

Новые возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

ACE inhibitors: new perspectives in cardiovascular disease treatment

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Статья посвящена проблеме применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при лечении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Она содержит сведения о результатах, полученных в исследованиях, посвященных эффективности спираприла (Квадроприла®) для снижения артериального давления при артериальной гипертензии (АГ), сравнению эффективности спираприла с другими ИАПФ, а также блокаторами кальциевых каналов. Недавно завершённые крупные отечественные исследования продемонстрировали, что спираприл в дозе 6 мг/сут. может быть рекомендован больным для лечения АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

The article is devoted to ACE inhibitor treatment in various cardiovascular pathology. The results of the trials on spirapril (Quadropril®) efficacy in blood pressure control among arterial hypertension (AH) patients are presented, as well as comparative efficacy of spirapril, other ACE inhibitors, and calcium antagonists. Recent Russian clinical trials have demonstrated that spirapril, in the daily dose of 6 mg, can be recommended for AH treatment.

Key words: Arterial hypertension, treatment, ACE inhibitors.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – эссенциальная гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеют целый ряд общих патогенетических механизмов, которые необходимо учитывать при лечении. Среди них ведущее место занимает активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), центральным звеном которой служит ангиотензин II (АТ II). Известно, что АТ II обуславливает ряд процессов, каждый из которых участвует в патогенезе ССЗ. К этим процессам можно отнести:

- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки;
- миграцию ГМК в очаг атеросклеротического поражения;
- образование супероксидных радикалов;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активацию моноцитов / макрофагов;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена (ИАП);

- влияние АТ II на тромбоциты.

Повышение активации плазменной и, в особенности, тканевой РААС можно обнаружить уже на ранних стадиях артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротического процесса и хронической СН (ХСН). РААС, по существу, играет исключительно важную роль в цепи событий (рисунок 1):

Естественно, что в воздействии на эту патологическую цепь могут иметь существенное значение ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Эти препараты обладают широким спектром действия, потенциально полезным при нарушениях нейрогормональной регуляции не только при АГ и ИБС, но и при ХСН. По современным представлениям ИАПФ не только снижают тканевой и плазменный АПФ, но также активность симпатoadrenalовой системы (САС) и увеличивают продукцию брадикинина. Уменьшение деградации брадикинина обуславливает вазодилаторный эффект, повышение активатора продукции NO, простаглицлина,

тканевого плазмогена. NO, кроме мощной вазодилатации, предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток, особенно моноцитов, способных трансформироваться в липид-содержащие макрофаги, а также тормозит пролиферацию ГМК — неотъемлемых компонентов атеросклеротического поражения артерий.

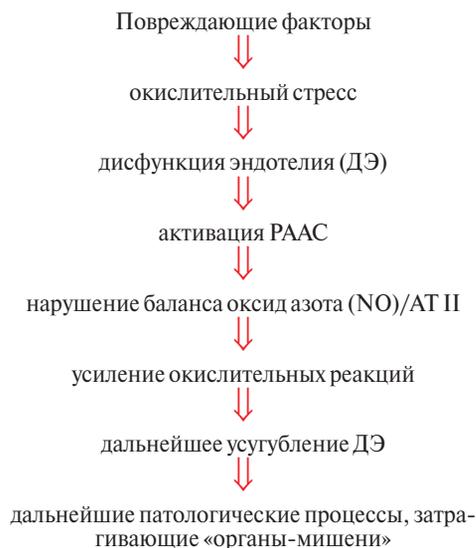


Рис. 1 Участие РААС в цепи патологических событий.

При АГ ИАПФ на органном уровне, прежде всего, влияют на выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являющейся независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследованиях TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study), CAPPP (Captopril Prevention Project) была убедительно показана способность ИАПФ столь же эффективно, как диуретики и β -адреноблокаторы, предупреждать развитие ССО у больных АГ.

В масштабном исследовании EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) при назначении ИАПФ, периндоприла, больным со стабильными формами ИБС в течение четырех лет помимо основной антиангинальной терапии произошло снижение числа случаев фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 24%, а комбинированная конечная точка — сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, остановка сердца, снизилась на 20%.

При ХСН назначение ИАПФ является совершенно обязательным. Целый ряд крупных исследований: CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), NETWORK (Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison), ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), убедительно продемонстрировал способность ИАПФ значительно улучшать отдаленный прогноз у больных с ХСН, что выражалось в снижении смертности и, в особенности, смертности от прогрессирующей СН, а также в меньшей

необходимости в госпитализации в связи с ухудшением течения ХСН.

В настоящее время существует более тридцати оригинальных ИАПФ и их генериков. Их совершенствование шло по пути создания препаратов с большей специфичностью к тканевым ИАПФ. Одним из таких препаратов является спираприл, зарегистрированный в России под названием Квадроприл® (ПЛИВА, Хорватия—АВД фарма, ГмбХ и Ко.КГ, Германия) — жирорастворимый препарат II класса (по классификации Орие), быстро гидролизующийся в активный диацид спираприлат. Выведение спираприлата носит двухфазный характер; период его конечного полувыведения достигает 30–40 часов, что является наибольшим среди современных антигипертензивных препаратов [1]. В связи с этими особенностями спираприл можно назначать один раз в сутки, что увеличивает приверженность больного лечению. Выводится препарат в равной степени печенью и почками (50/50), что не требует терапевтической коррекции препарата при снижении почечного клиренса; это важно для больных с нарушением функции почек. Максимальный терапевтический эффект обнаруживается через 6 часов и сохраняет достаточный уровень снижения АД в течение суток [2]. При тестировании эффективности различных доз препарата — от 3 мг/сут. до 24 мг/сут., показавшее, что оптимальной является доза 6 мг/сут., дальнейшее увеличение которой не приводит к существенному приросту антигипертензивного эффекта, но увеличивает число нежелательных эффектов.

Целый ряд исследований показал высокую эффективность спираприла при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. При сравнении эффективности спираприла и эналаприла у больных мягкой (МАГ) и умеренной АГ (УАГ) [3] в исследовании участвовал 251 пациент, прошедший 4-недельный период отмывания, в течение которого назначалось только плацебо. Далее 100 больных принимали спираприл в дозе 6 мг/сут., 101 получал эналаприл в дозе 5–20 мг/сут., 50 больных — плацебо. АД измерялось во время визитов в клинику каждые 2 недели. Профили АД при пиковых и самых низких концентрациях препарата в плазме спустя 2–4 часа и 24–36 часов после приема дозы, соответственно, определялись исходно и спустя 4 и 8 недель после начала двойной слепой фазы лечения. По сравнению с плацебо, лечение обоими препаратами — спираприлом и эналаприлом — привело к значительному снижению ($p < 0,001$) диастолического АД (ДАД) и систолического АД (САД). ДАД успешнее снижалось при назначении спираприла, чем при приеме эналаприла как во время пиковой (–17,4 мм рт.ст. vs –14,8 мм рт.ст.), так и при самой низкой (–14,7 мм рт.ст. vs –12,4 мм рт.ст.) плазменной концентрации. Следовательно, хотя соотношение пиковая/самая низкая плазменная концентрация в отношении снижения ДАД для спираприла и эналаприла было почти оди-

наковым –84% по сравнению с 82%, действительное снижение ДАД было различным. Лечение обоими препаратами приводило к снижению САД при пиковой и самой низкой плазменных концентрациях.

Оба препарата хорошо переносились; в ходе исследования было отмечено небольшое количество побочных, нежелательных явлений или изменений в биохимических параметрах. Спиреприл не требовал титрования дозы – 6 мг/сут. были эффективны и хорошо переносятся, тогда как при назначении эналаприла требовалось индивидуальное титрование дозы от 5 до 20 мг/сут.

Сравнение Квадроприла® с другими антигипертензивными препаратами показало сходные результаты по влиянию на повышенное АД, однако амлодипин переносился хуже Квадроприла® [4]. По результатам другой работы монотерапия Квадроприлом® была более эффективна и безопасна, нежели терапия каптоприлом [5]. В отечественном исследовании «КВАДРИГА» (КВАДРоприл И Гипертония Артериальная) в течение 12 недель проводилось лечение Квадроприлом® в дозе 6 мг/сут. 235 больных АГ в виде монотерапии и в комбинации с диуретиком гидрохлортиазидом у 51% больных [6]. Исходно САД было в пределах 140–179 мм рт.ст. и/или ДАД –100–109 мм рт.ст.; антигипертензивная терапия отсутствовала в течение 2 недель. По данным суточного мониторирования (СМ) АД наблюдалось достоверное снижение величин суточного, дневного и ночного АД. Квадроприл® значительно снижал АД – в среднем со 160/98 до 133/83 мм рт.ст. Весьма существенно, что лечение Квадроприлом® обозначило тенденцию к снижению среднесуточного пульсового АД (ПАД) до 6,4 мм рт.ст., что представляется весьма важным. Согласно данным Фремингемского исследования и исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ПАД является независимым фактором риска (ФР) развития ССЗ. В исследовании КВАДРИГА показано, что Квадроприл® осуществляет адекватный контроль за АД в утренние часы; хорошо известно, что подъем АД в утренние часы повышает риск ССО. В исследовании 5 тыс. амбулаторных больных МАГ и УАГ получали в течение трех месяцев Квадроприл®; был продемонстрирован хороший антигипертензивный эффект в более, чем в 80% случаев, при этом хорошая и очень хорошая переносимость препарата отмечена в 95% случаев [7].

На состоявшемся в апреле 2005г Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» были представлены результаты отечественного исследования «ПРОЛОГ» (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертонии), посвященного выяснению влияния Квадроприла® на развитие осложнений АГ в сравнении с обычной антигипертензивной терапией, назначаемой в реальной амбулаторной практике больным МАГ и УАГ. В исследование были включены 1742 больных АГ; к моменту завершения 12-месячного исследования оставалось 1522 больных. Контрольную группу составили 888 больных АГ,

получавших плацебо наряду с антигипертензивной терапией иными препаратами. Уже на 3 месяце терапии Квадроприлом® целевые величины АД – 140/90 мм рт.ст. были получены у 69,4% больных, а к концу исследования – у 83,6%. При недостаточном антигипертензивном эффекте Квадроприла® добавление гидрохлортиазида, а при необходимости, и атенолола, способствовало достижению целевых величин АД. Квадроприл® хорошо переносится: побочные эффекты были отмечены лишь в 1,6% случаев, тогда как в группе плацебо – в 2,3% случаев. При лечении Квадроприлом® существенно уменьшились симптомы депрессии и тревоги.

Назначение ИАПФ при ХСН в настоящее время является краеугольным камнем в терапии таких больных. В исследовании CASSIS (Czech And Slovak Spirapril Intervention Study) изучалось влияние Квадроприла® на больных с ХСН II–IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), развившейся на фоне ИБС и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [8]. В исследовании участвовали 152 больных, получавших Квадроприл® в дозах 1,5 мг, 3 мг и 6 мг/сут.; 48 больных, лечившихся эналаприлом (5–10 мг/сут.); 48 больных, принимавших плацебо. Фракция выброса (ФВ) у включенных в исследование больных, была <40%. Исследование продолжалось 12 недель. Результатом явилось снижение в группе больных, лечившихся Квадроприлом®, количества серьезных сердечно-сосудистых «событий», длительности госпитализаций, а также необходимости увеличения доз принимаемых ранее препаратов; сделан вывод об эффективности Квадроприла® в качестве препарата для длительного лечения больных с ХСН.

Российское исследование КВАНК (КВАдроприл при Недостаточности Кровообращения) было посвящено изучению влияния 24-недельной терапии Квадроприлом® на течение ХСН у 90 больных, ИБС (65 пациентов) и с ДКМП (25 пациентов). ФВ у наблюдавшихся больных была < 40%, ХСН II–III ФК. Полученные результаты свидетельствовали о весьма высокой эффективности Квадроприла®. ФК ХСН понизился у больных ИБС в большей степени, чем при ДКМП. ФВ увеличилась на 4%, что следует признать вполне удовлетворительным для больных ХСН с низкой ФВ. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) снизился на 13,2%, а давление в легочной артерии – на 11,7 мм рт.ст. у больных ИБС и 8,0 мм рт.ст. у больных ДКМП. Сократились также систолический и диастолический объемы ЛЖ. Важным является сокращение частоты признаков ГЛЖ на электрокардиограмме за счет изменений конечной части желудочкового комплекса.

Снижение АД при лечении Квадроприлом® было отмечено также в работе [9], при этом если эффект был недостаточен, добавление гидрохлортиазида позволяло достигнуть целевых значений.

Анализировали влияние Квадроприла® на метаболизм [10]. В течение 12 месяцев наблюдали 35 пациентов с МАГ и УАГ, рандомизированных на две группы: одна группа получала Квадроприл® 6 мг/сут., другая – ателолол 50 мг/сут.; при отсутствии достижения целевых величин АД – ДАД < 90 мм рт.ст. дозы препаратов удваивались. Снижение АД в обеих группах больных было одинаковым. Однако в группе Квадроприла® изменения липидного профиля отсутствовали, тогда как в группе ателолола содержание общего холестерина и триглицеридов увеличилось, а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности снизился; гликемия натощак несколько возросла. При лечении Квадроприлом® больных АГ ММЛЖ уменьшается [11–13], что свидетельствует о кардиопротективном эффекте этого ИАПФ.

Одним из достоинств любого антигипертензивного препарата является возможность применения его при различных сопутствующих заболеваниях. В исследовании изучалась фармакокинетика Квадроприла® у четырех групп больных АГ с различной величиной клиренса креатинина (от 80 мл/мин до < 20 мл/мин). Больным назначали Квадроприл® 6 мг/сут. в течение 4 недель. В «острой» фазе определялась концентрация препарата в крови сразу после его приема в течение всех четырех недель, при этом различия концентраций были весьма значимыми; однако в дальнейшем уже на второй день после приема величина экскреции метаболита (спираприлата) статистически не различалась; то же было отмечено и на 28 день лечения. Сделан вывод о возможности применения этого ИАПФ у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [14]. В другой работе проводилось 4-недельное исследование влияния 6 мг/сут Квадроприла® на величину АД и почечную функцию у 49 больных АГ с различной степенью выраженности ХПН; клиренс креатинина колебался от 80 до 30 мл/мин. Во время лечения у 48% больных было отмечено снижение ДАД до 90 мм рт.ст. или на 10 мм рт.ст. и более, при этом нарушении почечной функции в группах больных с клиренсом креатинина 30–79 мл/мин и 30 мл/мин отмечено не было [15]. В рандомизированном, двойном слепом исследовании сравнивали эффект Квадроприла® и антагониста кальция (АК) Исрадинина на величину АД и функцию почек у 60 больных АГ с ХПН [16]. Было продемонстрировано

преимущество комбинированной терапии (ИАПФ и АК) перед монотерапией в отношении снижения АД, однако различия в плане влияния проводимой терапии на почечную функцию отсутствовали. При исследовании метаболизма Квадроприла® у больных циррозом печени в сравнении со здоровыми лицами и имеющими иные заболевания печени [17] было выявлено, что фармакокинетика препарата в исследованных группах лиц не различалась, однако биоактивность метаболита (спираприлата) у больных циррозом печени была снижена, равно как и антигипертензивный эффект. При изучении эффективности и безопасности Квадроприла® (6 мг/сут.) у 120 больных АГ в сочетании с сахарным диабетом и/или нефропатией обнаружено, что в ходе 8-недельного лечения отмечено снижение АД в первые дни терапии, нараставшее к концу 2 недели, после чего вновь зафиксировано дальнейшее снижение АД. При этом терапия спираприлом не влияла на показатели углеводного обмена и несколько улучшала показатели [18] азотовыделительной функции почек. Исследование влияния различных ИАПФ на способность эритроцитов к агрегации продемонстрировало наибольший антиагрегационный эффект Квадроприла® – превышающий в 4 раза, установленный для каптоприла и эналаприла. Делается вывод о регрессе образования эритроцитарных агрегатов под действием ИАПФ в результате снижения гидростатического давления в микрососудах и, следовательно, усиления реабсорбции жидкости с последующей гемодилюцией в венозном отделе капилляров и венулах и в большей степени уменьшения концентрации в плазме фибриногена [19]. Отмечено снижение содержания фибриногена плазмы на 16% по сравнению с исходным уровнем после 6-месячного лечения Квадроприлом® больных АГ; в то же время при сравнимом антигипертензивном эффекте Исрадинина лишь незначительно влиял на этот показатель [20]. Уменьшение агрегации тромбоцитов у больных АГ при лечении Квадроприлом® отмечено в другой работе [21].

Таким образом, ИАПФ спираприл – Квадроприл® расширяет возможности терапии при различной патологии сердечно-сосудистой системы, обладая кардио-, вазо- и нефропротективным действием, будучи при этом метаболически нейтральным препаратом.

Литература

1. Grass P, Gerbean C, Kutz. Spirapril: pharmacokinetic properties and drug interactions. Blood Press Suppl 1994; 3(2): 7–13.
2. Guitard C, Alvisi V, Maibach E, et al. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12 and 24 mg/day in mild to severe essential hypertension. Blood Press Suppl 1994; 2: 81–7.
3. Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R, et al. Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. Cardiovasc. Drugs Ther 1997; 11(3): 449–57.
4. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла (квадроприла) и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Тер архив 2000; 10: 86–9.
5. Полимбетов Д.С., Крайсман В.А., Исаева Б.Г., Алиев Ф.Р. Эффективность квадроприла (спираприла) и каптоприла при эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни) Тер архив 2000; 10: 94–6.

6. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российское исследование эффективности и переносимости квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА). Сердце 2003; 3: 144-6.
7. Шмидт И., Крауль Х. Применение спираприла у пациентов с артериальной гипертензией – клинический опыт в Германии. Тер архив 2000; 10: 90-4.
8. Widimsky J, Kremer HJ, Jerie P. Czech and Slovak spirapril intervention study. Eur J Pharm 1995; 49: 95-102.
9. Carlsen Je, Galloe A, Kober L, et al. Comparison of efficacy and tolerability of spirapril and nitrendipine in arterial hypertension. Drug Invest 1991; 3: 172-7.
10. Hakamaki T, Lentonon A. Metabolic effects of spirapril and atenolol: results from a randomized, long-term study. Int J Clin Pharm Ther 1997; 35(6): 227-30.
11. Manolis AJ, Beldekos D, Handanis S, et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens 1998; 11: 640-8.
12. Steensgaard F, Kober L, Torp-Pedersen C, et al. Effect of new ACE inhibitor spirapril and nitrendipine on left ventricular mass and function in essential hypertension (Abstracts). Can J Cardiol 1998; 184(Suppl F):149.
13. Otterstad JE, Froeland G. Changes in left ventricular dimensions and haemodynamics during antihypertensive treatment with spirapril for 36 months. Blood Press Suppl 1994; 2: 69-72.
14. Meredith PA, Grass P, Guitard C, Elliot HL. Pharmacokinetics of spirapril in renal impairment. Blood pressure 1994; 3(Suppl 2): 14-9.
15. Stein G, Sierakowski B, Jansa U, Haufe C. Spirapril in chronic renal failure. Blood Pressure 1994; 3(Suppl 2): 54-60.
16. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, et al. A randomized and double-blind comparison of isradipine and spirapril as monotherapy and in combination on the decline in renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. J Clin Nephrol 2001; 55(5): 375-83.
17. Krahenbuhl S, Grass P, Surve A, et al. Pharmacokinetics and haemodynamic effects of single oral dose of the novel ACE inhibitor spirapril in patients with chronic liver disease. Eur J Clin Pharm 1993; 45: 247-53.
18. Якусевич В.В., Можейко М.Е., Палютин Ш.Х. и др. Спираприл – новый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: эффективность и безопасность у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек. Тер архив 2000; 10: 82-6.
19. Якусевич В.В. Новый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл: клинические исследования. Практик врач 2001; 20: 56-8.
20. Norgaard K, Jensen T, Christensen P, Feldt-Rasmussen B. A comparison of spirapril and isradipine in patients with diabetic nephropathy and hypertension. Blood Press 1993; 2(4): 301-8.
21. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., Аль-Зурайки Эссам Мохамед. Сравнительная оценка влияния квадроприла и эналаприла на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Кардиология 2004; 12: 44-6.

Поступила 10/06-2005