

# Применение ингибиторов АПФ: новые возможности

**Роль подавления активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плане влияния на звенья сердечно-сосудистого континуума сегодня бесспорна. Именно поэтому ингибиторы АПФ (ИАПФ) в последние годы возглавляют списки препаратов, наиболее часто назначаемых пациентам с артериальной гипертензией (АГ). Однако среди этого класса лекарственных средств есть свои лидеры – препараты, которые в наибольшей степени отвечают всем современным требованиям ведения пациентов данной категории, то есть обладают способностью влиять на прогноз таких больных даже при наличии в анамнезе серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Какие цели должен преследовать врач, назначая больному АГ антигипертензивный препарат, и как сделать правильный выбор из разнообразной группы ИАПФ при лечении пациентов с различной степенью риска? На эти вопросы ответили в ходе круглого стола ведущие украинские кардиологи.**

Рассказать об основных критериях выбора антигипертензивного препарата для пациентов с впервые выявленной АГ мы попросили руководителя отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Евгению Петровну Свищенко.



**– Чем должен руководствоваться клиницист при выборе препарата для лечения пациента с впервые выявленной АГ?**

– При выборе препарата следует учитывать многие аспекты, начиная с доказательной базы эффективности и безопасности определенных групп лекарственных средств и заканчивая свойствами конкретного препарата. При этом, безусловно, необходимо помнить об индивидуальных особенностях пациента, степени его сердечно-сосудистого риска, наличии сопутствующих заболеваний и многих других факторах. Европейские рекомендации по лечению АГ – руководство, к которому апеллирует сегодня любой врач, решая вопрос о том, какого класса препарат необходимо назначить пациенту с повышенным артериальным давлением (АД).

Согласно этим рекомендациям препаратами первой линии в лечении АГ являются диуретики, антагонисты кальция, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и бета-блокаторы.

Как показывают результаты опросов врачей, проводившихся в европейских странах, наиболее часто для лечения АГ сегодня назначаются ИАПФ, которые показаны практически всем пациентам с этим заболеванием (исключение составляют больные с двусторонним стенозом почечных артерий, гиперкалиемией и беременные). Такое предпочтение является вполне закономерным, поскольку эти препараты имеют мощную доказательную базу эффективности и данные многочисленных клинических рандомизированных исследований подтверждены более чем 20-летним опытом широкого применения этих препаратов в клинической практике.

**– Какое исследование, посвященное изучению антигипертензивных свойств ИАПФ, можно привести в качестве яркого доказательства эффективности препаратов этого класса в снижении АД?**

– Таким является проспективное открытое постмаркетинговое обсервационное исследование CARE (Clinical Altace Real-world Efficacy), в ходе которого изучали антигипертензивные свойства и переносимость рамиприла (Тритаце®, sanofi-aventis). Это исследование проводилось в 1996 г. Его целью являлось подтверждение антигипертензивной эффективности и безопасности рамиприла – одного из наиболее широко используемых представителей ИАПФ в лечении АГ. В исследовании CARE приняли участие более 11 тыс. пациентов с легкой и умеренной АГ, которым в амбулаторных условиях был назначен рамиприл в дозе от 2,5 до 10 мг/сут в качестве монотерапии на протяжении 8 нед. В ходе этого исследования на монотерапию рамиприлом ответили 86% больных с систоло-диастолической гипертензией, у которых в результате лечения наблюдалось выраженное снижение систолического и диастолического АД (до 13%). Данные исследования CARE свидетельствуют о хорошей переносимости рамиприла, применение которого только в 3% случаев вызвало

кашель (наиболее распространенный побочный эффект ИАПФ) и в 1,8% случаев – головокружение.

**– Остановив свой выбор на ИАПФ, врач должен сделать также выбор среди достаточно многочисленных представителей этого класса. Какие факторы необходимо учитывать при этом?**

– Представители группы ИАПФ, обладающие разными фармакологическими свойствами, отличаются по длительности антигипертензивного действия, которая определяется временем создания максимальной концентрации препарата, периодом полувыведения и способностью связываться с белками плазмы. Мощность антигипертензивного эффекта ИАПФ также неодинакова и зависит от степени прочности связи препарата с активным центром АПФ. Так, рамиприл обладает высокой константой ингибирования АПФ, а также длительным антигипертензивным эффектом. Эти особенности препарата позволяют принимать его однократно на протяжении суток, что повышает приверженность к лечению.

Однако, несмотря на то что на старте терапии врача в первую очередь интересует выраженность антигипертензивного эффекта препарата, современные требования к ведению пациентов с АГ требуют более дальновидного подхода к лечению этого заболевания. В частности, сегодня большое внимание уделяется наличию и выраженности органопротективных свойств у антигипертензивных лекарственных средств, позволяющих осуществлять защиту органов-мишеней.

**– Чем обусловлена необходимость защиты органов-мишеней при АГ?**

– В основе поражения органов-мишеней (сосудов, сердца, почек, головного мозга) при АГ лежит характерное нарушение их структуры и функций в ответ на длительное повышение уровня АД.

Структурные изменения в сосудах происходят уже на самых ранних стадиях АГ, проявляясь гипертрофией мышечного слоя сосудистой стенки, ее инфльтрацией белками плазмы, развитием атеросклероза, снижением антитромботической функции эндотелия. В результате дегенеративных изменений стенки мелких сосудов и микротромбозов уменьшается количество функционирующих артериол, что является одной из причин возникновения нарушений микроциркуляции, приводящих к метаболическим расстройствам в различных органах.

Поражение сердца при АГ проявляется гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), развитием нарушений ритма, сердечной недостаточности, высоким риском внезапной сердечно-сосудистой смерти.

Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), которая на современном этапе рассматривается как самостоятельный предиктор неблагоприятного течения заболевания у больных с разными формами АГ, развивается в результате увеличения нагрузки на миокард и напряжения стенки ЛЖ, с одной стороны, и патологической активации трофических факторов, в частности тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – с другой. Наиболее распространенными типами ремоделирования ЛЖ являются концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ. Установлено, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ГЛЖ в определенной степени зависит от типа ремоделирования ЛЖ. Наименее благоприятной в этом

отношении считают концентрическую ГЛЖ, при которой значительно увеличивается толщина стенок ЛЖ и уменьшается объем его полости. Наличие ГЛЖ ассоциируется с понижением коронарного резерва, увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности и жизнеугрожающих аритмий.

Активация тканевой РАС – важный патогенетический фактор поражения сердца, в частности развития гипертрофии миокарда. ИАПФ и БРА II, оказывающие ингибирующее влияние на РАС, являются препаратами выбора для осуществления стратегии, направленной на уменьшение выраженности ГЛЖ.

Выбирая препарат для этой цели, необходимо учитывать наличие у него доказательной базы в отношении способности влиять на процесс ремоделирования ЛЖ. Эффективность рамиприла в снижении степени выраженности ГЛЖ сравнивалась с таковой бета-блокатора ателолола в проспективном мультицентровом рандомизированном исследовании RACE (RAMipril Cardioprotective Evaluation) со слепым анализом конечных точек (PROBE дизайн). В этом исследовании участвовали 193 пациента с легкой и умеренной АГ с ГЛЖ >98 г/м<sup>2</sup> (женщины) или >120 г/м<sup>2</sup> (мужчины), которых рандомизировали на группы приема рамиприла в дозе 2,5 мг/сут или ателолола 50 мг/сут с последующим удвоением дозы через 2 нед или добавлением диуретика гипотиозида при неэффективности монотерапии. Через 6 мес лечения в группе пациентов, принимавших рамиприл, была достигнута более значительная регрессия ГЛЖ по сравнению с группой ателолола. При этом антигипертензивный эффект был сопоставим в обеих группах.

Тему выбора препарата для антигипертензивной терапии на основе данных доказательной медицины продолжил **руководитель отдела симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.**

**– Каковы объективные доказательства эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов и какие эффекты являются наиболее значимыми при сравнении лекарственных средств одного класса?**



– Объективными доказательствами эффективности и безопасности препаратов являются результаты многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований и их метаанализ (анализ результатов нескольких исследований, объединенных в одну базу). Они имеют равные права на существование, хотя в отношении метаанализов неизбежно возникают вопросы о том, все ли исследования, вошедшие в них, соответствуют строгим международным критериям и какие конечные точки анализируются в каждом из них. Так, в метаанализ могут быть включены исследования с сомнительным дизайном или те, в которых анализировались суррогатные конечные точки, что может влиять на достоверность результатов. Сегодня данный вид доказательств используется наряду с результатами рандомизированных клинических исследований, выполненных в соответствии со всеми международными стандартами.

Наиболее важным в процессе изучения любого антигипертензивного препарата является получение доказательств его прогностической эффективности, то есть влияния на твердые конечные точки, такие как снижение смертности и защита органов-мишеней.

**– Если рассматривать представителей класса ИАПФ с этих позиций, то какой из них является наиболее перспективным?**

– Хотя представители ИАПФ обладают «классовыми» эффектами, отличия в строении молекул и разные фармакологические свойства обуславливают

разную степень проявления их органопротекторных свойств.

Обширной базой эффективности в плане защиты органов-мишеней и влияния на прогноз у пациентов с АГ обладает препарат рамиприл.

Кардиопротективные эффекты этого препарата изучали в ходе одного из самых масштабных и значимых в мировой кардиологии проектов — мультицентрового плацебо-контролируемого исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) с участием более 9 тыс. пациентов в возрасте старше 55 лет и наличием в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта или сахарного диабета (СД), а также хотя бы одного дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска. Критерием исключения из этого исследования являлось наличие сниженной фракции выброса ЛЖ и сердечной недостаточности.

В ходе исследования пациентов рандомизировали на группу приема рамиприла (Тритаце®) с целевой дозой 10 мг/сут и группу плацебо. Терапия рамиприлом осуществлялась на фоне стандартного лечения, в схему которого были включены антигипертензивные препараты (кроме ИАПФ), гиполипидемические средства и ацетилсалициловая кислота. В качестве комбинированной конечной точки оценивали частоту развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смерти. В этом исследовании, длившемся 4,5 года, лечение рамиприлом способствовало снижению частоты сердечно-сосудистой смерти на 26%, ИМ — на 20%, инсульта — на 32% по сравнению с группой плацебо. Кроме того, в группе рамиприла наблюдалось снижение частоты наступления смерти от любых причин на 16%, развития сердечной недостаточности — на 23%, остановки сердца — на 37%, возникновения осложнений СД — на 16% и потребности в реваскуляризации — на 15%. При этом препарат был эффективен у пациентов всех возрастных подгрупп независимо от наличия сопутствующих заболеваний и назначаемой терапии.

На основании результатов исследования HOPE был сделан вывод, что рамиприл, благоприятные эффекты которого выходят за рамки снижения АД, эффективен в снижении риска смерти и сердечно-сосудистых катастроф у широкого круга больных высокого риска, еще не имеющих систолической дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности. Это исследование явилось неопровержимым доказательством наличия у ИАПФ антиатеросклеротических свойств, которые при лечении рамиприлом реализовались во влиянии на прогноз пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Именно поэтому результаты HOPE имеют большое значение для мировой кардиологии и в настоящее время упоминаются во многих обзорах, посвященных вопросам применения ИАПФ.

Исследование HOPE имело продолжение: около 50% пациентов, принимавших в нем участие, продолжали прием рамиприла на протяжении 2,6 года в рамках исследования HOPE-TOO. При этом наблюдалось дополнительное значимое снижение частоты ИМ, реваскуляризации миокарда и новых случаев СД 2 типа.

По мнению координатора проекта HOPE, известного авторитетного эксперта в области кардиологии, профессора Salim Yusuf, широкое применение длительной терапии рамиприлом в популяции пациентов высокого риска могло бы обеспечить качественно новый уровень сердечно-сосудистой профилактики и способствовать предотвращению развития более миллиона смертей, ИМ и инсультов ежегодно. Это мнение нельзя не принять во внимание, учитывая сложную ситуацию с сердечно-сосудистой заболеваемостью во всем мире.

Следует отметить, что, ставя перед собой задачу достижения в реальной клинической практике таких же результатов, которые были достигнуты в тщательно спланированных и контролируемых исследованиях, врач должен максимально точно соблюдать их условия, назначая препарат тем пациентам, которые четко соответствуют критериям, использовавшимся в исследованиях. Важную роль играет также и сам

препарат, который принимает пациент, поскольку эффекты, наблюдаемые в исследованиях при применении оригинальных лекарственных средств, не всегда правомочно экстраполировать на их генерики.

Доказательную базу рамиприла в отношении наличия органопротективных свойств и способности улучшать прогноз у кардиологических пациентов разных категорий представил **доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, общей практики-семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Багрий.**



— В каких исследованиях, кроме HOPE и HOPE-TOO, рамиприл убедительно доказал способность влиять на поражения органов-мишеней и на прогноз пациентов?

— Рамиприл действительно является одним из ИАПФ, для которых накоплена наиболее весомая доказательная база о наличии органопротективных свойств.

Кардиопротективный эффект этого препарата был подтвержден в ходе плацебо-контролируемого исследования HYCAR (Hypertrophie CAardiaque et Ramipril), где рамиприл в разных дозах (1,25/5 мг/сут) назначали пациентам с АГ и ГЛЖ на фоне диуретической терапии на протяжении 6 мес. Интересно, что влияние на степень выраженности ГЛЖ рамиприла в этом исследовании проявлялось даже при назначении препарата в дозе 1,25 мг/сут, которая не снижает АД.

В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании HEART была показана польза стратегии раннего (1-14-й день развития заболевания) назначения рамиприла у пациентов, перенесших острый ИМ. В частности, у пациентов с передним ИМ раннее применение рамиприла в дозе, оттитрованной до 10 мг/сут, способствовало предупреждению ремоделирования ЛЖ и ассоциировалось с улучшением его сократительной функции (увеличением фракции выброса). В этом же исследовании был отмечен дозозависимый благоприятный эффект рамиприла на ремоделирование ЛЖ.

Рамиприл доказал способность влиять на прогноз у пациентов с ИМ и нарушенной систолической функцией ЛЖ: в международном мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AIRE его назначение с 3-10-го дня развития ИМ способствовало достоверному (на 27%) снижению первичной конечной точки — частоты всех случаев смерти по сравнению с плацебо. Данный эффект наблюдался в ранний период (до 30 дней) во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, наличия сопутствующей патологии и проводимой терапии.

Благоприятный эффект препарата был также отмечен в исследовании AIREX (которое явилось продолжением ранее представленного исследования AIRE). Дальнейшее нарастание положительного влияния рамиприла на прогноз у постинфарктных больных — со снижением частоты всех случаев смерти на 36% по сравнению с плацебо — было отмечено при более длительном наблюдении за пациентами (42-59 мес наблюдения). Данные этого исследования (совместно с упоминавшимся исследованием HOPE-TOO) интерпретируются мировыми экспертами как обоснование необходимости возможно более раннего начала и возможно более длительного использования рамиприла у больных с различными формами ИБС (включая острый коронарный синдром и хроническую ИБС).

Привлекают внимание данные ретроспективного сравнительного когортного исследования Mitra Plus, включившего 14 608 больных острым ИМ с подъемом сегмента ST. В этом исследовании было отмечено более эффективное снижение госпитальной смертности и риска постинфарктных осложнений на фоне применения рамиприла в сравнении не только

с плацебо (что, бесспорно, явилось логичным результатом), но и с рядом других представителей ИАПФ (что было менее ожидаемо). При трактовке результатов Mitra Plus еще раз обратим внимание на ретроспективный характер этого исследования.

Влияние рамиприла на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов после реваскуляризации миокарда (ЧКВ/АКШ) с бессимптомной дисфункцией ЛЖ оценивали в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании APRES (Angiotensin-converting enzyme inhibition Post REvascularisation Study). В ходе этого исследования раннее назначение и последующий длительный прием рамиприла обеспечили снижение первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или сердечной недостаточности) на 58% по сравнению с плацебо.

Вазопротективный и ренопротективный эффекты рамиприла убедительно продемонстрированы в исследовании MICRO-HOPE, в котором приняли участие пациенты с СД 2 типа и одним дополнительным фактором риска. В этом исследовании рамиприл способствовал предупреждению развития сердечно-сосудистых событий и диабетической нефропатии, при этом эффективность препарата в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений, как и в исследовании HYCAR, оказалась более значительной, чем можно было ожидать от его влияния на уровни АД (т.е. ренопротекторный эффект рамиприла оказался связанным не только с его антигипертензивным действием, но и с дополнительными, не зависящими от снижения АД благоприятными свойствами). Результаты, подтвердившие ренопротективный эффект малых доз рамиприла, были получены и в исследовании ATLANTIS у пациентов с СД 1 типа без АГ и с нефропатией, проявлявшейся микроальбуминурией.

Рамиприл — один из немногих ИАПФ, для которого накоплена внушительная доказательная база о наличии ренопротективных эффектов у больных с недиабетическими хроническими заболеваниями почек. Иллюстрацией таких эффектов препарата являются данные исследования REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy), в котором в качестве первичной конечной точки оценивали изменение снижения скорости клубочковой фильтрации и период до наступления терминальных стадий хронической болезни почек у недиабетических нефрологических пациентов (в первую очередь с гломерулонефритами). Согласно результатам исследования длительное лечение рамиприлом позволило снизить риск наступления терминальной стадии хронической болезни почек в 2,7 раза, а риск развития тяжелой протеинурии — в 2,4 раза по сравнению с группой плацебо.

Как уже упоминалось, антисклеротические свойства ИАПФ являются доказанными и исследования, проведенные с рамиприлом, — одна из важных составляющих этой доказательной базы. Так, в исследовании SECURE, проводившемся в рамках проекта HOPE, было показано влияние этого препарата на толщину комплекса интима-медиа сонной артерии. В этом исследовании применение рамиприла способствовало замедлению нарастания данного показателя по сравнению с плацебо. При этом антиатеросклеротический эффект рамиприла оказался дозозависимым, и в дозе 10 мг/сут рамиприл более эффективно замедлял скорость прогрессирования атеросклероза, чем в дозе 2,5 мг/сут.

Во всех перечисленных исследованиях применяли оригинальный препарат Тритаце®, перечень показаний к применению которого сегодня очень широк и включает не только АГ, но и постинфарктную дисфункцию ЛЖ, хроническую сердечную недостаточность, диабетическую и недиабетическую нефропатию. Назначая этот препарат кардиологическим пациентам разных категорий в адекватных дозах и длительно, врач приближается к главной цели ведения таких больных — снижению степени сердечно-сосудистого риска на любом этапе сердечно-сосудистого континуума.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

