

X НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДИОЛОГІВ УКРАЇНИ



Професор Роберто Феррари,
президент Європейського товариства
кардіологів

ІАПФ в профілактиці кардіоваскулярних ускладнень: минуле і теперішнє

Свойства і ефективність різних представителів інгібиторів ангіотензинпревращаючого фермента (ІАПФ) часто вважають класовим ефектом. Однак важко розуміти, що представителі цього класу не однаково в стосунку фармакологічній ефективності, переносимості, ефективності в серцево-судинній протекції.

Обговоренню різниць між ІАПФ присвячено доповідь президента Європейського товариства кардіологів (ESC), професора Роберто Феррари, що стало одним із головних подій X Національного конгресу кардіологів, проходившого 23-25 вересня в Українському домі.

— В більшості країн світу кардіоваскулярна патологія є ведучою причиною смерті.

Ще в минулому столітті на основі результатів численних клінічних досліджень була висунута концепція факторів ризику, які є універсальними для таких захворювань, як ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт, артеріальна гіпертензія (АГ). Ця закономірність знайшла своє відображення в пропонуваній схемі кардіоваскулярного континууму (рис. 1), що представляє собою ланцюг взаємопов'язаних подій — починаючи з факторів ризику і закінчуючи важкою серцевою недостатністю (СН). Ця ланцюг може бути перервана на будь-якому етапі розвитком інфаркту міокарда (ІМ), мозкового інсульту, раптової смертю.

К щастю, наука не стоїть на місці, і сьогодні кардіологія дозволяє подовжити життя людини на 7-10 років. При адекватному терапевтичному впливі можна уповільнити і навіть зупинити прогресування кардіоваскулярної патології на будь-якій стадії. В значній ступені цьому сприяла розробка нових лікарських препаратів, що демонструють свою перевагу перед більш старими аналогами. І найбільші міжнародні клінічні дослідження, такі як PROGRESS, EUROPA, ASCOT, ADVANCE, підтверджують неоспоримі докази цього.

Сниження ризику кардіоваскулярних подій у хворих з АГ

Артеріальна гіпертензія — це один з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань, що запускає процес кардіоваскулярного континууму. У осіб, довго страждаючих АГ, є значно вищою частотою розвиваються ІМ, інсульт, зміни судин очного дна, хронічна серцева і ниркова недостатність.

Якщо раніше необхідність проведення агресивного лікування у хворих з АГ при відсутності ураження органів-мішеней обговорювалась, то сьогодні таке лікування повністю необхідно.

Інгібитори ангіотензинпревращаючого фермента (ІАПФ) рекомендовані як терапія першої лінії всім пацієнтам з АГ, в тому числі пацієнтам з наявністю серцевої недостатності, дисфункції лівого шлуночка, цукрового діабету, інфаркту міокарда або інсульту в анамнезі.

! Серед ІАПФ найбільшу доказову базу в стосунку попередження серцево-судинних подій має периндоприл (Престаріум).

В першу чергу терапія, заснована на периндоприлі, дозволяє ефективно контролювати АД.

В міжнародному рандомізованому багаторівневому дослідженні ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm) — одному з найбільших досліджень з участю хворих АГ — було переконливо показано, що порівняно з традиційною комбінацією β-блокатора і тiazидного діуретика комбінація амлодипіну + периндоприлу знижує загальну смертність на 11% і серцево-судинну смертність на 24%, ризик розвитку значущих серцево-судинних подій на 13%, а також попереджає розвиток нових випадків цукрового діабету (СД) і ниркової недостатності. Таким чином, призначення периндоприлу (Престаріуму) хворим АГ на ранніх етапах лікування сприяє значальному покращенню прогнозу у цій категорії пацієнтів.

Пацієнти з ішемічною хворобою серця

ІХС розвивається при відсутності лікування або недостатньому лікуванні на ранніх етапах серцево-судинного континууму. Терапія ІХС повинна бути спрямована як на симптоматичне лікування, так і на вторинну профілактику можливих кардіоваскулярних ускладнень.

В великому дослідженні EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) з участю 12 218 хворих з стабільною

ІХС без ознак хронічної СН лікування периндоприлом асоціювалося з вираженим і достовірним ($p=0,0003$) зниженням ризику смерті від серцево-судинних причин і зупинки серця на 20%, розвитку фатального і нефатального інфаркту міокарда — на 24%, а розвитку СН — на 39% ($p=0,0005$). Ефективність периндоприлу відзначалась у всіх вікових групах пацієнтів і незалежно від наявності або відсутності АГ, СД, перенесених раніше серцево-судинних подій і супутньої терапії. Ефективність периндоприлу проявлялась незалежно від його антигіпертензивних властивостей.

Ці результати повністю згодні з даними більш раннього дослідження HOPE, однак проведене в подальшому дослідженні PEACE, в якому вивчали ефективність трандолаприлу у хворих ІХС з збереженою функцією лівого шлуночка старші 50 років через майже 5 років лікування, не показало додаткових переваг призначення трандолаприлу.

! Позитивні результати дослідження EUROPA з використанням периндоприлу мають велике значення для реальної клінічної практики. Вперше була доведена можливість покращення прогнозу і у хворих з стабільною ІХС, які приймають комплексну превентивну терапію (гіполіпемічні препарати, антитромботичні препарати і β-блокатори), при призначенні периндоприлу.

В рамках проекту EUROPA провели додаткове дослідження PERFECT (The PERindopril — Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial), метою якого було вивчення впливу периндоприлу на стан ендотелію плечової артерії у хворих з стабільною ІХС без клінічних ознак СН. Через 3 міс у пацієнтів, які отримували периндоприл, спостерігалося покращення функціонального стану ендотелію плечової артерії за даними сонографії.

В іншому дослідженні PERTINENT (PERindopril Thrombosis, Inflammation and Neurohormonal activation Trial),

яке також було частиною проекту EUROPA, було показано, що тривале застосування периндоприлу у хворих з стабільною ІХС відновлювало порушений баланс брадікініну, чия захисні властивості проявляються в вазодилатації, зворотному ремоделюванні

лівого шлуночка і виведенні натрію, а також знижувало рівень TNFα, що розцінюється як ознака зменшення запалення в судинній стінці. Таким чином проявляються протекторні властивості периндоприлу на ендотелію і потужна захиста від апоптозу.

В межах дослідження EUROPA було проведено додаткове дослідження PERSPECTIVE (PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and IntraVascular ultrasound Evaluation) для вивчення впливу периндоприлу на ремоделювання коронарних артерій у пацієнтів з стабільною ІХС. При оцінці результатів було виявлено значуще достовірне зменшення площі атеросклеротичного ураження в групі традиційної терапії + периндоприлу порівняно з групою традиційної терапії + плацебо. З урахуванням отриманих в дослідженні PERSPECTIVE даних можна сказати про те, що у хворих з ІХС прийом периндоприлу знижує прогресування атеросклерозу, і це є одним з пояснень його достатньо високої ефективності в зменшенні ризику коронарних подій.

На основі отриманих результатів проектів PERFECT, PERTINENT і PERSPECTIVE дослідження EUROPA можна зробити висновок, що сприятливий вплив периндоприлу на перебіг ІХС (зменшення серцево-судинної захворюваності і смертності) може бути пов'язано з покращенням периндоприлом ендотеліальної функції, а також його вазопротекторними і антиатеросклеротичними ефектами.

! Таким чином, достовірно показано, що лікування периндоприлом здатне стабілізувати перебіг ІХС і уповільнити прогресування кардіоваскулярного континууму. При цьому інші представителі ІАПФ можуть не мати таких властивостей і бути неефективними у хворих ІХС.

Пацієнти з цереброваскулярними захворюваннями

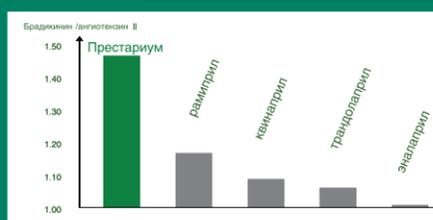
Першим дослідженням, в якому вивчали ефективність ІАПФ в запобіганні інсульту у хворих з цереброваскулярними захворюваннями, стало дослідження PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study). При оцінці результатів було встановлено, що периндоприл (в комбінації з індапамідом) знижує ризик розвитку повторного інсульту на 28% у хворих з цереброваскулярними захворюваннями як на фоні АГ, так і без неї. В цьому дослідженні терапія, заснована на периндоприлі, не тільки знижувала ризик повторного інсульту, але і достовірно зменшувала ризик розвитку всіх серцево-судинних ускладнень (на 26%) і нефатального інфаркту міокарда зокрема (на 38%).

Рис. 1. Артеріальна гіпертензія — найважливіший фактор ризику кардіоваскулярних ускладнень



From Circulation 2006; 114: 2850-70.

Рис. 2. З усіх ІАПФ Престаріум найбільше підвищує співвідношення брадікініну/ангіотензину II



"Усі ІАПФ потенційно запобігають руйнуванню брадікініну, однак підвищення концентрації брадікініну і NO з периндоприлом найбільше вище".

Пацієнти с сахарним діабетом

В 2007 г. завершилось значительное в истории мировой диабетологии исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and diamicroN MR Controlled Evaluation), в котором изучалось влияние агрессивной антигипертензивной и интенсивной сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений у больных СД 2 типа. В результате снижения уровня АД на фоне лечения комбинацией периндоприла и индапамида (Нолипрел-Форте) относительный риск развития серьезных макро- и микрососудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% ($p=0,04$). Лечение пациентов с СД 2 типа комбинацией периндоприл + индапамид привело к достоверному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% ($p=0,03$), общей смертности – на 14% ($p=0,03$), риска развития коронарных осложнений – на 14% ($p=0,02$) и осложнений со стороны почек – на 21% ($p<0,0001$). Эффект терапии не зависел от исходного уровня АД.

В 2008 г. на конгрессе АНА был представлен комбинированный анализ трех крупнейших исследований, продемонстрировавших благоприятный эффект периндоприла у больных с сердечно-сосудистым риском – EUROPA, PROGRESS и ADVANCE. Во всех исследованиях терапия, основанная на периндоприле, значительно снижала риск развития сердечно-сосудистых событий независимо от исходного уровня АД. Объединенные результаты исследований (общее количество пациентов – 29 493) показали, что периндоприл достоверно снизил общую смертность на 11%, сердечно-сосудистую смертность и риск развития ИМ – на 18%. Этот метаанализ убедительно продемонстрировал, что периндоприл снижает риск основных сердечно-сосудистых событий независимо от выраженности исходного риска и типа пациентов. Польза от лечения периндоприлом отмечена у всех больных с сердечно-сосудистой патологией или высоким риском ее развития.

Свойства и эффективность разных представителей ИАПФ часто считают классовым эффектом. Однако важно понимать, что представители этого класса не одинаковы в отношении фармакологической, сердечно-сосудистой эффективности и характеристик переносимости, влияющих на конечный результат лечения при различных патологиях.

Некоторые ИАПФ являются пролекарствами, которым для активации требуется стартовый метаболизм, тогда как другим представителям этого класса он не нужен. Так, периндоприл – это пролекарство в виде эфира, которое метаболизируется в печени и плазме крови в активное вещество периндоприлат – мощный липофильный ИАПФ длительного действия с высоким уровнем сродства к тканевому АПФ.

Существенные различия между ИАПФ проявляются также в показателях абсорбции, концентрации действующего вещества в плазме крови, промежуточном метаболизме, периоде полувыведения из организма, характеристиках элиминации, продолжительности действия и коэффициенте отношения остаточного эффекта к максимальному. Кроме того, известно, что между разными ИАПФ существуют значительные различия в отношении сродства к тканевому АПФ, селективности и потенцирования брадикинина и эффектов на процессы апоптоза в клетках эндотелия. Этими различиями в механизме действия ингибиторов АПФ можно объяснить различия в клинических результатах лечения препаратами данной группы.

Престариум оказывает более мощное ингибирование АПФ в тканях и превосходит другие ИАПФ по длительности действия.

Так, в исследованиях in vitro периндоприлат продемонстрировал большее сродство к тканевому АПФ, чем другие представители этого класса препаратов, а такое сродство прямо коррелирует с антисклеротическим действием.

Периндоприлат оказывает особо выраженный эффект на потенцирование действия брадикинина.

Также в исследованиях in vitro периндоприлат продемонстрировал гораздо более выраженный коэффициент селективности к брадикинину/ангиотензину II, чем другие ИАПФ (рис. 2).

Вследствие этого Престариум оказывает наиболее выраженное положительное влияние на эндотелиальную функцию, что тормозит развитие патофизиологического

порочного круга и скорость прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания.

Таким образом, периндоприл может быть эффективным даже у пациентов с наличием резистентности к другим представителям ИАПФ.

Данные клинических исследований показали, что периндоприл эффективен в

терапии пациентов на протяжении всего континуума: в самом его начале, при наличии только АГ и/или СД; на более поздних стадиях, когда у пациента уже присутствуют признаки атеросклероза и нарушения функции эндотелия; на конечных стадиях у больных с СН для предотвращения повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта.

Выводы

- ИАПФ остаются препаратами первой линии для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, хотя не все представители этого класса обладают одинаковой эффективностью.
- Периндоприл обладает уникальными протекторными свойствами на сердечно-сосудистую, почечную, цереброваскулярную системы у пациентов с АГ, ИБС и способен замедлять развитие сердечно-сосудистых заболеваний на всех этапах континуума. На современном этапе периндоприл является бескомпромиссным препаратом выбора для кардиоваскулярной протекции.

Подготовила Татьяна Спринсян

«...схемы лечения, основанные на периндоприле, более эффективно снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в сравнении с другими вариантами антигипертензивной терапии...»¹

Ким Фокс, Президент Европейского общества кардиологов

**Не теряйте времени –
выберите жизнь!**

Контроль 24 часа

ESH
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
Новые европейские рекомендации 2007 г.

BHS/NICE⁶
Рекомендации 2006 г.

PEP⁵
The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure study

PREAMI⁴
Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction

Anglo-Scandinavian ascot³
Cardiac Outcomes Trial

EUROPA²
EUROPEAN TRIAL ON REDUCTION OF CARDIAC EVENTS WITH PERINDOPRIL IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

PROGRESS¹
PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY

SERVIER

1. K. Fox. Benefits of perindopril all along cardiovascular continuum: the level of evidence. Eur Heart J. V 10, suppl. 6, Sept. 2008.
2. ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the ESC. Eur Heart J. 2006; 27:1341-1381. 3. Daniloff B., Sevier P., Pomeroy N., et al. Lancet, published online Sept. 4, 2005. DOI:10.1016/S0140-6736(05)87185-1. 4. EUROPA Investigators. The EUROPA study. Lancet 2003; 362:782-788. 5. The PREAMI investigators. Arch Intern Med. 2008; 168:659-666. 6. PEP-CHF Investigators. The perindopril in Elderly people with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006; 27:2339-2345. 6. BHS/NICE hypertension guidelines. June 2006. 8. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007; 27:1105-1187. * В исследовании использовался периндоприл тербутиламин в дозах, эквивалентных периндоприлу аргинину 5-10 мг. Data of bioequivalence of two salts of perindopril. E. Telejko. Current Medical Research and Opinion. 2007; 23(15):953-960.