

Б.Д. Кулев, к.м.н., И.В. Барина, к.м.н., А.Г. Плисюк, Н.Е. Арзамасцева, З.Н. Бланкова, ФГУ «РКНПК Росмедтехнологий», НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова; Ф.Т. Агеев, д.м.н., профессор, О.А. Азизова, д.б.н., профессор, А.В. Айсейчев, ФГУ «НИИ физико-химической медицины Росздрава», г. Москва

Влияние ингибиторов АПФ зофеноприла и периндоприла на показатели окислительного стресса и эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Установлено, что прогрессирование атеросклероза сопряжено с интенсификацией процессов свободнорадикального окисления. Окислительный стресс является универсальным механизмом, посредством которого реализуется патологическое воздействие атерогенных факторов риска на функцию эндотелия, главным образом, через снижение активности синтазы оксида азота и ускорение дегградации оксида азота. Об исключительной важности окислительного стресса в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствует тот факт, что применение в условиях эксперимента антиоксидантов сопровождалось уменьшением гипертрофии миокарда, апоптоза кардиомиоцитов, ишемического и реперфузионного повреждения. Доказано, что активные формы кислорода служат медиаторами обратной дисфункции миокарда – феномена «оглушенного» миокарда, имеющего место после его успешной реперфузии.

Для уменьшения активности окислительного стресса препаратами выбора на сегодняшний день являются фенольные антиоксиданты (α -токоферол, восстановленная форма коэнзима Q_{10}), представляющие собой своеобразные «ловушки» радикалов. Биорегенерация фенольных антиоксидантов осуществляется при участии аскорбиновой кислоты. Положительное влияние на процессы свободнорадикального окисления могут оказывать и статины. Считается, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в определенной степени также обладают антиоксидантными свойствами, прежде всего это препараты, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл, альцеприл). Именно сульфгидрильная группа придает ИАПФ антиоксидантные свойства. В ряде экспериментальных исследований было показано, что зофеноприл в отличие от ИАПФ, не содержащих SH-группу, уменьшает окислительный стресс и тем самым способствует нормализации структуры и функции сосудистой стенки. Однако не ясно, насколько антиоксидантные свойства сульфгидрильных ИАПФ могут иметь самостоятельное клиническое значение.

Цель исследования: сравнить влияние ИАПФ, содержащего сульфгидрильную группу, зофеноприла и ИАПФ, содержащего карбоксильную группу, периндоприла на функцию эндотелия и показатели окислительного стресса у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 38 больных в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст – 62 года) со стабильной ИБС (стенокардией напряжения II–III ФК) и мягкой/умеренной АГ. В исследование не включались больные с высокими цифрами артериального давления (АД) (>180/110 мм рт. ст.); симптоматической АГ, симптоматической сердечной недостаточностью (II–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца – NYHA), систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (ФВ <50%); значимыми поражениями клапанов сердца (например, митральной регургитацией >II степени); выраженной дисфункцией почек (уровнем креатинина сыворотки >220 мкмоль/л); тяжелой стенокардией (IV ФК по классификации Канадской ассоциации сердца), двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Всем больным, вошедшим в исследование, исходно, а также спустя 12 нед после начала терапии были проведены клиническое и инструментальное обследование, включавшие, помимо прочего, пробу с реактивной гиперемией и определение показателей окислительного стресса.

От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на его добровольное участие в исследовании; протокол испытания был одобрен на заседании ученого совета НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Дизайн исследования

Все больные были случайным образом разделены на группы приема ИАПФ периндоприла 2 мг/сут (Престариум, фармацевтическая фирма «Сервье»; n=17) или ИАПФ зофеноприла 7,5 мг/сут (Зокардис®, фармацевтическая фирма «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп»; n=21). В случае если начальный прием ИАПФ не сопровождался нормализацией АД, доза препаратов была увеличена (периндоприла – до 4–8 мг/сут, зофеноприла – до 15–30 мг/сут). Помимо исследуемых препаратов больные могли принимать любую другую гипотензивную, антиангинальную, антитромботическую и гиполипидемическую терапию при условии, что данная терапия остается стабильной на протяжении как минимум 4 последних недель. Если же больной на момент скрининга уже находился на приеме ИАПФ или блокатора ангиотензиновых рецепторов, данные препараты были отменены как минимум за 2 нед до предполагаемого старта (с целью создания «чистого фона»). Продолжительность исследования составила 12 нед с момента приема первой дозы одного из исследуемых препаратов.

Результаты и обсуждение

У больных, распределенных по группам приема зофеноприла и периндоприла, исходные клинико-демографические показатели не отличались. Средняя доза зофеноприла составила 18,6±8,8 мг/сут, периндоприла – 4,1±2,1 мг/сут. Все пациенты на протяжении всего исследования демонстрировали хорошую приверженность к исследуемой терапии (коэффициент приверженности – от 80 до 120%; различия между группами терапии достоверны). За время наблюдения в группах лечения было зафиксировано возникновение сухого кашля у двух больных из группы периндоприла, что

потребовало отмены препарата. В обеих группах лечения к концу исследования было достигнуто сопоставимое и достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД, а также уменьшилось количество приступов стенокардии (в группе зофеноприла с 2,5 до 0,5 нед – 1; в группе периндоприла – с 2,0 до 0 нед – 1; в обоих случаях $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением).

Влияние ИАПФ на потокзависимую вазодилатацию

При проведении пробы с реактивной гиперемией в группе зофеноприла было выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии, в то время как в группе периндоприла отмечено лишь незначительное и недостоверное увеличение степени вазодилатации (различия между группами сравнения по степени изменения показателя на фоне терапии недостоверны).

Влияние ИАПФ на показатели окислительного стресса и антиоксидантной системы

Прием зофеноприла у пациентов сопровождался достоверным повышением активности ГПО ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением), а также четкой тенденцией к снижению содержания МДА_{лпнп} и МДА_{пл} (в обоих случаях $p < 0,1$ по сравнению с исходным значением), что свидетельствует об активизации антиоксидантных систем и уменьшении выраженности окислительного стресса. В группе периндоприла у больных отсутствовало сколько-нибудь значимое изменение указанных показателей. Вместе с тем между группами отсутствовали достоверные различия по степени изменения показателей окислительного стресса.

Улучшение эндотелиальной функции как «классовый» эффект ИАПФ

Результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о способности ИАПФ предотвращать процессы структурной перестройки сосудов и замедлять развитие атеросклероза. Предположение о благотворном влиянии ИАПФ на сосуды было высказано на основании данных исследований SOLVD и SAVE, в которых ИАПФ не только снижали риск развития сердечной недостаточности у постинфарктных больных и улучшали их прогноз, но и уменьшали риск сосудистых осложнений (например, вероятность развития повторного инфаркта). Очевидно, что помимо гемодинамической разгрузки сердца и предотвращения постинфарктного ремоделирования ИАПФ оказывали позитивное влияние и на структуру и функцию сосудов. В последующем концепция о защитном сосудистом действии ИАПФ была подтверждена в таких крупных исследованиях, как HOPE с рамиприлом и EUROPA с периндоприлом. В этих исследованиях прием ИАПФ больными с высоким сердечно-сосудистым риском сопровождался достоверным снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда – осложнения, напрямую связанного с прогрессированием атеросклеротического процесса. Результаты испытаний HOPE и EUROPA во многом способствовали смещению акцента в сторону назначения ИАПФ начиная с самых ранних стадий атеросклеротического процесса. Как показывают экспериментальные данные, ИАПФ способны подавлять практически все аспекты атерогенеза, включая развитие эндотелиальной дисфункции, активацию сосудистых провоспалительных сигналов, окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), адгезию макрофагов на поверхности сосудов и их миграцию в интиму сосудистой стенки, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения, синтеза коллагена, а также поглощение макрофагами ЛПНП.

В основе позитивного влияния ИАПФ на сосудистое ремоделирование лежит их способность улучшать функцию сосудистого эндотелия главным образом через нормализацию метаболизма брадикинина и соответствующего увеличения выработки клетками эндотелия оксида азота. Способность ИАПФ восстанавливать эндотелиальную функцию была неоднократно подтверждена как экспериментально, так и клинически. Например, в исследовании TREND прием ИАПФ квинаприла у больных с подтвержденным коронарным атеросклерозом сопровождался улучшением эндотелиальной функции коронарных артерий.

Различия между ИАПФ по влиянию на эндотелиальную функцию и процессы сосудистого ремоделирования

Тем не менее, как показывают клинические и экспериментальные данные, между ИАПФ могут существовать определенные различия по влиянию на процессы сосудистого ремоделирования.

Так, в исследовании VANFF квинаприл – ИАПФ с высокой аффинностью к тканевой ренин-ангиотензиновой системе (РАС) – превосходил эналаприл (ИАПФ с менее выраженным сродством к тканевой РАС) по влиянию на потокзависимую дилатацию плечевой артерии у больных ИБС. Помимо высокого сродства к тканевой РАС в реализации сосудистых эффектов ИАПФ определенную роль играет наличие в молекуле сульфгидрильной группы.

В экспериментальном исследовании ИАПФ с сульфгидрильной группой зофеноприл препятствовал образованию свободных радикалов в эндотелиальных клетках, подвергшихся воздействию со стороны окисленных ЛПНП, чего не наблюдалось при использовании эналаприла – ИАПФ с другой биохимической структурой. В опыте на мышцах с дефектом гена апоптоина E зофеноприл превосходил не только эналаприл, но и другой сульфгидрильный ИАПФ каптоприл по способности замедлять атеросклеротические процессы, причем этот эффект зависел от дозы препарата. Данные экспериментов исследований были подтверждены в ходе клинического исследования, где 12-недельная терапия зофеноприлом у больных АГ в отличие от терапии эналаприлом сопровождалась снижением уровня малонового диальдегида.

В основе антиоксидантных свойств ИАПФ, содержащих сульфгидрильную группу, лежит их способность повышать активность оксида азота (через подавление процессов свободнорадикального окисления), что способствует восстановлению функции эндотелия и торможению атеросклеротического процесса. Кроме того, через сульфгидрильную группу зофеноприл может напрямую связываться с оксидом азота и тем самым увеличивать его период полувыведения. В эксперименте лишь зофеноприл увеличивал содержание оксида азота и цГМФ (медиатора активации оксида азота) в эндотелиальных клетках, в то время как при использовании эналаприла и каптоприла концентрация этих веществ не менялась. В реализации сосудистых эффектов зофеноприла определенное значение может иметь и его высокий уровень липофильности. Данное свойство позволяет соединению проникать в клетки и подавлять активность тканевых РАС. Возможно, именно этим объясняются указанные выше различия в сосудистых эффектах между зофеноприлом и другим сульфгидрильным ИАПФ каптоприлом.

Большое значение дополнительных антиоксидантных свойств в реализации сосудистых эффектов ИАПФ достаточно наглядно продемонстрировано в настоящем исследовании, в котором сравнивалось влияние ИАПФ зофеноприла и периндоприла на функцию эндотелия и показатели окислительного стресса у больных ИБС и АГ. Лишь прием зофеноприла сопровождался снижением выраженности окислительного стресса и активизацией антиоксидантных защитных механизмов. В группе периндоприла изменений показателей окислительного стресса и антиоксидантной системы достигнуто не было. Это согласуется с данными эксперимента М. Шорга и соавт., в котором из 5 тестируемых ИАПФ лишь препараты, содержащие SH-группу, продемонстрировали высокий потенциал в нейтрализации свободных радикалов кислорода.

С помощью пробы с реактивной гиперемией мы попытались понять, насколько антиоксидантные свойства зофеноприла имеют самостоятельное значение в восстановлении эндотелиальной функции. Отметим, что в качестве ингибитора сравнения мы использовали периндоприл – ИАПФ, доказавший свою эффективность у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Считается, что в основе положительного влияния периндоприла на прогноз этих больных лежит способность препарата улучшать эндотелиальную функцию. В нашем исследовании лишь прием зофеноприла сопровождался улучшением вазодилатирующих свойств сосудистого эндотелия (достоверным увеличением потокзависимой дилатации плечевой артерии). В группе периндоприла отмечалась лишь тенденция к увеличению степени дилатации, что, возможно, является проявлением не более чем стандартных сосудистых эффектов ИАПФ и отражает некоторое «оживление» эндотелиальных клеток. Достоверное усиление потокзависимой вазодилатации в группе зофеноприла, по всей видимости, как раз связано с дополнительными антиоксидантными свойствами этого препарата.

В исследовании прием обоих препаратов сопровождался сопоставимым снижением АД, что позволяет исключить гемодинамический фактор из рассмотрения в качестве одной из возможных причин, которые могли бы объяснить выявленные между препаратами различия. Отдельного рассмотрения заслуживает факт обнаружения у наших больных достоверного снижения частоты приступов стенокардии, причем на приеме как зофеноприла, так и периндоприла. Не исключено, что в данном случае сказался не прямой антиишемический эффект этого класса препаратов, связанный не только с улучшением функции сосудистого эндотелия, но и со снижением постнагрузки на ЛЖ (и соответствующим уменьшением потребности миокарда в кислороде) и уменьшением симпатической активности. При этом, однако, следует помнить, что ИАПФ не могут быть использованы в качестве антиангинальных средств.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.
Сердце. Т. 7, № 6