

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ «РАМИПРИЛ ПОВЫШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ К ОКСИДУ АЗОТА. ЗНАЧЕНИЕ ЭТОГО ФЕНОМЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ» (RAMIPRIL SENSITIZES PLATELETS TO NITRIC OXIDE IMPLICATIONS FOR THERAPY IN HIGH-RISK PATIENTS)

Д.В. Небиеридзе

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Современную кардиологическую практику трудно представить без ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Российские и международные рекомендации определяют место ингибиторов АПФ у больных артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, острым и перенесенным инфарктом миокарда и диабетической нефропатией [1, 2]. Относительно новой областью применения ингибиторов АПФ является профилактика осложнений и смерти у больных с клиническими проявлениями атеросклероза или сахарного диабета (СД) 2 типа, не имеющих сердечной недостаточности или сниженной сократительной способности левого желудочка. Это было убедительно продемонстрировано в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) и EUROPA (EUROpean trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease). В этих исследованиях было показано, что добавление рамиприла (в исследовании HOPE) и периндоприла (в исследовании EUROPA) к основному лечению существенно улучшало прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или другими клиническими проявлениями атеросклероза [3,4]. Причем, эффекты рамиприла и периндоприла нельзя было объяснить одним антигипертензивным действием, поскольку в исследования включались только пациенты с ранее контролируемой гипертонией. Результаты указанных исследований нашли отражение в Российских и Европейских рекомендациях, согласно которым пациентам с ИБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза необходимо к базовому лечению для улучшения прогноза добавлять ингибиторы АПФ, а именно – рамиприл и периндоприл. С другой стороны, возник вопрос: за счет

каких механизмов ингибиторы АПФ снижают риск осложнений и смерти и улучшают прогноз у указанной категории пациентов? Еще до указанных исследований было известно, что ингибиторы АПФ обладают ангиопротекторным эффектом за счет коррекции дисфункции эндотелия. Описано, как минимум, два главных возможных механизма влияния ингибиторов АПФ на эндотелиальную функцию. Во-первых, ингибиторы АПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [5,6] – мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: оксида азота (NO), эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации и простациклина (PGI₂). Другим механизмом действия ингибиторов АПФ является блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса, снижающего активность NO. Ангиотензин II обладает противоположным по отношению к NO действием, и в настоящее время признается его антагонистом. Двойной механизм действия ингибиторов АПФ – блокирование образования ангиотензина II и предупреждение разрушения брадикинина, который стимулирует синтез эндотелиального NO, обуславливает антигипертензивное, антипролиферативное и ангиопротективное действие этих лекарственных средств. Наиболее убедительно ангиопротективное (антиатеросклеротическое) свойство ингибиторов АПФ было показано в исследовании SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E), которое проводилось в рамках HOPE. В данном исследовании изучалось влияние рамиприла на состояние сонных артерий, оцениваемых 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 [7]. Во многом благодаря этому исследованию в Европейских рекомендациях по лечению АГ с 2007 г. появилась новая ниша приме-

Сведения об авторе:

Небиеридзе Давид Васильевич – д.м.н., профессор,
руководитель отдела профилактики метаболических
нарушений ГНИЦ ПМ
E-mail: dneberidze@gnicpm.ru

ния ингибиторов АПФ – сопутствующий атеросклероз сонных артерий [8].

Вместе с тем, улучшение прогноза на фоне применения ингибиторов АПФ нельзя объяснить только антиатеросклеротическим эффектом. Существенное значение в прогнозе пациентов, особенно при ИБС, имеет состояние свертывающей системы крови и, в частности, агрегационная способность тромбоцитов. В нормальных физиологических условиях NO играет важную антиагрегантную роль, связываясь с тромбоцитами. Однако у значительной части пациентов с СД или ИБС имеется резистентность к NO как на уровне тромбоцитов, так и на уровне сосудов, что является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий [9,10]. В статье S.R. Willoughby и соавт. [11] как раз и поднимается вопрос о возможности рамиприла улучшать чувствительность тромбоцитов к NO. С этой целью были проведены 2 исследования. В первом двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании рамиприла (10 мг) и плацебо в группе пациентов (n=119) с ИБС или СД и дополнительными факторами коронарного риска изучалось влияние препарата на способность тромбоцитов реагировать на NO. Во втором исследовании оценивалось влияние рамиприла в

группе пациентов (n=19), изначально имевших резистентность тромбоцитов к NO. По данным первого исследования было установлено, что терапия рамиприлом повышала чувствительность тромбоцитов к NO при оценке по выраженности агрегации ($p<0,001$). Однако этот эффект наблюдался преимущественно у пациентов с исходным выраженным нарушением реакции тромбоцитов на NO (n=41). И второе исследование это подтвердило, поскольку повышение чувствительности тромбоцитов к NO ($p<0,01$) отмечалось в когорте пациентов, изначально резистентных к NO. Результаты обоих исследований свидетельствуют о способности рамиприла уменьшать резистентность тромбоцитов к NO.

Таким образом, в комментируемой статье выявлен очень важный дополнительный механизм протективных эффектов рамиприла. Наряду с ранее известным механизмом антиатеросклеротического эффекта препарат оказывает ещё и антиагрегантное действие, что, в конечном итоге, обеспечивает улучшение прогноза у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. Результаты комментируемой статьи, безусловно, укрепляют позиции рамиприла и являются еще одним аргументом для его широкого клинического применения.

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр) Системные гипертензии 2010; (3): 5–26).
2. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (second revision). *Serdchnaya nedostatochnost'* 2006; 8(2): 1–35. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (второй пересмотр). Сердечная недостаточность 2006; 8(2): 1–35).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Lonn E.M., 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.
8. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105–87.
9. Chirkov Y.Y., Holmes A.S., Willoughby S.R., et al. Stable angina and acute coronary syndromes are associated with nitric oxide resistance in platelets. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1851–7.
10. Anfossi G., Russo I., Massucco P., et al. Platelet resistance to the antiaggregating effect of N-acetyl-L-cysteine in obese, insulin-resistant subjects. *Thromb Res* 2003; 110: 39–46.
11. Willoughby S.R., Rajendran S., Chan W.P. Ramipril Sensitizes Platelets to Nitric Oxide: Implications for Therapy in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* 2012 May 23 [Epub ahead of print].

Поступила: 24.07.2012

Принята в печать: 06.08.2012