

Квинаприл в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) продемонстрировали высокую эффективность в лечении пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда. Ниже приведены результаты исследований, в которых были установлены важные отличительные свойства ингибитора АПФ квинаприла в различных популяциях кардиологических пациентов. Преимущества препарата объясняются его влиянием на дисфункцию эндотелия, которая является одним из ключевых факторов в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние десятилетия в изучении патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы важная роль отводится функции эндотелия, и не только потому, что он имеет значительную массу и занимает большую площадь (у человека с весом 70 кг масса эндотелия составляет до 5 масс сердца, а площадь — до шести теннисных кортов). Эндотелий можно рассматривать как самостоятельный эндокринный орган, выполняющий критически важные функции для работы сердечно-сосудистой системы. Здоровый эндотелий высвобождает ауто- и паракринные факторы, поддерживающие целостность сосудов, в частности оксид азота (NO), и является барьером между кровью и тканями, регулирует тонус сосудов, про- и антитромботические механизмы, рост сосудов, метаболическую и иммунологическую активность (Henderson A.H., 1991; Anderson T.J. et al., 1999).

Повреждения и дисфункция эндотелия играют важную роль в атеросклеротическом процессе. Если значение поврежденной эндотелия в атерогенезе является предметом дискуссий, то дисфункция эндотелия наблюдается уже на ранних этапах течения атеросклероза. Дисфункция эндотелия — это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных, антипролиферативных факторов (NO, простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбосан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) — с другой (Furchgott R.F., Vanhoutte P.M., 1989; Vane J.R. et al., 1990; Vanhoutte P.M., Mombouli J.V., 1996; Бувальцев В.И., 2001). Иными словами, эндотелиальная дисфункция — это ответная реакция эндотелия на воздействие факторов кардиоваскулярного риска.

В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано благоприятное влияние блокады АПФ на функции эндотелия и замедление развития атеросклероза.

В данной публикации представлен краткий обзор исследований, в ходе которых изучалось клиническое использование квинаприла у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

G.V.J. Mancini et al. (1996) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании впервые продемонстрировали, что ингибитор АПФ квинаприл, обладающий высоким сродством к тканевому АПФ, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с коронарным атеросклерозом. В испытании оценивалось влияние квинаприла в дозе 40 мг/сут на диаметр коронарной артерии в ответ на введение ацетилхолина. В норме ацетилхолин оказывает вазодилатирующее действие. Развитие дисфункции эндотелия сопровождается снижением базальной выработки NO в клетках эндотелия, что приводит к ослаблению эффекта вазодилатации и, даже, к инвертированному ответу на ацетилхолин — вазоконстрикции, что имело место у пациентов в приведенном исследовании TREND. В исследуемой группе и группе плацебо

вазоконстрикторный ответ на введение ацетилхолина значимо не отличался до начала исследования: ацетилхолин вызывал вазоконстрикцию на 9,4 и 14,3%. Через 6 мес по результатам количественной коронарной ангиографии было установлено, что в группе пациентов с коронарным атеросклерозом, получавших терапию квинаприлом, главная коронарная артерия (стеноз 40% диаметра) реагировала на введение ацетилхолина (доза 10^{-4} ммоль/л) сужением на 4,5% (значимость различий по сравнению с начальным эффектом $p < 0,002$), тогда как в группе плацебо изменение эффекта по сравнению с исходным было незначительным (12,3%). По истечении 6 мес в группе квинаприла существенно уменьшился вазоконстрикторный ответ на введение ацетилхолина для артерии с полной окклюзией ($p < 0,008$).

Позднее эти результаты были подтверждены T.J. Anderson et al. (1999), которые установили, что у пациентов с коронарным атеросклерозом лечение квинаприлом улучшает функцию эндотелия. В данном исследовании эффект квинаприла у 80 пациентов с коронарным атеросклерозом оценивался посредством оценки изменений кровотока в плечевой артерии. Больные были рандомизированы для ежедневного приема квинаприла 20 мг, эналаприла 10 мг, лосартана 50 мг (блокатор рецепторов ангиотензина) и амлодипина 5 мг (блокатор кальциевых каналов). Через 8 нед исследования кровотока в плечевой артерии улучшался только в группе квинаприла. Значимо лучшие результаты уменьшения эндотелиальной дисфункции для квинаприла по сравнению с эналаприлом могут быть объяснены меньшим сродством эналаприла к тканевому АПФ (Anderson T.J. et al., 1999; Lopez-Jaramillo P., Casas J.P., 2002).

В ряде испытаний и метаанализов было подтверждено, что ингибиторы АПФ являются первой линией лечения у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Применение ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) представляется теоретически и практически обоснованным, поскольку способствует блокаде биологических эффектов ангиотензина II, проявляющихся системной вазоконстрикцией, избыточной задержкой в организме натрия и воды (Heran B.S. et al., 2012).

Исследование В. Hornig et al. (1998) стало одним из первых испытаний, продемонстрировавших клиническую значимость использования ингибиторов АПФ. Было показано, что квинаприлат (активный метаболит квинаприла) улучшал кровотоки в локтевой артерии у пациентов с ХСН, в то время как эналаприлат не оказывал влияния на кровотоки, что, по мнению авторов, определялось способностью квинаприлата улучшать вазодилатацию посредством воздействия на эндотелиальные механизмы и различным сродством препаратов к тканевому АПФ. В исследовании сравнивалось внутривенное введение квинаприлата или эналаприлата. После введения квинаприлата кровотоки в локтевой артерии улучшались на 40%, в то время как после введения эналаприлата и плацебо подобный эффект не наблюдался.

В недавнем Кокрановском обзоре (Heran B.S. et al., 2012) указано, что различные ингибиторы АПФ обладают рядом благоприятных свойств при ХСН, в том числе снижают уровень смертности среди пациентов с данной патологией. У всех больных с систолической дисфункцией, в том числе с бессимптомными ее формами, при отсутствии противопоказаний следует рассматривать возможность назначения ингибиторов АПФ (Bicket D.P., 2002).

Руководства по ведению артериальной гипертензии ВОЗ и Международного общества артериальной гипертензии относят ингибиторы АПФ к первой линии лечения наряду с диуретиками и бета-блокаторами. В седьмом докладе Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, диагностике и лечению высокого артериального давления (JNC) ингибиторы АПФ остаются препаратами первой линии. Это же закреплено в европейских рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией 2007 года и рекомендациях Украинской ассоциации кардиологов, изданных в 2008 г. Эффективность ингибиторов АПФ в лечении артериальной гипертензии постоянно демонстрируется в клинических испытаниях и метаанализах при сравнении с другими методами терапии. Так, в Кокрановском обзоре, посвященном исследованию эффективности ингибиторов АПФ в лечении первичной артериальной гипертензии по сравнению с плацебо, было показано, что:

- препараты этой группы не отличаются друг от друга способностью снижать артериальное давление;
- их антигипертензивное действие является умеренным;
- половина максимальной дозы препаратов снижает артериальное давление на 5-8 мм рт. ст., причем у 60-70% пациентов такое снижение достигается после приема начальных рекомендуемых доз (Heran B.S. et al., 2008).

Кроме того, с учетом возможных побочных эффектов назначение ингибиторов АПФ более предпочтительно, чем диуретиков и бета-блокаторов. Препараты этой группы не влияют на концентрацию в крови липидов, кальция и мочевой кислоты, реже по сравнению с другими антигипертензивными средствами вызывают эректильную дисфункцию (Bicket D.P., 2002).

Как было отмечено выше, в профилактике атеросклероза большое значение имеет устранение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Заслуживают внимания два исследования, в которых изучалось профилактическое использование квинаприла у пациентов с ишемической болезнью сердца — ИБС (Gibas M. et al., 2007) и среди курящих пациентов с гипертензией и ИБС (Арутюнов и др., 2007).

В исследовании M. Gibas et al. (2007) авторы проверяли гипотезу о влиянии квинаприла на концентрацию интерлейкина-6 в сыворотке крови, что могло свидетельствовать о роли воспалительного компонента при ИБС. В ходе испытания 124 пациента со стабильной ИБС были рандомизированы для приема квинаприла (5-10 мг) или плацебо. Эффективность препарата оценивалась двойным слепым методом за неделю до начала исследования и через

неделю после его окончания. Квинаприл значимо снижал концентрацию интерлейкина-6 практически у всех больных ($p < 0,001$), за исключением курящих пациентов. Таким образом, прием квинаприла оказывал влияние на один из возможных механизмов атерогенеза, но такой фактор, как курение, препятствовал достижению этого эффекта.

В исследовании Арутюнова и др. (2007), которое было более продолжительным, чем предыдущее, и в то же время открытым, через 6 мес у пациентов, получавших квинаприл (как курящих, так и некурящих), отмечалось улучшение показателей реакции на вазоконстрикцию в ответ на введение ацетилхолина, что позволяло предположить улучшение функции эндотелия у курящих пациентов на фоне приема квинаприла.

На сегодняшний день в клинической практике используется около 10 ингибиторов АПФ, однако, несмотря на единый механизм действия, препараты этого класса отличаются друг от друга. В частности, квинаприл обладает значительным сродством к тканевому АПФ, что способствует его более выраженному влиянию на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с коронарным атеросклерозом, артериальной гипертензией и ХСН. Кроме того, прием препарата на протяжении 6 мес значимо улучшает реакцию на вазоконстрикторное действие ацетилхолина — обнадеживающие результаты были получены при изучении возможного профилактического использования квинаприла у лиц, имеющих факторы риска развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- Anderson T.J. et al. 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 Jan; 35 (1): 60-66.
- Bicket D.P. Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician.* 2002 Aug 1; 66(3): 461-8.
- Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989; 3: 2007-2018.
- Gibas M. et al. Influence of preventive therapy with quinapril on IL-6 level in patients with chronic stable angina. *Pharmacol Rep.* 2007 May-Jun; 59 (3): 330-8.
- Henderson A.H. Endothelium in control. *Br Heart J* 1991; 65: 116-25.
- Heran B.S. et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD003823.
- Heran B.S. et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD003040.
- Hornig B. et al. Differential effects of quinapril and enalapril on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998 Dec 22-29; 98 (25): 2842-8.
- Lopez-Jaramillo P., Casas J.P. Blockade of endothelial enzymes: new therapeutic targets. *J Hum Hypertens.* 2002 Mar; 16 Suppl 1: S100-3.
- Mancini G.B. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996 Aug 1; 94 (3): 258-65.
- The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. McLean, Va.: International Medical Publishing, 1997; NIH publication no. 98-4080.
- Vane J.R., Anggard E.E., Battling R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl. J. Med.* 1990; 323: 27-36.
- Vanhoutte P.M., Mombouli J.V. Vascular endothelium: vasoactive mediators. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1996; 39: 229-238.
- Арутюнов Г.П. и др. Двойное открытое параллельное исследование по изучению влияния квинаприла в сравнении с лизиноприлом на дисфункцию эндотелия у курящих пациентов, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией и имеющих альбуминурию (МЕРКУРИЙ.RU) // Сердце. — 2007. — № 4 (6): 2-7.
- Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3.

Подготовил Станислав Костюченко

3