopril en Medicine Practicienne Chez 19435 Hypertendus (Etude FLIGHT), Ann. Cardiol.Andeiol, 1998;47(3):169–175
5. Erhardt L. et al, Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure, Eur Heart J, 1995, 16, 1892–1899.
6. David D., Jallad N., Germino FW et al, A Comparisson of Cough Profile of Fosinopril and Enalapril in Hypertensive Patients with a History of ACE+Associated Cough, Am J Therap 1995, 2,806–813.
7. Waugh WJ, Factors to Consider in Selecting an ACE-I, Am J Health Sys Pham 2000; 57 suppl 1: S26–30.

- Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по применению
- За полной информацией обращайтесь в представительство Бристол-Майерс Сквибб в Москве
- Подлежит обязательной сертификации



Bristol-Myers Squibb

123001 Москва, Трехпрудный пер., д. 9, строение 1Б

Тел.: (095) 755-9267, факс: (095) 755-9262