

## ВОЗМОЖНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФОКУС НА ВАЗОПРОТЕКЦИЮ

Д.В.Небиеридзе, А.С. Сафарян

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

### Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на вазопротекцию

Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Представлены данные широкомасштабных исследований, свидетельствующих о больших возможностях ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в клинической практике. Традиционное применение ингибиторов АПФ у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью в последнее время расширилось. Результаты исследований, продемонстрировавших эффективность ингибиторов АПФ в замедлении прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, обосновывают возможность нового клинического направления. Имеющиеся доказательства подтверждают, что новые стратегические возможности ряда ингибиторов АПФ (рамиприл, периндоприл) обусловлены вазопротекцией.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рамиприл, вазопротекция, прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**РФК 2007; 1: 37–40**

### The capabilities of angiotensin converting enzyme inhibitors in clinical practice: focus on vasoprotection

D.B. Nebieridze, A.S. Safaryan

State Research center of preventative medicine of Roszdrav, Moscow

Data of large-scale research that shows comprehensive abilities of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in clinical practice were represented. The traditional usage of ACE inhibitors in patients with arterial hypertension and chronic heart failure has extended recently. The study results demonstrate the efficacy of ACE inhibitors in slowing down of disease progression related to atherosclerosis and prove the possibility of a new clinical approach. Evidences support new strategic abilities of a number of ACE inhibitors (ramipril, perindopril), which are associated with vasoprotection.

**Key words:** angiotensin converting enzyme inhibitors, ramipril, vasoprotection, progression of cardiovascular disease, risk factors of cardiovascular disease.

**Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 37–40**

В последние годы в клинической практике все чаще назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). И это вполне естественно, поскольку ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. На протяжении последнего десятилетия проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность иАПФ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Результаты этих исследований нашли отражение в отечественных рекомендациях, согласно которым иАПФ рекомендовано применять у больных артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, острым и перенесенным инфарктом миокарда и диабетической нефропатией [1–3]. Относительно новой областью применения иАПФ является профилактика осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Ингибиторы АПФ являются одним из наиболее изученных классов антигипертензивных препаратов, эффективность которых вслед за диуретиками и  $\beta$ -блокаторами была доказана в крупномасштабных рандомизированных исследованиях с изучением конечных точек. Первым исследованием такого рода было исследование CAPPP, в котором в течение 6 лет сравнивалась эффективность иАПФ (каптоприл 50 мг в сутки) с  $\beta$ -блокатором атенололом и метопрололом (50–100 мг в сутки) или диуретиком гидрохлортиазидом (25 мг в сутки) у 10 985 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Не было установлено различий в частоте объединенной конечной точки (фатальные и нефатальные инсульты и инфаркты миокарда, а также смертность от других сердечно-сосудистых причин) между группами пациентов, получавших иАПФ или  $\beta$ -блокаторы и диуретики. В данном исследовании был также продемонстри-

рован более благоприятный метаболический профиль каптоприла по сравнению с  $\beta$ -блокаторами и диуретиком. Частота возникновения сахарного диабета (СД) к концу исследования в группе каптоприла оказалась на 21 % ниже [4].

Вместе с тем, многочисленные исследования свидетельствуют о благоприятных метаболических и сосудистых эффектах. Так, была выявлена способность иАПФ повышать чувствительность тканей к инсулину при нейтральном или благоприятном влиянии на толерантность к глюкозе у больных АГ в сочетании с СД 2 типа или без него [5, 6]. При этом улучшение чувствительности к инсулину наблюдалось даже после 2 лет лечения каптоприлом или его комбинацией с гидрохлортиазидом [7].

В других исследованиях длительное лечение каптоприлом [8], эналаприлом [9] и периндоприлом [10] не оказывало существенного влияния на чувствительность к инсулину и его уровень в крови при глюкозотолерантном тесте при СД 2 типа.

Ряд исследований выявил либо положительное, либо нейтральное влияние иАПФ на липидный спектр [11, 12].

Ингибиторы АПФ являются одним из самых эффективных классов препаратов в плане улучшения эндотелиальной функции (ЭФ). Описано, как минимум, два главных возможных механизма влияния иАПФ на ЭФ. Известно, что иАПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [13, 14] – мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: NO, эндотелийзависимого фактора гиперполяризации и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>). Другим механизмом действия иАПФ является блокада образования ангиотензина II (Ang II), который рассматривается как индуктор оксидантного стресса, снижающего активность NO. Ang II обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами [15, 16]. Двойной механизм действия иАПФ – блокирование образования ангиотензина II и предупреждение разрушения брадикинина, который стимулирует синтез эндотелиального NO, обуславливает антигипертензивное, антипролиферативное и ангиопротективное действие этих лекарственных средств.

Способность иАПФ улучшать ЭФ и тормозить процессы атерогенеза была впервые продемонстрирована в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) [17]. В 6-месячном рандомизированном исследовании у 129 больных ИБС изучали способность квинаприла восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию коронарных артерий, которую оценивали с помощью пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина при коронарографии. Было выяв-

лено уменьшение на 10-20% выраженности вазоконстрикторных реакций после терапии квинаприлом.

В исследовании BANFF Study была проведена сравнительная оценка коррекции ЭФ при 8-недельной терапии различными классами антигипертензивных препаратов (амлодипином, квинаприлом, эналаприлом, лозартаном) у 80 больных ИБС. Выборка была представлена в основном мужчинами (80%), средний возраст которых составил  $58 \pm 0,9$  лет. Факторы риска распределялись следующим образом: гиперхолестеринемия была у 54% пациентов, АГ – у 26%, сахарный диабет – у 10%. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зафиксирован у 47% больных, 95% пациентов перенесли коронарную ангиопластику. В процессе лечения артериальное давление (АД) и липидный спектр крови достоверно не изменились, а эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии у больных с факторами риска улучшалась только на фоне лечения квинаприлом, в то время как амлодипин, эналаприл и лозартан не повлияли на ЭФ [18].

Возможно, что именно улучшением ЭФ объясняются огромные возможности иАПФ в плане предупреждения прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Гипотеза о возможности профилактики осложнений у данной категории пациентов проверялась в ряде крупных многоцентровых исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPE (EUROpean trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of events with Angiotensin-converting Enzyme inhibition)

В этом списке особняком стоит исследование HOPE [19]. В нем участвовали 9297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом различной локализации (коронарная болезнь сердца, поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом и, по крайней мере, еще одним фактором риска (артериальная гипертензия, курение сигарет, микроальбуминурия или дислипидемия). У 80% больных имелась коронарная болезнь сердца, у 55% – стенокардия, у 52% – инфаркт миокарда в анамнезе, у 43% – атеросклероз периферических артерий, у 25% – нестабильная стенокардия в анамнезе, а у 26% – аортокоронарное шунтирование в анамнезе, у 18% – чрескожная реваскуляризация коронарных артерий, у 11% – инсульт или транзиторная ишемическая атака. Почти половина пациентов страдала АГ и около 40% – СД. Больным назначали плацебо или иАПФ (рамприл с титрованием доз от 1,25 до 10 мг) и продолжали наблюдение в среднем 5 лет. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) была зарегистрирована у 17,8% больных из группы плацебо и 14,0% больных из группы рамприла (разница составила 38

первичных исходов на тысячу больных, получавших лечение; NNT (Number of patients Needed to Treat – количество больных, которых необходимо пролечить за определенное время, чтобы предупредить одно неблагоприятное событие) за 5 лет = 26,3). Терапия рамиприлом привела к снижению частоты всех компонентов этой конечной точки, а также различных вторичных конечных точек, включая общую смертность (с 12,2 до 10,4% в течение 5 лет), необходимость реваскуляризации, диабетические осложнения, развитие СД, остановка сердца, прогрессирование стенокардии или сердечная недостаточность. Представляет интерес тот факт, что снижение АД в группе рамиприла было сравнительно небольшим (систолическое АД – 3,3 мм рт. ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата. Таким образом, в этом исследовании была подтверждена протективная роль рамиприла в плане предупреждения развития осложнений у пациентов с высоким риском. Причем защитный эффект рамиприла никак не связан со снижением АД.

Дополнительным подтверждением эффективности длительной терапии иАПФ во вторичной профилактике являются результаты исследования EUROPA [20]. В него были включены 13 655 пациентов группы невысокого риска, без сердечной недостаточности (СН), страдавших стабильной коронарной болезнью сердца. В течение в среднем 4,2 лет им проводили лечение периндоприлом или плацебо. У больных группы периндоприла выявлено снижение частоты сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, внезапная смерть) с 10 до 8% (это означало, что для профилактики одного сердечно-сосудистого исхода необходимо проводить лечение в течение 4,2 лет у 50 больных). Польза иАПФ была сопоставима во всех подгруппах больных.

Эффективность иАПФ в исследованиях HOPE и EUROPA позволяет говорить о новом клиническом направлении – замедлении прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, если строго опираться на принципы доказательной медицины, можно говорить о протективном эффекте периндоприла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и универсальном протективном эффекте рамиприла у всех пациентов, имеющих клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульты, периферический атеросклероз). Можно ли протективный эффект рамиприла и периндоприла в плане замедления прогрессирования атеросклероза переносить на весь класс иАПФ? При отсутствии доказательной базы в отношении других препаратов ответ должен быть отрицательным. Более того, есть исследования, не подтвердившие протективного эффекта других иАПФ.

В плацебоконтролируемом исследовании PEACE с

участием 8290 пациентов со стабильной стенокардией без признаков сердечной недостаточности добавление 4 мг трандолаприла на фоне основной терапии не привело к дополнительному снижению осложнений [21]. В плацебоконтролируемом исследовании CAMELOT, в котором участвовал 1991 пациент со стабильной ИБС без признаков СН, добавление эналаприла (20 мг/сут) к основной терапии не привело к более выраженному снижению осложнений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [22].

Не случайно в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии для этих пациентов в плане замедления прогрессирования заболевания и улучшения прогноза этой категории больных из иАПФ рекомендованы только рамиприл и периндоприл [2]. Аналогично во втором пересмотре Российских рекомендаций по хронической сердечной недостаточности (ХСН) для профилактики этого заболевания у пациентов с ИБС рекомендуется назначение рамиприла либо периндоприла, как имеющих доказательную базу [3]. Вместе с тем, на сегодняшний день рамиприл является единственным иАПФ, имеющим доказательную базу в плане антиатерогенного эффекта.

В исследовании SECURE, которое проводилось в рамках HOPE, изучалось влияние рамиприла и витамина Е на состояние сонных артерий, оцениваемого с помощью ультразвукового метода. Было показано, что длительная терапия рамиприлом задерживала прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с атеросклерозом или сахарным диабетом, не имевших сердечной недостаточности [23]. В другой программе MICRO-HOPE в рамках исследования HOPE у 3577 больных сахарным диабетом 2 типа рамиприл снижал риск микрососудистых осложнений сахарного диабета, таких как хроническая почечная недостаточность (ХПН) на 24% ( $p=0,027$ ) и ретинопатия на 22% ( $p=0,024$ ) [24]. В двойном слепом рандомизированном исследовании AASK был продемонстрирован выраженный нефропротекторный эффект рамиприла. У 1094 пациентов с гипертензивной нефропатией (скорость клубочковой фильтрации в пределах 20-65 мл/мин) рамиприл в дозе (2,5-10 мг) более эффективно, чем амлодипин и метопролол, замедлял снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие ХПН и смерть у пациентов [25].

Таким образом, исследования свидетельствуют о мощном вазопротективном эффекте рамиприла, имеющем важное клиническое значение. В клинической практике кроме традиционного применения рамиприла при АГ и сердечной недостаточности необходимо предусмотреть пациентов практически с любыми проявлениями атеросклероза – коронарного, мозгового и магистральных сосудов, а также больных с нефропа-

тием. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился эффективный генерик рамиприла Хартил. Предварительные данные недавно завершеного собственного исследования у 35 пациентов с артериальной гипертензией и ожирением продемонстрировали высокую эффективность и безопасность Хартила. По данным суточного мониторирования, на фоне 16-недельного лечения Хартилом с утренним приемом 5-10 мг среднесуточное систолическое АД снизилось в среднем на 17,7 мм рт. ст., а диастолическое АД – в среднем на 9,5 мм рт. ст. У пациентов с вечерним приемом Хартила в дозе 5-10 мг среднесуточное систолическое АД снизилось в среднем на 22,0 мм рт. ст., а диастолическое АД – на 15,6 мм рт. ст. При этом ни у одного пациента не отмечалось побочных эффектов.

Таким образом, представленный обзор международных и российских данных позволяет по-новому взглянуть на возможности иАПФ. Традиционное применение иАПФ (АГ, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия) в последние годы расширилось благодаря мощному вазопротективному эффекту иАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем надо четко понимать, что указанный эффект не является классовым, а характерен только для рамиприла и периндоприла. По крайней мере, опираясь на данные доказательной медицины о протективном эффекте в отношении замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, можно говорить только об этих двух препаратах.

## Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004, Приложение.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004, Приложение.
3. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Российские рекомендации (второй пересмотр). [www.ossn.ru/recommendations](http://www.ossn.ru/recommendations).
4. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
5. Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991, 14 (suppl 4):39-47.
6. Lithell H: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991;14:203-209.
7. Berne C: Metabolic effects of ACE inhibitors. *J Int Med* 1991;229 (suppl 2):119-125.
8. Seghieri G, Yin W, Boni C et al. Effect of chronic ACE inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 1992;9:732-38.
9. Prince MJ, Stuart CA, Padia M, et al: Metabolic effects of hydrochlorothiazide and enalapril during treatment of the hypertensive diabetic patient. Enalapril for hypertensive diabetics. *Arch Intern Med* 1998;146:2363-68.
10. Bak JF, Gerdes LU, Sorensen NS et al: Effects of perindopril on insulin sensitivity and plasma lipid profile in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med* 1992;92(suppl 4B):69-72.
11. Pool PE, Seagren SC, Salel AF: Metabolic consequences of treating hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:494-502.
12. N. Kaplan (Ed.). *Metabolic aspects of Hypertension*. Science Press. 1994, London, UK.
13. Bonner G, Preis S, Schunck U et al. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 (suppl 6):46-56.
14. Busse R, Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1991;344:126-9.
15. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charbonneau F. A comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J. Am Coll Cardiol*. 1998;31 (2, suppl A):32-7A. Abstract.
16. Whitebread S, Mele M, Kamber B, de Gasparo M. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989;163:284-91.
17. Mancini G, Henry G, Mancaya C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary disease. The TREND (Trial on reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94:258-65.
18. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative Study of ACE-inhibition, Angiotensin II Antagonism and Calcium Channel Blockade on Flow-mediated Vasodilation in Patients with coronary Disease (BANFF Study). *J. Am. Coll Cardiol*. 2000; 35(1):60-66.
19. HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
20. 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.
21. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
22. Nissen SE, Tuscus EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2226.
23. Lonn EM, Yusuf S Dzavic V et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-25.
24. 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;355:253-259.
25. Agodoa LY, Appel L, Barkis GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcome in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA* 2001; 285:2719-28.