

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении и прогнозе жизни больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Фокус на рамиприл

Исследования, проведенные в последние годы, позволяют рассматривать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в качестве препаратов, обладающих независимым кардиопротекторным эффектом.

ИАПФ широко используются в современной медицинской практике. Некоторые врачи считают, что эффективность препаратов этого класса одинакова. Действительно, все они тормозят распад брадикинина, ингибируют АПФ и снижают артериальное давление (АД). В нескольких клинических испытаниях доказана способность разных ИАПФ замедлять ремоделирование сердца и гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) в раннем постинфарктном периоде, а также уменьшать риск сердечной недостаточности (СН) и снижать смертность в отдаленные сроки после инфаркта миокарда (ИМ). Однако последние клинико-фармакологические данные заставляют внимательно изучить вопрос длительной профилактической эффективности и переносимости разных ИАПФ у лиц с невысоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе без сопутствующей СН.

Антигипертензивная эффективность рамиприла

В крупном открытом исследовании CARE, проводившемся в условиях реальной клинической практики у 8261 больного с артериальной гипертензией (АГ) I-II ст., оценивалась монотерапия рамиприлом в дозе от 2,5 до 10 мг/сут. Через 8 нед лечения было отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД в среднем на 13%. Частота ответа на лечение (достижение целевого АД <140 и 90 мм рт. ст. или снижение диастолического АД >10 мм рт. ст., или снижение систолического АД >20 мм рт. ст. при изолированной систолической АГ) составила в группе систоло-диастолической АГ >85%, а в группе с изолированной систолической АГ — >70%. Число побочных явлений в ходе терапии было невысоким, частота кашля не превысила 3%.

ИАПФ у больных ИБС

Из ИАПФ следует отдавать предпочтение тем препаратам, эффективность которых доказана при длительных наблюдениях. Существенное снижение риска ИМ и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наблюдалось лишь в двух крупных плацебо контролируемых исследованиях — HOPE (рамиприл) и EUROPA (периндоприл), — что подтверждает неодинаковую профилактическую эффективность разных ИАПФ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В исследованиях EUROPA, HOPE, PEACE использовали тканевые ингибиторы, которые обладают свойствами липофильности и связывания ферментов. Считается, что эти ингибиторы обеспечивают большее проникновение в атеросклеротическую бляшку и более эффективную блокаду тканевых АПФ.

Так, в исследовании HOPE с участием 9297 человек доказана профилактическая польза ИАПФ рамиприла у лиц с высоким риском ССО. Пациенты в исследовании HOPE были старше 55 лет, с факторами сердечно-сосудистого риска, помимо ИБС (80%), инсульта, периферического атеросклероза или сахарного диабета (СД; 38,4%); АГ страдали 47% пациентов. Гиполипидемические препараты получали только 29% участников. Рамиприл снизил на 22% комбинированный риск ИМ, мозгового инсульта и смерти от ССО. Согласно результатам HOPE, рамиприл следует назначать больным старше 55 лет с высоким риском ССО (особенно при ИБС, мозговом инсульте и периферическом атеросклерозе в анамнезе), а также при сопутствующем СД.

Таким образом, данные подтвердили, что ИАПФ рамиприл достоверно снижает смертность от ССЗ, развитие ИМ и инсульта у больных высокого кардиоваскулярного риска без СН.

Важно, что в этом исследовании из наблюдавшихся 9541 пациента у 3577 отмечался СД. У этих больных, получавших рамиприл, диагностировано достоверное снижение осложнений, включая развитие диабетической нефропатии, потребность в диализе и лазерной терапии диабетической ретинопатии. При этом СД у больных, не имевших его в начале исследования, за 5-летний период терапии выявлялся реже. С учетом этих данных рекомендуется использовать ИАПФ рамиприл для вторичной профилактики у пациентов с ИБС, особенно у лиц с СД и без тяжелой СН.

В исследовании SECURE, проводившемся в рамках испытания HOPE, у 732 пациентов с высоким риском развития ИБС, с ранее перенесенным инсультом, поражением периферических артерий или СД оценивалась способность рамиприла замедлять прогрессирование атеросклероза. На фоне применения рамиприла (на протяжении 4 лет) в дозе 10 мг/сут отмечено замедление прогрессирования атеросклероза в сонной артерии (уменьшение толщины комплекса интима-медиа на 37% по сравнению с плацебо). В группе, принимавшей рамиприл в дозе 2,5 мг/сут, различия с плацебо не были достоверными. Следовательно, антиатерогенный эффект этого препарата можно считать доказанным, но его следует рассматривать как дозозависимый. Полученные результаты лечения в отношении атеросклероза в исследовании SECURE и клинических исходов в исследовании HOPE подтверждают, что прямое влияние на прогрессирование атеросклероза и стабилизацию бляшек было основным механизмом, обеспечивающим клиническую пользу при лечении рамиприлом.

В исследовании HOPE-TOO оценивали, сохраняется ли во времени способность рамиприла уменьшать число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и новых случаев СД у больных высокого риска. В исследование включили 4528 пациентов из исследования HOPE, которые либо продолжали принимать рамиприл 10 мг/сут в открытом режиме, либо переводились на препарат после приема плацебо. К концу периода наблюдения (2,6 года) было отмечено дальнейшее достоверное снижение относительного риска первичной конечной точки на 17%, ИМ на 19%, проведения процедур реваскуляризации миокарда на 16%, новых случаев СД на 34%. Снижение относительного риска неблагоприятных событий отмечалось в разных подгруппах пациентов — низкого, среднего и высокого риска.

Таким образом, было показано, что протекторные эффекты рамиприла не только сохраняются во времени, но и их выраженность существенно выше, чем это было показано в исследовании HOPE.

В исследовании PEACE не удалось доказать профилактическую пользу ИАПФ трандолаприла (4 мг/сут) при стабильной ИБС. Характеристики больных, участвовавших в PEACE и HOPE, были сходными: у всех участников отмечалась стабильная стенокардия, отсутствовали симптомы СН, всем проводилась современная медикаментозная

терапия, части больных ранее проводили реваскуляризацию миокарда. Добавление трандолаприла к общепринятой медикаментозной терапии не привело к улучшению прогноза в исследовании PEACE.

В исследовании QUIET также не удалось доказать пользу добавления ИАПФ квинаприла (20 мг/сут) к стандартной медикаментозной терапии в течение 3 лет у больных ИБС. Особенности этого исследования были небольшое количество включенных больных и их клиническая стабильность. Недавно еще в одном исследовании (IMAGINE) была показана профилактическая неэффективность добавления к лечению ИБС квинаприла в госпитальном периоде после операции коронарного шунтирования.

ИАПФ при сердечной недостаточности

В исследовании CONSENSUS было показано, что ИАПФ повышают выживаемость пациентов с хронической СН любой тяжести (функциональные классы I-IV по NYHA). У больных с клиническими признаками СН снижаются как частота внезапной смерти, так и смертность от прогрессирующей СН. Так, пациентов с IV ФК наблюдали в среднем 188 дней. При лечении ИАПФ (эналаприлом) смертность через 6 мес значительно снизилась (26 против 44%).

В исследовании SOLVD больных с СН II-III ФК по NYHA наблюдали в среднем 3,45 года. Общая смертность составила 39,7% в группе плацебо и 35,2% в основной группе. Снижение смертности составило 45 случаев на 1000 леченных больных, а число пациентов, которых следовало пролечить в течение 1 года для профилактики одного случая смерти в течение 3,5 лет, равнялось 22. В крупных исследованиях ИАПФ снижали частоту госпитализаций (по любым причинам, особенно по поводу прогрессирования СН). Например, в исследовании SOLVD число больных, которых следовало пролечить для профилактики одной госпитализации по поводу СН и по любым причинам, за 3,5 года составило 4,5 и 3,0 соответственно.

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании AIRE изучалась эффективность рамиприла у 2006 пациентов с СН после недавно перенесенного ИМ. Препарат назначали в дозе 5 мг/сут начиная с 3-10-го дня болезни с последующим повышением до 10 мг/сут. Длительность исследования составила в среднем 15 мес. Уже через 30 дней после начала лечения было выявлено значительное снижение общей смертности (на 27%). Относительный риск наступления вторичных конечных точек (смерти, повторного ИМ, инсульта, прогрессирования СН) уменьшился на 19%.

Обобщение результатов исследований, в которых ИАПФ применялись у больных, перенесших ИМ, выявило снижение риска смерти в среднем на 7%.

Таким образом, результаты клинических исследований показывают, что рамиприл обеспечивает положительное влияние на конечные точки, в том числе на общую смертность, при различных ССЗ. При этом необходимо подчеркнуть важность правильного выбора дозировки препарата и необходимость длительного, зачастую пожизненного лечения.

Рамиприл и телмисартан

В двойном слепом рандомизированном исследовании ONTARGET изучали влияние блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартана (80 мг) по сравнению с рамиприлом (10 мг), а также комбинации этих двух препаратов на клиническое течение ССЗ. В исследование включали пациентов с клиническим проявлением поражения коронарных, церебральных и периферических артерий, с органами

поражениями и СД. В среднем в течение 56 мес 8542 больных получали телмисартан и 8576 больных — рамиприл. Первичная конечная точка (комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта и госпитализаций в связи с СН) была достигнута в группе телмисартана у 1423 больных (16,7%) и в группе рамиприла у 1412 пациентов (16,5%) без достоверных различий между группами. В группе комбинированной терапии (8502 больных) при одинаковой с группой рамиприла частоте развития ССО отмечалась достоверно худшая переносимость лечения (повышенный риск развития гипотензивных проявлений, синкопальных состояний, почечной дисфункции).

В исследовании TRASCEND включали больных (всего 5926 человек) с высоким риском ССО и непереносимостью ИАПФ (рамиприла), которые по этой причине не вошли в исследование ONTARGET. Всем этим пациентам, получавшим современную медикаментозную терапию (статины, β-блокаторы, антиагреганты), добавляли либо БРА телмисартан (80 мг/сут), либо плацебо. Наблюдение за больными продолжалось в среднем в течение 56 мес. Прием телмисартана хорошо переносился. Уровень АД в основной группе оказался достоверно ниже, чем в контрольной, однако частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, мозговой инсульт, госпитализация по поводу СН) оказалась одинаковой в основной и контрольной группах. В связи с этим на сегодняшний день БРА не могут рассматриваться в качестве основных препаратов, заменяющих ИАПФ (рамиприл, периндоприл), для снижения риска ССО у больных с установленными ССЗ (исключая пациентов с СН).

Заключение

Исследования, проведенные в последние годы, позволяют рассматривать ИАПФ в качестве препаратов, обладающих независимым кардиопротекторным эффектом. В целом убедительно доказано, что эти препараты увеличивают выживаемость, предупреждают прогрессирование СН и улучшают качество жизни пациентов, хотя уменьшение функционального класса было продемонстрировано не во всех исследованиях. В большинстве плацебо контролируемых исследований терапия ИАПФ сопровождалась увеличением толерантности к физической нагрузке и уменьшением симптомов СН, однако данный эффект наблюдался не всегда. Это свидетельствует о том, что благоприятный эффект длительной терапии ИАПФ при СН может быть связан с механизмами, которые обеспечивают контроль симптомов и увеличение переносимости физической нагрузки. Предполагается, что влияние ИАПФ на коронарные события может быть связано с их ангиопротекторным и антипролиферативным эффектом, включающим регрессию и предотвращение атеросклероза. Препараты этой группы в наибольшей степени предупреждают прогрессирование атеросклероза, ремоделирование миокарда и сосудов; устраняют эндотелиальную дисфункцию; улучшают клинические исходы заболевания. ИАПФ особенно показаны больным стенокардией в сочетании с АГ, СН, СД.

Рамиприл как представитель группы ИАПФ обладает максимальными органопротекторными свойствами и доказанной эффективностью, имеет наиболее широкий перечень показаний к применению.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Русский медицинский журнал,
2009, т. 17, № 8.