

# Что может ингибитор АПФ, кроме снижения артериального давления?

## Место низкодозовых комбинаций периндоприла в кардиологии

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как и другие антигипертензивные препараты, снижают артериальное давление (АД) дозозависимо. Периндоприл – не исключение: дозы 2, 4 и 8 мг/сут обеспечивают пропорциональное снижение систолического и диастолического АД. Вместе с тем периндоприл – один из немногих ИАПФ с хорошо изученными и доказанными в клинических исследованиях органопротективными свойствами, проявляющимися независимо от дозы и степени снижения АД.**

Блокада ключевого фермента ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая достигается при постоянном регулярном приеме периндоприла, замедляет процессы ремоделирования желудочков сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью (СН) (кардиопротекция и ангиопротекция), а также защищает гломерулярный аппарат почек при АГ и сахарном диабете (СД) (нефропротекция). Кроме того, доказана способность периндоприла в комбинации с индапамидом предотвращать острые нарушения мозгового кровообращения (церебропротекция). Крупнейшие исследовательские проекты, в которых были доказаны перечисленные эффекты периндоприла (в режиме монотерапии и в комбинациях), представлены на рисунке 1.

Преимущественные сферы применения органопротективных эффектов периндоприла согласно европейским рекомендациям по лечению наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний следующие:

– для редукции гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при АГ, а также в составе комбинированной терапии у пациентов с сочетанием АГ и СД 2 типа (Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению АГ, 2013);

– как дополнительный препарат для лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), особенно если есть другие показания – АГ, СН, СД, хроническая болезнь почек (Рекомендации ЕОК по лечению ИБС, 2013);

– для предотвращения новых случаев или рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ или СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ (Рекомендации ЕОК по лечению ФП, 2016).

В первом случае у пациентов с коморбидностью АГ и СД играет важную роль нефропротективное действие ИАПФ, а комбинация бета-адреноблокаторов и диуретиков нежелательна из-за возможного ухудшения метаболических нарушений. Периндоприл считается

предпочтительным компонентом комбинации для стартовой или альтернативной терапии АГ у пациентов с СД, так как обеспечивает необходимую степень блокады РААС даже в низких дозах.

Наиболее убедительная доказательная база получена для комбинации периндоприла с индапамидом, которая стала одной из самых популярных в кардиологии. Индапамид оказывает сосудорасширяющее действие посредством стимуляции синтеза простаглицина в эндотелии и простаглицина E<sub>2</sub> в почках, а периндоприл блокирует механизм повышения АД, обусловленный синтезом ангиотензина II (рис. 2). Сочетание синергичных механизмов действия позволяет уменьшить дозы каждого из компонентов и снизить вероятность побочных эффектов.

Пациенты с ИБС, СН, перенесшие ИМ, как правило, уже получают терапию бета-блокаторами и диуретиками, а присоединение периндоприла продиктовано необходимостью блокады РААС с целью дополнительной кардио- и ангиопротекции и предотвращения сердечно-сосудистых событий, что было доказано в таких исследованиях, как EUROPA и PERSUADE. При СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ мощный гипотензивный эффект уже не актуален, а прогноз-улучшающее ингибирование РААС периндоприл обеспечивает в любой дозе.

В аспекте профилактики и лечения ФП также имеет значение не гипотензивный эффект периндоприла, а его влияние на субстрат аритмии посредством изменения внутрисердечной гемодинамики, обмена электролитов, ингибирования симпатического влияния и повышенной эктопической активности в миокарде. По данным метаанализа (M.P. Schneider et al., 2010), ИАПФ, назначенные пациентам с ФП после кардиоверсии, оказывают эффект вторичной профилактики – достоверно сокращают частоту рецидивов аритмии на 45%.

### АГ, СД и дисфункция почек

Микроальбуминурия при СД является первым индикатором нарушения функции почек, независимым предиктором ранней смерти и указывает на необходимость тщательного контроля АД. Эффекты низкодозовой комбинации периндоприла с индапамидом в отношении альбуминурии у пациентов с СД и АГ изучены в рандомизированном плацебо-контролируемом международном многоцентровом исследовании PREMIER (С.Е. Mogensen et al., 2003). Из 481 пациента (средний возраст – 59±9 лет) 77% до участия в исследовании

получали лечение АГ, но без достижения адекватного контроля, и имели исходно повышенное АД до 180/110 мм рт. ст., а также альбуминурию с экскрецией белка в пределах 20-500 мкг/мин. Участников распределили в группы терапии фиксированной комбинацией периндоприл + индапамид (начиная с доз 2 и 0,625 мг/сут соответственно) или эналаприлом (начиная с дозы 10 мг/сут). Через 12 нед, ориентируясь на цифры АД, дозы при необходимости повышали до 8/2,5 мг/сут для комбинации периндоприл + индапамид (максимальная доза) и до 40 мг/сут эналаприла в группе сравнения. В течение последующего года наблюдения 39% пациентов группы комбинированной терапии оставались на стартовой дозе (2/0,625 мг), 30% принимали комбинацию с дозировками 4/1,25 мг, остальные 31% участников получали максимальные 8/2,5 мг. Комбинированная терапия не только достоверно лучше снижала АД с достижением целевых цифр, но и уменьшала суточную экскрецию альбумина с мочой на 42% по сравнению с 27% в группе эналаприла. Превосходство комбинации периндоприл + индапамид в отношении альбуминурии сохранялось после введения поправок на среднее снижение АД, то есть ее нефропротективный эффект не зависел от контроля АГ.

Крупнейшим проектом по изучению клинической эффективности комбинации периндоприла с индапамидом в отношении профилактики микро- и макрососудистых осложнений СД стало исследование ADVANCE с участием более 11 тыс. пациентов. Эффекты фиксированной комбинации оценивались независимо от исходных уровней АД или применения других гипотензивных препаратов. Также проверялась гипотеза агрессивного контроля гликемии – до достижения целевого содержания гликозилированного гемоглобина ≤6,5% по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией. Участников случайным образом распределяли в группы лечения комбинацией периндоприла с индапамидом, начиная с дозировки 2/0,625 мг с переходом на 4/1,25 мг с четвертого месяца, или плацебо в дополнение к ранее назначенной терапии.

За срок наблюдения, который составил в среднем 4,3 года, в основной группе было достигнуто дополнительное снижение АД в среднем на 5,6/2,2 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо. Относительный риск больших макро- или микрососудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ или инсульт, развитие или прогрессирование диабетических поражений сетчатки глаза или почек, достоверно снизился в группе дополнительной комбинированной терапии на 9% по сравнению с группой плацебо. Риск смерти

- |  |          |
|--|----------|
| 1. АГ у пациентов высокого риска + амлодипин | ASCOT    |
| 2. АГ у лиц старше 80 лет + индапамид        | HYVET    |
| 3. АГ при СД 2 типа + индапамид              | ADVANCE  |
| 4. АГ при ИБС                                | EUROPA   |
| 5. АГ после инсульта                         | PROGRESS |
| 6. Хроническая СН + индапамид                | PER-CHF  |

Sever P., et al. Lancet. 2005; 366: 895-906. HYVET Study Group. N Engl J Med. 2008; 358: 1887-1898. ADVANCE Collaborative Group. Lancet. 2007; 370: 829-840. EUROPA Investigators. Lancet. 2003; 362: 782-788. PROGRESS Collaborative Group. Lancet. 2001; 358: 1033-1041. PEP-CHF Investigators. Eur Heart J. 2006; 27: 2338-2345.

Рис. 1. Крупные клинические исследования, в которых изучены антигипертензивный и органопротекторный эффекты периндоприла и комбинаций на его основе

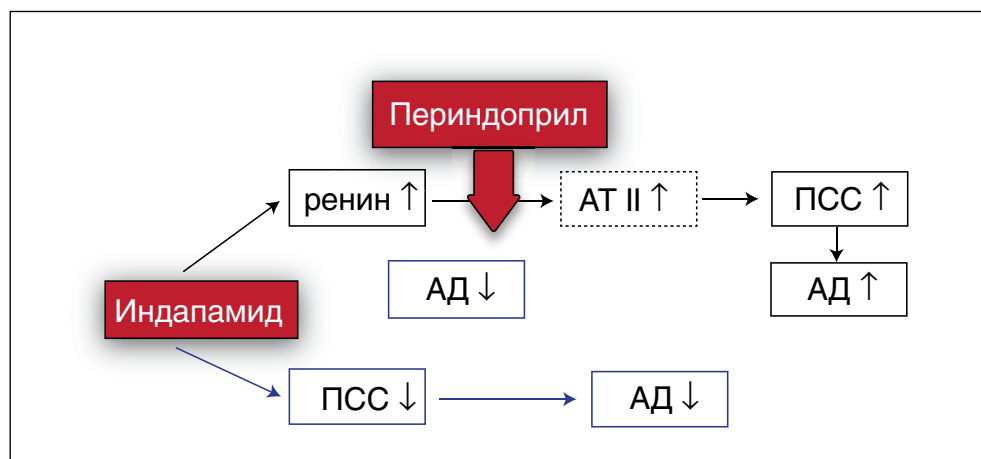


Рис. 2. Синергичные механизмы действия периндоприла и индапамида

Примечания. ПСС – периферическое сосудистое сопротивление; АТ II – ангиотензин II.

от сердечно-сосудистых причин снизился на 18%, а общая смертность – на 14% (отличия от группы плацебо достоверны).

Авторы исследования ADVANCE в своих выводах отметили, что примененные фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом при сочетании АГ и СД спасает одну жизнь на 79 назначений, независимо от того какие еще гипотензивные препараты исходно принимали пациенты и с каким уровнем АД (A. Patel et al., 2007).

Результаты исследования ADVANCE надолго определили доминирующую концепцию прогноз-улучшающей антигипертензивной и гипогликемической терапии у пациентов с СД 2 типа. Дополнительные анализы данных популяции ADVANCE подтвердили, что благоприятное влияние терапии комбинацией периндоприл + индапамид на выживаемость пациентов и частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий сохраняется в разных подгруппах: моложе 65 и старше 75 лет, независимо от общего сердечно-сосудистого риска, определяемого в соответствии с европейскими рекомендациями (по шкале SCORE), диабетического стажа, состояния когнитивных функций и других клинических характеристик. Более того, абсолютное снижение риска было даже более выраженным у пациентов с высокими оценками по SCORE, выраженной нефропатией и в подгруппе старшего возраста (J. Chalmers, H. Arima, 2010).

#### Защита от повторных инсультов

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS периндоприл в дозе 4 мг/сут назначали пациентам с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, а при необходимости (по мнению лечащего врача) присоединяли индапамид для усиления гипотензивного эффекта. За 4 года наблюдения в группе активной терапии частота повторных инсультов была достоверно на 28% ниже, чем в группе плацебо. В настоящее время эффект профилактики инсульта доказан для всех гипотензивных средств и объясняется преимущественно достижением контроля АД. Однако стоит отметить, что в исследовании PROGRESS комбинация периндоприла и индапамида в одинаковой степени снижала риск повторных мозговых катастроф как у пациентов с исходно высокими цифрами АД, так и у лиц без гипертензии.

Согласно результатам исследования PROGRESS, назначая длительную терапию периндоприлом, можно предотвратить один инсульт на 14 пациентов и одно любое сердечно-сосудистое событие на 11 пациентов.

#### АГ у пациентов старше 75 лет

ЕОК в руководстве по диагностике и лечению АГ (2013) настоятельно рекомендует у старшей возрастной группы при исходном систолическом АД  $\geq 160$  мм рт. ст. снижать его не более чем до 150-140 мм рт. ст. Стратегии лечения АГ пациентов старшей возрастной группы изучались в исследовании HYVET (средний возраст участников – 83 года).

Назначались индапамид (1,5 мг) и периндоприл (2-4 мг) до достижения целевого АД ниже 150/80 мм рт. ст. Данная терапия в течение 4 лет снижала общую смертность на 30%, частоту фатальных и нефатальных инсультов – на 21%, инсультов, которые привели к смерти, – на 39%, частоту случаев развития СН – на 64%. Таким образом, еще одна клиническая ниша для использования низкодозовых комбинаций периндоприла и индапамида – это пациенты очень пожилого возраста, которым не показано резкое снижение АД.

Итак, согласно действующим рекомендациям и накопленной доказательной базе можно составить клинические профили пациентов, которым целесообразно назначать комбинацию периндоприл + индапамид 2/0,625 мг или 4/1,25 мг:

- неосложненная АГ, особенно у пациентов с заболеваниями почек в анамнезе или у близких родственников (для профилактики альбуминурии);
  - АГ у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе;
  - АГ с признаками гипертрофии ЛЖ (для замедления ремоделирования сердца под действием РААС, для профилактики мерцательной аритмии);
  - сочетание АГ и СД 2 типа, особенно при наличии микроальбуминурии, в любом возрасте, независимо от исходных цифр АД (в сочетании с адекватным контролем гликемии);
  - АГ у пациентов старше 75 лет.
- Ситуации, при которых периндоприл показан в составе комплексной терапии ИБС и СН:

- ИБС с плохо контролируемой АГ на фоне ранее назначенной терапии;
- ИБС с коморбидной хронической болезнью почек;
- ИБС и СД;
- СН ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса ЛЖ (для замедления ремоделирования сердца под действием РААС, для профилактики мерцательной аритмии);
- рецидивирующая ФП – перед кардиоверсией и для удержания синусового ритма в сочетании с антиаритмическими препаратами.

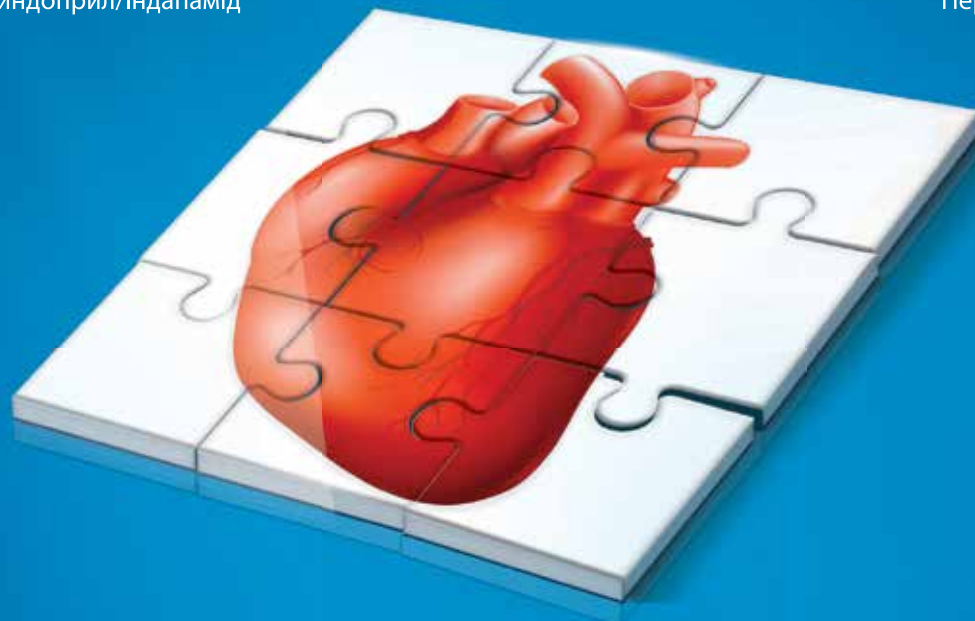
Подготовил **Дмитрий Молчанов**

3-04-ПРЛ-РЕЦ-1116



**ПРИЛАМИД**  
Периндоприл/Индапамид

**ПЕРИНДОПРИЛ САНДОЗ®**  
Периндоприл



## ПРАВИЛЬНИЙ ВИБІР ДЛЯ ВАШОГО СЕРЦЯ



- ▲ Эффективна комбінація для старту терапії <sup>1</sup>
- ▲ Достовірно знижує ризик повторних інсультів та інфарктів <sup>2</sup>
- ▲ Високий профіль безпеки <sup>3</sup>
- ▲ Економічно більш доступний <sup>4</sup>

#### Коротка інструкція для медичного застосування ПРИЛАМИД

**Діючі речовини:** 1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламину, що еквівалентно 1,669 мг периндоприлу, та 0,625 мг індапаміду або 4 мг периндоприлу терт-бутиламину, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу, та 1,25 мг індапаміду. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл та діуретики. Код АТХ С09В А04. **Клінічні характеристики.** Показання. Лікування есенціальній гіпертензії.

#### Коротка інструкція для медичного застосування ПЕРИНДОПРИЛ САНДОЗ®

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить 2, 4 або 8 мг периндоприлу терт-бутиламину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори АПФ монокомпонентні. Периндоприл. Код АТХ С09А А04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Серцева недостатність. Зниження ризику небажаних явищ з боку серця у пацієнтів зі стабільною ІХС, які мають в анамнезі інфаркт міокарда та/або ревааскуляризацію. Запобігання повторному інсульту у хворих з цереброваскулярними захворюваннями. Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. повну інструкцію до медичного застосування препаратів. **Діти.** У дітей не застосовують. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.п. № UA/14225/01/01, UA/14225/01/02, видане МОЗ України 20.03.2015 р., та № 14387/01/01, 14387/01/02 та 14387/01/03, видані МОЗ України 08.05.2015 р. терміном на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування.

<sup>1</sup> Wing L.M., Blood Press 1998. <sup>2</sup> Beckett N.S., N Engl J Med 2008. <sup>3</sup> Kang S. Clin Ther. 2004. <sup>4</sup> Pharmexplorer/Morion, Sep 2015.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-02-ПРЛ-РЕЦ-0316

Для більш детальної інформації щодо препарату, а також для повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу звертайтеся до представника заявника за адресою або телефоном: вул. Амосова, 12, м. Київ, 03680, тел.: +380 (44) 495-28-66.

**SANDOZ** A Novartis  
Division