



«СТАРЫЕ» И «НОВЫЕ» ИНГИБИТОРЫ АПФ: портит ли старый конь борозду?

РАДЧЕНКО А.Д., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела симптоматических артериальных гипертензий
ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев



Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) широко вошли в клиническую практику лечения и профилактики сердечно-сосудистых и ряда сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, нефропатия и др.) [1–5, 8–12, 20, 23, 40, 60, 67, 69, 80, 81]. Их появлению мы обязаны бразильской змее *Jararaca* (рис. 1).



Рисунок 1. Бразильская змея *Jararaca*

Именно из ее яда в 1971 году впервые был получен тепротид, который оказывал выраженное гипотензивное действие. Однако применение тепротидов в клинической практике было недолгим вследствие его токсично-

сти, кратковременного эффекта и неудобства введения (следовало вводить внутривенно). Начало «эры иАПФ» связано с двумя исследователями — D. Cushman и M. Ondetti, которые в 1975 году в лаборатории компании Bristol-Myers Squibb синтезировали первый пероральный иАПФ — каптоприл. Вскоре были синтезированы два других ингибитора АПФ — лизиноприл и эналаприл. В настоящее время имеется несколько десятков химических соединений, способных тормозить образование ангиотензина II. При этом накопилось множество данных об эффективности иАПФ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Эти данные продолжают пополняться результатами новых исследований. Практически нет ни одного патологического состояния в кардиологии, при котором не были бы показаны иАПФ.

В последнее время благодаря активному продвижению крупных фармацевтических компаний многие врачи стали получать информацию о значительном преимуществе более «новых» (соответственно более дорогих) иАПФ перед «старыми» (соответственно более дешевыми) и об их «уникальном» механизме действия [64]. Так ли это? Данная статья призвана помочь практическому врачу разобраться в потоке информации, которую он получает, и ответить на такие вопросы:

— какое значение для клинической практики имеют особенности фармакокинетики и фармакодинамики различных иАПФ?

— Существуют ли различия между иАПФ в степени снижения артериального давления (АД) и влиянии на дополнительные показатели, характеризующие АД?

— Существуют ли «уникальные», т.е. присущие только определенному иАПФ свойства, не зависящие от его способности снижать АД?

— Нужно ли отказываться от назначения «старых» иАПФ в пользу «новых»?

Классификация иАПФ и особенности фармакокинетики

иАПФ делятся на активные лекарственные формы и пролекарства. Первые (каптоприл, либизаприл, лизиноприл и перонаприл) биологически активны и мало метаболизируются в организме (прежде всего в печени). Для практического применения это означает, что их эффективность мало зависит от состояния печени. Все другие известные иАПФ сами по себе являются неактивными веществами, или пролекарствами. Лишь после всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты в печени, например, эналаприл превращается в эналаприлат, фозиноприл — в фозиноприлат и т.д. Поэтому при заболеваниях печени или под воздействием агентов (например, алкоголя, барбитуратов), которые изменяют активность ее ферментов, эффективность таких иАПФ

может меняться. Пролекарства обычно оказывают более продолжительное действие и лучше всасываются в желудочно-кишечном тракте, однако действуют они более медленно (нельзя использовать как скорую помощь), возможна индивидуальная вариабельность эффективности в зависимости от активности работы ферментов печени (особенно при употреблении алкоголя).

ИАПФ также классифицируют по способности растворяться в жирах: липофильные и гидрофильные. Липофильные обычно связываются с белками, способны метаболизироваться в печени и проникать через гематоэнцефалический барьер. Гидрофильные иАПФ в Украине представлены лизиноприлом, они мало связываются с белками, что снижает их биодоступность. Но именно благодаря этому они не конкурируют с другими лекарствами за связывание с белками. Так, *лизиноприл предпочтительно использовать в комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками и рядом других препаратов, поскольку он не связывается с белками плазмы крови и, таким образом, не изменяет фармакокинетику других препаратов, хотя применение иных иАПФ не исключается. Активность лизиноприла практически не снижается при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов [1, 10]. Для лизиноприла также характерна малая способность проникать через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, что позволяет применять его у детей.*

ИАПФ также отличаются по химической структуре в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах:

- препараты, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, алацеприл, зофеноприл и др.);

- препараты, содержащие карбоксиалкильную группу (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл и др.);

- препараты, содержащие фосфинильную группу (фозиноприл и церонаприл);

- препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

Наличие SH-группы часто связывают с такими побочными явлениями иАПФ, как нейтропения, нарушение вкуса, головная боль и возможная протеинурия.

Между иАПФ существуют также отличия в путях выведения. Есть препараты, которые выводятся исключительно почками или печенью, а есть препараты с двойным путем выведения. Это имеет значение при наличии у пациента нарушения функции почек в виде низкой скорости клубочковой фильтрации. При уровне клубочковой фильтрации

< 30 мл/мин необходимо изначально назначать меньшие дозы иАПФ, которые выводятся исключительно почками, и жестко мониторировать показатели функции почек (уровень электролитов и креатинина) при проведении длительной терапии и увеличении дозы. Некоторые специалисты высказывают мнение, что назначение меньших доз снижает клиническую эффективность иАПФ с почечным путем выведения, и рекомендуют применять только те иАПФ, которые имеют двойной путь выведения. Однако существует и противоположная точка зрения. Во-первых, нужно разделять понятия «поражение почек» и «сниженная функция почек». Поражение почек не всегда сопровождается низкой клубочковой фильтрацией. О поражении почек мы говорим также и при наличии протеинурии. Практически все иАПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, каптоприл) с почечным путем выведения доказали свою эффективность в уменьшении протеинурии в клинических исследованиях. *Лизиноприл фактически стал золотым стандартом для сравнительной оценки эффективности других антигипертензивных препаратов при диабетической нефропатии.* Поэтому данные препараты можно безопасно назначать пациентам, например, с диабетической нефропатией без значительного снижения уровня клубочковой фильтрации. Во-вторых, при низкой скорости клубочковой фильтрации (< 30 мл/мин) действительно нужны меньшие дозы иАПФ, но применение более низкой дозы еще не означает, что концентрация препарата в крови тоже будет более низкой. При нарушении выведения концентрация иАПФ и продолжительность его действия увеличивается. То есть, применяя более низкие дозы, мы обеспечиваем ту же концентрацию препарата в крови и соответственно в тканях, что и при использовании более высоких доз при нормальной выделительной функции почек. В этой ситуации основные проблемы связаны не с меньшей активностью препарата, а с большей вероятностью развития побочных явлений и возможностью передозировки препарата. Назначение этих препаратов у больных со значительно сниженной (< 30 мл/мин) скоростью клубочковой фильтрации возможно при обеспечении тщательного мониторинга прежде всего АД, уровней калия, натрия и креатинина. Обычно начальные дозы иАПФ при почечной недостаточности указываются производителем в инструкции (табл. 1).

Объединив все вышесказанное, L. Orie в 1994 году предложил свою классификацию иАПФ (табл. 2), согласно которой все иАПФ разделяют на три класса и подгруппы:

I класс — липофильные ингибиторы АПФ типа каптоприла, которые сами по себе имеют фармакологическую активность, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям. В результате биотрансформации этих активных ингибиторов АПФ образуются активные и неактивные метаболиты, которые выводятся почками.

II класс — пролекарства, которые становятся активными лишь после метаболической трансформации (гидролиза) в печени. Активной формой этих пролекарственных ингибиторов АПФ являются их диацидные метаболиты. Данный класс разделяется на три подкласса:

- подкласс ПА — препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60 % лекарства выводится через почки);

- подкласс ПВ — пролекарства, активные диацидные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации, то есть выводятся через почки, с желчью и калом;

- подкласс ПС — препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60 % лекарства выводится с желчью).

III класс — гидрофильные препараты типа лизиноприла, которые не метаболизируются в организме, циркулируют в крови вне связи с белками плазмы и выводятся почками в неизменном виде.

Кроме вышеуказанных классификаций, существует также классификация по продолжительности действия:

1. Препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2 или 3 раза в сутки (например, каптоприл и метиоприл).

2. Препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо принимать не менее 2 раз в сутки (зофеноприл и эналаприл).

3. Препараты длительного действия, которые в большинстве случаев обеспечивают круглосуточный контроль за уровнем АД при приеме 1 раз в сутки (квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл, квадроприл).

Таким образом, разные иАПФ, отличающиеся по фармакокинетике, можно применять в различных клинических ситуациях. Не существует каких-либо «универсальных» иАПФ, которые бы были идеальными при всех клинических состояниях. Единственное, о чем можно говорить, так это о том, что короткодействующие иАПФ не могут применяться в качестве долговременной терапии, т.к. большая кратность приема (каптоприл нужно назначать как минимум три раза в день) снижает приверженность пациента к лечению. Однако они с успехом могут использоваться для купирования гипертензивных кризов.

Таблица 1. Ингибиторы АПФ, применяемые для лечения диабетической нефропатии (Рекомендации Американской ассоциации эндокринологов и Американской ассоциации нефрологов)

| Препарат | Начальная доза | Целевая доза |
|--------------|---|--------------------------------|
| Беназеприл | 10 мг/сутки | 20–40 мг/сутки в 1–2 приема |
| Каптоприл | 6,25–25 мг 3 раза в сутки | 25–150 мг 2 или 3 раза в сутки |
| Эналаприл | 5 мг/сутки | 10–40 мг/сутки в 1–2 приема |
| Фозиноприл | 10 мг/сутки | 20–80 мг/сутки |
| Лизиноприл | 10 мг/сутки | 20–80 мг/сутки |
| Моэксиприл | 7,5 мг/сутки | 7,5–30 мг/сутки в 1–2 приема |
| Периндоприл | 4 мг/сутки | 4–16 мг/сутки в 1–2 приема |
| Квинаприл | 10–20 мг/сутки | 20–80 мг/сутки в 1–2 приема |
| Рамиприл | 1,25 мг/сутки (при КК < 40 мл/мин) или 2,5 мг/сутки | 1,25–20 мг/сутки в 1–2 приема |
| Трандолаприл | 1 мг/сутки | 2–4 мг/сутки |

Примечание: КК — клиренс креатинина.

Таблица 2. Классификация иАПФ

| | |
|--------------|---|
| Класс I | Липофильные лекарства: — каптоприл — алацеприл — альтиоприл |
| Класс II | Липофильные пролекарства: |
| Подкласс IIA | препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60 %): — беназеприл — квинаприл — периндоприл — цилазаприл — эналаприл |
| Подкласс IIB | препараты с двумя основными путями элиминации: — моэксиприл — рамиприл — фозиноприл — спираприл (квадроприл) |
| Подкласс IIC | препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60 %): — трандолаприл |
| Класс III | Гидрофильные препараты: — лизиноприл — либензаприл — церонаприл |

Сравнение способности иАПФ снижать АД

Всем известно, что основное гемодинамическое действие иАПФ — это их способность уменьшать периферическое сопротивление, влиять на натрийурез и, таким образом, снижать АД, не вызывая существенных изменений частоты сердечных сокращений [1–5, 80]. У нормотензивных и гипертензивных пациентов без сердечной недостаточности (СН) они немного снижают сердечный выброс. В отличие от других вазодилататоров при назначении иАПФ обычно отсутствует рефлекторная тахикардия, возможно, это объясняется их влиянием на чувствительность барорецепторов, стимуляцией вагуса и снижением активности симпатoadренальной системы. У пациентов с СН иАПФ индуцируют также венозную дилатацию,

уменьшая таким образом преднагрузку на сердце.

Существует достаточно много исследований, в которых сравнивали антигипертензивную эффективность различных иАПФ. При этом в части из них проводилось сопоставление не совсем адекватных доз. Наиболее полное сравнение антигипертензивной эффективности различных иАПФ представлено в результатах метаанализа Cochrane Collaboration 2009 [40]. В него вошли результаты 92 исследований, в которых изучали эффективность монотерапии различными иАПФ. В целом в этих исследованиях принимали участие 12 954 пациента, средний возраст 54,4 года, средний уровень АД 157,1/101,2 мм рт.ст. Длительность лечения различными иАПФ в среднем составила 6,2 недели. Эффективность иАПФ сравнивалась с таковой плацебо, степень

снижения АД на препаратах рассчитывалась так: (снижение АД на фоне приема иАПФ) — (снижение АД на фоне приема плацебо). В среднем на фоне использования плацебо САД снизилось на 3,2 мм рт.ст., ДАД — на 3,7 мм рт.ст.

Данные о наиболее эффективной дозе препаратов и степени снижения АД представлены в табл. 3. Для беназеприла статистически достоверное снижение АД по сравнению с плацебо наблюдалось лишь при приеме дозы 20 мг и более. Каптоприл в любых изучаемых дозах был достоверно более эффективным, чем плацебо, при двух- или трехкратном назначении. Минимальная суточная эффективная доза — 37,5 мг. Для цилазаприла минимальная суточная эффективная доза составила 2,5 мг, для эналаприла — 5 мг, для фозиноприла — 10–20 мг, имидаприла — скорее 20 мг (мало данных), лизиноприла — 10 мг, моэксиприла — 15 мг, периндоприла — 4 мг, квинаприла — скорее 20 мг (мало данных), рамиприла — 5 мг, спираприла — 3–6 мг, трандолаприла — 1 мг. Указанные для некоторых иАПФ дозы отличаются от рекомендованных некоторыми производителями стартовых доз, которые чаще меньше (табл. 3). Это следует учитывать. Стартовые дозы позволяют избежать эффекта первой дозы, но они не всегда позволяют достоверно снизить АД. Для этого нужно назначать эффективные дозы. В табл. 3 указаны наименьшие дозы, которые обеспечивают снижение АД, близкое к максимальному. Для лизиноприла это 10 мг, для рамиприла — 5 мг, для эналаприла — 20 мг. Нельзя назначить 5 мг эналаприла или 2,5 мг рамиприла и ждать существенного антигипертензивного эффекта. Кроме того, необходимо учитывать, что для некоторых иАПФ степень снижения АД может возрастать при увеличении дозы (дозозависимый эффект), например, для лизиноприла с 10 до 80 мг. Для других иАПФ при увеличении дозы не наблюдается существенного снижения АД, как, например, для рамиприла с 5 до 10 мг или для спираприла с 6 до 12 мг.

Как видно из табл. 3, наименьшее влияние на уровень САД имели иАПФ цилазаприл и рамиприл, на уровень ДАД — цилазаприл и квинаприл. Каптоприл и имидаприл оказывали наибольшее влияние на уровень САД, спираприл, имидаприл, каптоприл — на уровень ДАД. Другие иАПФ оказывали приблизительно одинаковый эффект.

На рис. 2–5 представлено сравнение различных иАПФ в различных сопоставимых дозах — 1/8, 1/4, 1/2 от максимальной и в максимальной. Как видно из рис. 2–5, в дозе 1/8 от максимальной наиболее эффективным был лизиноприл 10 мг, в дозе 1/4 от максимальной первенство лизиноприла сохранялось,

значительно снижалось АД при приеме рамиприла 5 мг, трандолаприла 1 мг, в дозе 1/2 от максимальной эффективность беназеприла 20 мг, эналаприла 20 мг, фозиноприла 20 мг, имидаприла 10 мг, мозексиприла 15 мг, спираприла 6 мг значительно возросла. А эффективность других иАПФ, в том числе периндоприла 4 мг и рамиприла 10 мг, была ниже. Эффективность лизиноприла 40 мг в виде монотерапии не изучалась. При применении максимальных доз, рекомендуемых производителем, наиболее эффективными были лизиноприл 80 мг, имидаприл 20 мг, периндоприл 8 мг. Эффективность рамиприла 20 мг, эналаприла 40 мг, мозексиприла 30 мг, квинаприла 40 мг не изучалась. Если оценить максимальное снижение АД, которое возможно достигнуть при использовании дозы $\geq 1/2$ от максимальной, то наиболее эффективны лизиноприл и имидаприл, наименее эффективен рамиприл (рис. 6).

Следует отметить, что, несмотря на указанные незначительные отличия по среднему снижению АД, в отдельных исследованиях эффективность различных иАПФ была значительно выше или ниже. Поэтому в целом можно говорить, что антигипертензивная эффективность иАПФ одинакова и на первый план должна выходить не степень снижения АД, а такие показатели, как соотношение «пик/корыто», вариабельность АД, длительность антигипертензивного эффекта. Поэтому, безусловно, препараты с длительностью действия 24 часа и соотношением «пик/корыто» более 50 % имеют преимущества, так как позволяют увеличить приверженность пациента к лечению и снизить вариабельность АД. Среди таких препаратов есть и «старые» (лизиноприл), и «новые» (рамиприл, периндоприл, трандолаприл).

Дополнительные свойства иАПФ, не зависящие от его способности снижать АД

При краткосрочном назначении иАПФ уменьшаются уровни ангиотензина II и альдостерона и повышаются уровни ренина и ангиотензина I. Так как ангиотензин II стимулирует симпатoadреналовую систему, то при назначении иАПФ происходит снижение уровней норадреналина, адреналина и вазопрессина. Дополнительно иАПФ способствуют образованию брадикинина, имеющего вазодилаторные свойства [80]. При длительном лечении иАПФ ангиотензин II и альдостерон возвращаются на прежние уровни за счет активации альтернативных путей (феномен «ускользания»). Однако влияние на образование кининов, простаглицлина и окиси азота сохраняется, что

Таблица 3. Суммарное влияние на уровень артериального давления различных иАПФ

| Препарат | Наименьшая доза, при которой наблюдался антигипертензивный эффект, близкий к максимальному, мг | Максимальное среднее снижение САД, мм рт.ст. | Максимальное среднее снижение ДАД, мм рт.ст. |
|--------------|--|--|--|
| Беназеприл | 20 | -8,7 | -4,92 |
| Каптоприл | 37,5 | -9,68 | -5,43 |
| Цилазаприл | 2,5 | -5,58 | -3,5 |
| Эналаприл | 20 | -8,66 | -4,8 |
| Фозиноприл | 20 | -7,62 | -5 |
| Имидаприл | Не определена | -9,3 | -5,75 |
| Лизиноприл | 10 | -8,0 | -4,76 |
| Мозексиприл | Не определена | -8,45 | -4,38 |
| Периндоприл | 4 | -7,09 | -5,02 |
| Квинаприл | Не определена | -7,05 | -3,35 |
| Рамиприл | 5 | -6,29 | -4,14 |
| Спираприл | 6 | -8,54 | -6,08 |
| Трандолаприл | 1 | -7,31 | -4,42 |

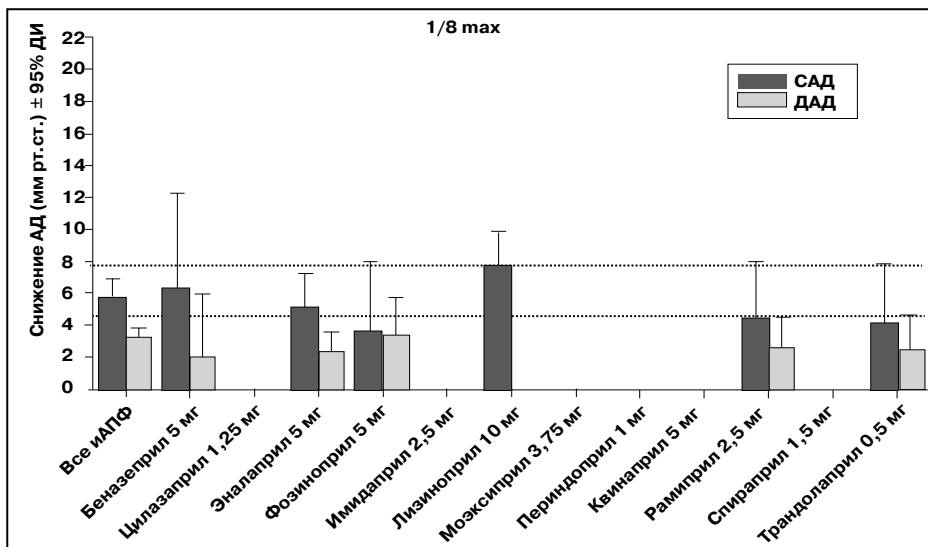


Рисунок 2. Среднее снижение АД на фоне приема различных иАПФ в дозе 1/8 от максимальной

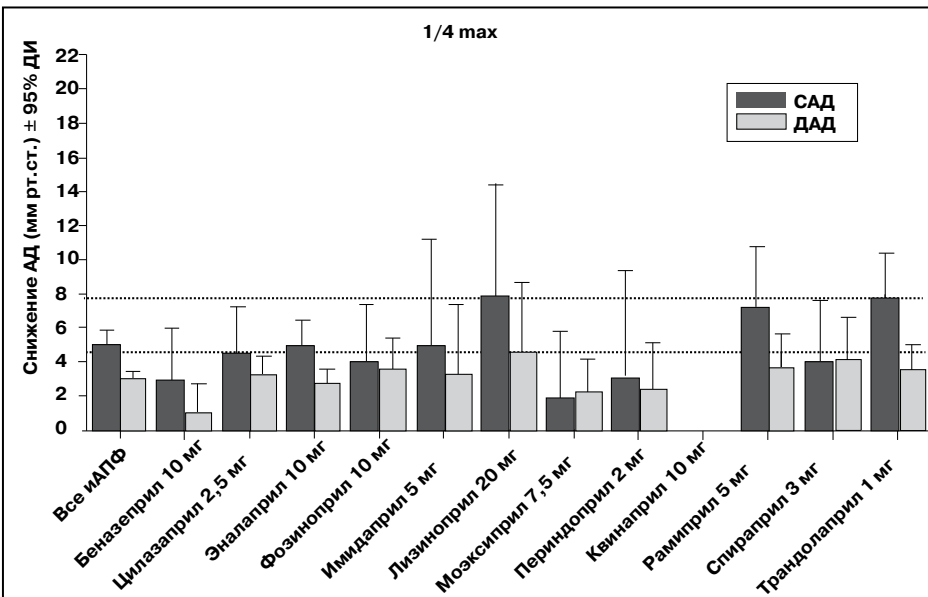


Рисунок 3. Среднее снижение АД на фоне приема различных иАПФ в дозе 1/4 от максимальной

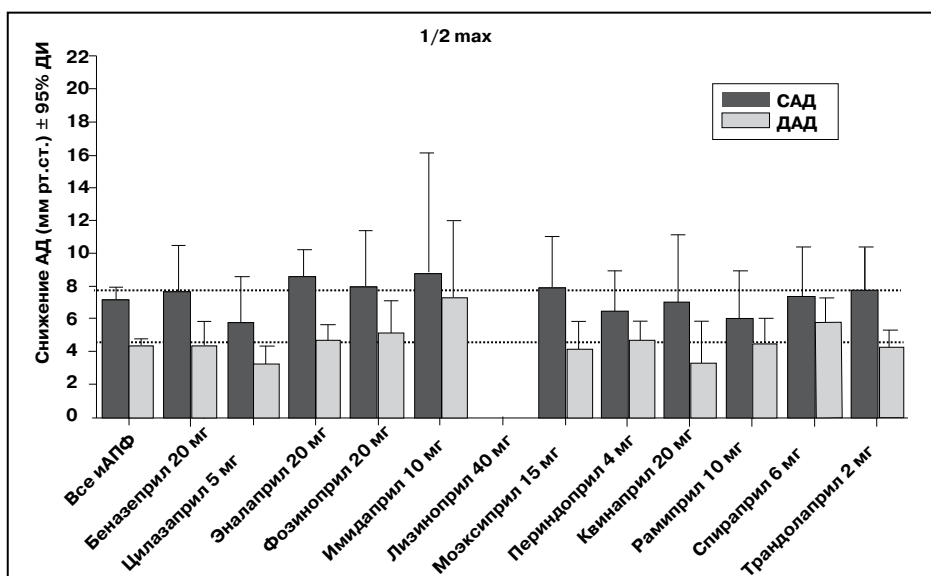


Рисунок 4. Среднее снижение АД на фоне приема различных иАПФ в дозе 1/2 от максимальной

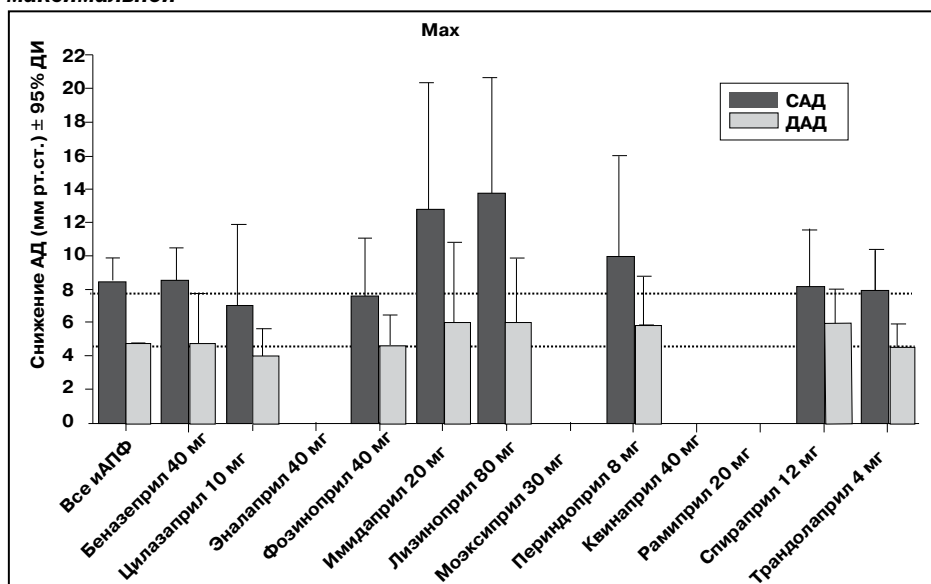


Рисунок 5. Среднее снижение АД на фоне приема различных иАПФ в максимальной дозе

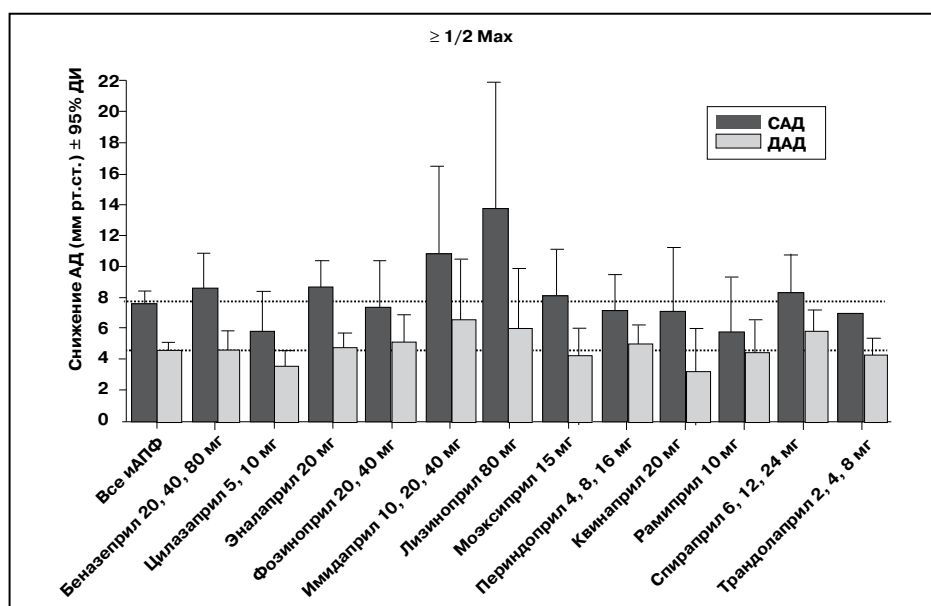


Рисунок 6. Максимальное среднее снижение АД на фоне приема различных иАПФ в дозе $\geq 1/2$ от максимальной

частично объясняет вазодилататорный, антитромботический и антипролиферативный эффекты иАПФ. Последний проявляется уменьшением сосудистой и кардиальной гипертрофии и экстрацеллюлярного матрикса [71]. ИАПФ также предупреждают апоптоз кардиомиоцитов в перегруженном сердце.

Для иАПФ характерно положительное влияние на почки: они в большей степени расширяют отводящую артериолу, уменьшая внутриклубочковое давление и протеинурию, снижают всасывание натрия в трубочках. Антисклеротическое действие иАПФ опосредуется их способностью влиять на уровень альдостерона, брадикинина, пролиферацию гладкомышечных клеток, функцию эндотелия, активацию и аккумуляцию воспалительных клеток, оксидативный стресс. Кроме того, иАПФ способны модулировать фибринолитический баланс, снижая уровень ангиотензина II и стимулируя тканевый активатор плазминогена I-го типа. Они также уменьшают агрегацию тромбоцитов, увеличивая образование оксида азота и простаглицлина [10].

Все эти положительные качества присущи всем иАПФ. Однако между иАПФ существуют отличия в способности проникать внутрь клетки и влиять на внутриклеточную ренин-альдостероновую систему. Некоторые исследователи и фармацевтические компании превозносят эти свойства иАПФ, определяя их как нечто особенное, что делает некоторые препараты уникальными. Но большинство липофильных иАПФ должны легко проникать в клетку. Так, известно, что активный метаболит фозиноприла имеет индекс липофильности 2,0 ЕД, в то время как у периндоприлата он равен 0,872 ЕД, у эналаприлата — 0,108 ЕД [5]. Это значит, что он должен более легко проникать во все органы и ткани организма. В эксперименте показано, что фозиноприлат подавляет активность АПФ в сердечной мышце в большей степени, чем рамиприлат и эналаприлат (K. Huang с соавторами, 2002), что, согласно утверждению исследователей, может лежать в основе более выраженного (по сравнению с другими препаратами группы) кардиопротективного потенциала. Однако клинические исследования показали, что нелипофильный лизиноприл достоверно снижает смертность и риск госпитализаций при СН [80]. «Не слишком липофильные» каптоприл, эналаприл и рамиприлат также вошли в руководства по лечению СН [72]. В настоящее время мы не можем говорить, что один иАПФ лучше по каким-то свойствам, чем другой, только на основании данных экспериментальных исследований.

Очень часто, говоря об «уникальных» плейотропных свойствах иАПФ,

забывають о впливанні їх на рівень АД. Действительно, разница в снижении АД в 2–3 мм рт.ст. может показаться незначительной. Однако это справедливо только в том случае, если речь идет о снижении АД у одного пациента. Когда же в исследование вовлечены сотни или тысячи пациентов с АГ, СН или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, то такая разница между группами с различным лечением оказывается статистически достоверной, и при этом уже нельзя говорить, что снижение АД на 2–3 мм рт.ст. не может обусловить разницу во влиянии на конечные точки [26]. Так, в исследовании VALUE разница в достигнутом САД между группами валсартана и амлодипина составила всего 2,2 мм рт.ст. в пользу амлодипина, что привело к тому, что в группе амлодипина частота развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) была достоверно меньше, а частота развития инсульта имела тенденцию к снижению ($P = 0,08$) по сравнению с группой валсартана (S. Julius с соавторами, 2004).

В некоторых исследованиях было показано, что антигипертензивные препараты, одинаково снижая САД и ДАД на плечевой артерии, по-разному влияют на уровень пульсового и центрального (аортального) АД. Так, в исследовании LIFE показана достоверная разница между группами ателолола и лозартана по уровню пульсового АД в конце исследования [27]. А в исследовании K. Hirata с соавторами рамиприл снижал АД в аорте на 5 мм рт.ст. больше, чем ателолол [40]. В исследованиях ASCOT комбинация «амлодипин + периндоприл» оказалась более эффективной в снижении аортального давления, чем комбинация «ателолол + тиазид» — разница по аортальному САД составила 4,4 мм рт.ст. [58, 74]. При этом именно лозартан, рамиприл и комбинация «амлодипин + периндоприл» в исследованиях LIFE, HOPE и ASCOT обеспечивали достоверное снижение частоты развития конечных точек, что, вполне вероятно, было связано с их положительным влиянием на уровень центрального АД. Безусловно, это не уменьшает достоинства данных препаратов или комбинаций, однако при существовании разницы по уровню АД нельзя говорить, что эти препараты улучшают прогноз вне зависимости от их влияния на уровень АД.

В настоящее время не существует клинических доказательств, что какие-либо особенности действия тех или иных иАПФ, за исключением их способности снижать АД, обеспечивают им приоритет в назначении. Такие доказательства можно получить при прямом сравнении различных иАПФ в слепых проспективных рандомизированных исследованиях с сопоставлением по уровню АД, которых до настоящего времени не проводилось.

Нужно ли отказываться от назначения «старых» иАПФ в пользу «новых»?

Из вышесказанного следует, что не существует достоверных различий между иАПФ по их влиянию на уровень АД. Различия по выраженности плеiotропных эффектов не имеют доказательной клинической базы, чтобы можно было говорить о преимуществах какого-либо отдельно взятого иАПФ. Поэтому в практической деятельности врач должен опираться на существующие руководства по лечению того или иного клинического состояния. Рассмотрим некоторые из них.

Лечение АГ. Для длительного лечения АГ возможно использование любых иАПФ, за исключением короткодействующего каптоприла, который в Украине остается одним из немногих препаратов для купирования гипертензивных кризов [3, 11, 38, 39]. Возможны некоторые предпочтения в назначении тех или иных иАПФ в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Так, при заболеваниях печени (цирроз, гепатит с печеночной недостаточностью) предпочтительно назначение иАПФ с почечным (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, беназеприл, квинаприл) или двойным (моксиприл, рамиприл, фозиноприл, спираприл) путем выведения. При снижении скорости клубочковой фильтрации (< 30 мл/мин) более безопасно назначение иАПФ с печеночным (трандолаприл) или двойным путем выведения. Однако при условии качественного жесткого лабораторного контроля при обоих состояниях возможно назначение и любых других иАПФ. *Гидрофильные иАПФ (лизиноприл) можно назначать при длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [1, 7, 10]. Существуют также доказательства, что у курильщиков лизиноприл реже, чем другие иАПФ, вызывает кашель [7]. Согласно руководствам, лизиноприл также эффективен при наличии ретинопатии, мигрени, изолированной систолической гипертензии [11, 13, 17, 60, 78].*

Среди многих различных генерических лизиноприлов на украинском рынке представлен Витоприл компании STADA (Германия). В отделении симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» изучалась антигипертензивная эффективность данного препарата у пациентов с мягкой и умеренной АГ [6]. Установлено, что лечение Витоприлом в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом на протяжении двух месяцев приводило к достоверному снижению уровней офисного САД/ДАД с $164,4 \pm 1,2/100,5 \pm 0,9$ мм рт.ст. до

$133,7 \pm 1,1/82,3 \pm 1,0$ мм рт.ст. Целевой уровень АД был достигнут у 85,2 % пациентов. На фоне лечения Витоприлом наблюдалось достоверное снижение уровней среднесуточного, дневного, ночного САД/ДАД соответственно на 19,2/10,6; 18,8/14,8 и 19,9/5,8 мм рт.ст. Целевой уровень среднесуточного АД ($< 120/80$ мм рт.ст.) был достигнут у 63 % пациентов. Витоприл также обеспечивал достоверное снижение величины и скорости утреннего подъема САД и ЧСС, характеризовался низкой частотой возникновения побочных явлений (16,6 %) и отмены (10 %). Витоприл не приводил к достоверным изменениям биохимических показателей, которые изучались.

Таким образом, в лечении АГ не существует значимых преимуществ так называемых «новых» иАПФ перед «старыми».

Лечение СН. Согласно действующим рекомендациям по лечению СН, иАПФ при их переносимости являются обязательной составляющей терапии пациентов с данной патологией [72]. Эти препараты способствуют улучшению выживаемости больных и уменьшают частоту госпитализаций. В Рекомендации Европейского общества кардиологов 2008 года внесены иАПФ, которые имеют наибольшую доказательную базу эффективности при СН: эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл [72]. Впервые благоприятное влияние эналаприла на прогноз жизни больных с СН продемонстрировано в исследовании CONSENSUS [25, 75]. Это исследование было досрочно прекращено после того, как стало очевидным, что смертность в группе больных, леченных эналаприлом, была на 27 % ниже, чем в контрольной. В последующие годы выполнено несколько десятков рандомизированных исследований (SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD, GISSI-3, ATLAS), которые подтвердили результаты исследования CONSENSUS [31, 33, 37, 43, 48, 54, 55, 63, 65, 68, 70, 78, 79, 86, 89]. По сводным данным, применение иАПФ снижает смертность больных с СН в среднем на 23 % и уменьшает общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией СН в среднем на 35 % (K. Swedberg et al., 2005).

В исследовании SOLVD-PREVENTION у пациентов с низкой фракцией выброса (меньше 40 %) эналаприл предупреждал возникновение клинических проявлений СН [79]. Полученные в ходе исследований ATLAS, GISSI-3, EUCLID результаты позволили утверждать, что длительная терапия лизиноприлом также эффективно влияет на выживаемость и заболеваемость пациентов на всех этапах развития сердечной недостаточности. При этом в ис-

Таблица 4. Влияние иАПФ на развитие конечных точек у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией

| Исследование | Препараты | Тип анализа (по конечным точкам) | Относительный риск снижения всех ССС, % | Относительный риск снижения смерти, % | Относительный риск снижения микроваскулярных конечных точек, % |
|--------------|--|----------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| ABCD | Эналаприл против низолдипина | Первичный | 67 | 33 | Не сообщалось |
| FACET | Фозиноприл против амлодипина | Первичный | 51 | 19 | Не сообщалось |
| SARPP | Каптоприл против тиазидов или БАБ | В подгруппах | 41 | 46 | Не сообщалось |
| UKPDS | Каптоприл против атенолола | Первичный | -29* | -14* | -29* |
| STOP-2 | ИАПФ против диуретиков или БАБ ИАПФ против АК | В подгруппах | 15 6** | 12 -14* | Не сообщалось Не сообщалось |
| ALLHAT | Лизиноприл против хлорталидона | Вторичный | -8* | -2* | Не сообщалось |
| ADVANCE | Периндоприл + индапамид против плацебо | Первичный | 8* (9 макро + микро) | 14 (от всех причин) 18 (СС-смерть) | 9* |

Примечания: * — недостоверно; ** — риск инфаркта миокарда в группе иАПФ был меньше (OR = 0,51, ДИ 0,28–0,92) по сравнению с группой антагонистов кальция (АК); БАБ — бета-адреноблокаторы; ССС — сердечно-сосудистые события.

Таблица 5. Рекомендации Европейского общества гипертензии относительно лечения пациентов с поражением почек (в скобках указан уровень доказательности)

| Тип поражения почек | Целевой уровень АД, мм рт.ст. | Препарат выбора | Другие антигипертензивные средства достижения целевого АД (А) |
|---|-------------------------------|----------------------------------|---|
| Диабетическая нефропатия | < 130/80 (B) | Ингибитор АПФ или БРА (А) | Диуретики, затем бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция (А) |
| Недиабетическая нефропатия с признаками почечной недостаточности | < 130/80 (A) | Ингибитор АПФ (А) | Диуретики, затем бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция (А) |
| Недиабетическая нефропатия без признаков почечной недостаточности | < 130/80 (B) | Любой из препаратов первого ряда | Диуретики, ингибиторы АПФ, БРА, затем бета-блокаторы, антагонисты кальция (А) |
| Поражение почек после трансплантации | < 130/80 (B) | Любой из препаратов первого ряда | Антагонисты кальция, диуретики, ингибиторы АПФ, БРА, бета-блокаторы (А) |

следовании ATLAS было показано, что при СН назначение лизиноприла в низких дозах сопровождалось достоверно большей вероятностью развития комбинированной конечной точки (смерть от всех причин + госпитализации от всех причин), чем при назначении высоких доз [54]. В исследовании NETWORK при назначении эналаприла 2,5; 5 и 10 мг дважды в день не отмечено достоверной разницы по конечным точкам в группах с различной дозировкой [77]. Не было исследований, которые показали бы разницу в назначении средних и высоких доз иАПФ. Поэтому существующие руководства лишь рекомендуют достигать целевых доз иАПФ при условии их хорошей переносимости. Трандолаприл (исследование TRACE), рамиприл (исследование AIRE) и каптоприл (исследование SAVE) были эффективны у пациентов после инфаркта миокарда при наличии систолической дисфункции левого желудочка. При диастолической дисфункции левого желудочка назначение иАПФ показано при наличии клинических проявлений СН [28, 45, 48, 51, 73, 85]. Нет убедительных доказательств, что какой-то иАПФ имеет преимущества при диастолической дисфункции.

Таким образом, для лечения СН и систолической дисфункции левого

желудочка предпочтение следует отдавать иАПФ, которые имеют наиболее убедительные доказательства эффективности, полученные в больших рандомизированных исследованиях, и, соответственно, вошли в руководства по лечению СН, — эналаприлу, каптоприлу, лизиноприлу, рамиприлу, трандолаприлу и, возможно, фозиноприлу (одобрено FDA). При диастолической дисфункции возможно назначение любых иАПФ [22, 47].

Сахарный диабет. У пациентов с сахарным диабетом иАПФ показаны как препараты первой линии для лечения АГ и диабетической нефропатии (см. раздел ниже). Влияние иАПФ на развитие конечных точек у пациентов с сахарным диабетом и АГ представлено в табл. 4. Как видно из табл. 4, большинство иАПФ, в том числе так называемые «старые», доказали эффективность по влиянию на прогноз у больных данной категории при наличии АГ. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа лизиноприл приводил к уменьшению прогрессирования ретинопатии низкой степени или предупреждал ее возникновение вне зависимости от наличия АГ [17, 76]. Поэтому в показаниях к применению лизиноприла и указан сахарный диабет 1-го типа. Уменьшение ретинопатии было также отмечено в исследо-

вании UKPDS при более интенсивном контроле АД [83, 84]. Предупреждение развития микроальбуминурии доказано в исследовании P. Ruggenti с соавторами для трандолаприла у пациентов с сахарным диабетом и АГ и у пациентов высокого риска — для рамиприла [62, 88].

Следует сказать, что ни в рекомендациях Американской ассоциации эндокринологов [8], ни в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии не отмечены преимущества каких-либо отдельных иАПФ при сахарном диабете, но подчеркивается важность контроля АД. В исследовании ADVANCE было показано, что дополнительное рутинное назначение антигипертензивной терапии в виде комбинации «периндоприл + индапамид» приводит к достоверному снижению риска возникновения макро- и микрососудистых событий на 9 % (но недостоверно отдельно для макро- и для микрососудистых событий), общей смертности — на 14 % и кардиоваскулярной смерти — на 18 %. Кроме того, даже у нормотензивных пациентов с сахарным диабетом использование антигипертензивной терапии способствовало снижению вероятности появления микроальбуминурии на 21 %. В этом исследовании было под-

тверждено преимущество достижения более низкого (< 135 мм рт.ст.) по сравнению с более высоким (< 140 мм рт.ст.) САД. Однако в исследовании ACCORD BP более интенсивное лечение пациентов с сахарным диабетом (САД < 120 мм рт.ст.) по сравнению с обычным (САД < 140 мм рт.ст.) не привело к достоверному снижению частоты первичной конечной точки (кардиоваскулярных событий), но отмечалось достоверное снижение частоты развития инсульта на 41 %. Поэтому в рекомендациях пока только указывается на необходимость стремиться достигать уровня САД ближе к 130 мм рт.ст. Это удается редко при монотерапии иАПФ, поэтому часто необходимо использовать комбинацию. Согласно рекомендациям Американской ассоциации эндокринологов и Американской ассоциации нефрологов, при диабетической нефропатии оптимальной является комбинация иАПФ и диуретика, возможно также комбинировать иАПФ с антагонистами кальция недигидропиридинового ряда [8, 23, 67].

Нефропатия. ИАПФ в настоящее время с успехом применяются в нефрологической практике [13, 15, 50]. Нефропротективный эффект этой группы препаратов, связанный с устранением неиммунных механизмов прогрессирования почечной патологии, остается максимальным в сравнении с другими лекарственными средствами. Применение иАПФ показано как при первично-почечных заболеваниях (гломерулонефритах различного происхождения, первично сморщенной почке), так и при вторичных нефропатиях (особенно при диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом), как при сниженной клубочковой фильтрации, так и при нормальной (табл. 5). Нефропротективный эффект иАПФ проявляется на всех стадиях поражения почек:

- на стадии микроальбуминурии (при диабетической нефропатии) возможно остановить прогрессирование патологического процесса в почках;
- на стадии протеинурии возможно стабилизировать фильтрационную функцию почек и затормозить развитие поражения;
- на стадии почечной недостаточности возможно существенно продлить период до проведения диализа или трансплантации почки.

Начало клинического использования иАПФ при поражении почек было положено в 80-е годы XX ст. группами Н.-Н. Parving и S. Bjork, которые исследовали эффективность каптоприла у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом в сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами. В других исследованиях было показано позитивное влияние энала-

прила в сравнении с бета-адреноблокаторами и рамиприла у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на процесс снижения уровня гломерулярной фильтрации и развитие протеинурии. В дальнейшем стали появляться работы об эффективности иАПФ при сахарном диабете 2-го типа и нефропатии (табл. 6). Так, в подысследовании MICRO-HOPE исследования HOPE применение рамиприла на протяжении 4,5 года приводило к достоверному снижению частоты развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 25 %. Доказательства влияния на регресс протеинурии были получены для эналаприла, лизиноприла, трандолаприла, фозиноприла, периндоприла и др. У пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка в исследовании SOLVD эналаприл предупреждал развитие выраженной протеинурии у больных сахарным диабетом. В исследовании BRILLIANT лизиноприл по сравнению с нифедипином продленного действия приводил к более выраженному уменьшению выделения белка с мочой. В исследовании CALM при почти одинаковом снижении АД лизиноприл в большей степени обеспечивал снижение уровня альбуминурии по сравнению с кандесартаном, а при их комбинации влияние на АД и регресс протеинурии усиливалось. В исследовании DETAIL эналаприл не уступал телмисартану по положительному влиянию на функцию почек. В настоящее время в мире проводится исследование у пациентов с диабетической нефропатией VA Nephron-D, в котором сравнивается эффективность лозартана с комбинацией «лозартан + лизиноприл» [32].

При недиабетическом поражении изучение влияния иАПФ началось с исследования T. Hannedouche с соавторами, в котором у 100 пациентов с хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина сыворотки 200–400 мкмоль/л) эналаприл в сравнении с бета-адреноблокаторами, несмотря на одинаковый уровень снижения АД, значительно замедлял развитие конечной стадии почечной недостаточности и смерти. Затем в исследовании REIN было продемонстрировано положительное влияние рамиприла на частоту развития конечной стадии почечной недостаточности при недиабетическом поражении почек. Рамиприл также был эффективен у афроамериканцев при гипертензивном нефросклерозе и почечной недостаточности в исследовании AASK [20, 23, 43, 62, 80, 89].

ИАПФ наряду с блокаторами рецепторов ангиотензина II являются средством выбора у пациентов с диабетической нефропатией, так как они предотвращают прогрессирование поражения почек у этой категории больных. При

этом у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с АГ и нефропатией преимущество отдается иАПФ, а при СД 2-го типа — блокаторам рецепторов ангиотензина II. При нефропатиях недиабетической этиологии иАПФ обязательно должны назначаться пациентам со сниженной клубочковой фильтрацией (табл. 5). При отсутствии почечной недостаточности можно назначать любые антигипертензивные препараты.

При назначении иАПФ при нефропатиях, как уже отмечалось выше, следует придерживаться рекомендаций по дозировке (табл. 1). При этом современные рекомендации не отдают предпочтения никаким иАПФ.

Таким образом, в настоящее время нет определенных доказательств, что какой-то иАПФ превосходит другие по влиянию на почки. Есть препараты более исследованные и менее исследованные, но практически для всех существуют доказательства эффективности в предотвращении или регрессе протеинурии или не меньшей эффективности, чем препараты сравнения.

Ишемическая болезнь сердца. У пациентов с острым инфарктом миокарда показаниями к назначению иАПФ являются передняя локализация инфаркта, обширное поражение, отсутствие реперфузии, систолическая дисфункция левого желудочка или клинические проявления СН, сахарный диабет [18, 35, 40, 45, 46, 49, 85, 89].

Существуют исследования, которые показали эффективность иАПФ при назначении в первые сутки инфаркта миокарда и в более позднем периоде. При раннем (первые 24–36 часов) краткосрочном назначении отмечалось незначительное благоприятное влияние иАПФ на смертность у пациентов, которые включались в исследование неселективно. Так, в исследовании ISIS-4 58 050 пациентам с острым инфарктом миокарда назначали или каптоприл, или плацебо [29, 42]. На протяжении 5 недель смертность была достоверно ниже в группе каптоприла — на 4,9 смерти меньше на 1000 пациентов. У пациентов с перенесенным ранее инфарктом или клиническими проявлениями СН эффективность каптоприла была выше — соответственно на 18 и 14 смертей меньше на 1000 пациентов. При иной, непередней локализации инфаркта не отмечено преимуществ каптоприла. В исследовании GISSI-3 включены 19 394 пациента, которые были рандомизированы к получению лизиноприла или плацебо [31, 33–35, 55]. Смертность к 6-й неделе приема была ниже в группе лизиноприла. Разница сохранялась и на этапе 6 месяцев. В исследовании SMILE зофеноприл показал снижение смертности или возникновения тяжелой СН

при передней локализации инфаркта миокарда [12]. Метаанализ Myocardial Infarction Collaborative Group подтвердил преимущества раннего назначения иАПФ при остром инфаркте в группах высокого риска (передняя локализация,

СН, диабет и др.) [9]. При этом наибольшее количество жизней спасают уже на протяжении первой недели назначения иАПФ [14].

Благоприятное воздействие иАПФ при назначении их в более поздние

(3-и — 10-е сутки) сроки после инфаркта миокарда доказано для каптоприла (исследование SAVE) и трандолаприла (исследование TRACE) у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и для рамиприла (исследова-

Таблица 6. Исследования по использованию иАПФ при диабетической нефропатии (адаптировано из рекомендаций Американской ассоциации заболеваний почек)

| Автор, год | N | Исходно | | | Препараты сравнения | Клинические исходы | | | |
|---|------------------------------|--------------------------------------|---------------------|----------------------------|---|-------------------------------------|-------------|--------------------|----------------|
| | | КФ, мл/мин | Протеинурия, мг/сут | АДср, мм рт.ст. | | Прогрессирование почечной патологии | Протеинурия | Влияние на прогноз | Влияние на ГЛЖ |
| Сахарный диабет 1-го типа | | | | | | | | | |
| иАПФ против плацебо | | | | | | | | | |
| Lewis, 1993 | 409 | 84 | 2500 | 137/85 | Каптоприл/плацебо | + | | | |
| иАПФ против дигидропиридиновых АК | | | | | | | | | |
| Tarnow, 1999 | 52 | 88 | 1338 | 152/95 | Лизиноприл/низолдипин | | | | НД |
| иАПФ против дигидропиридиновых АК или БАБ | | | | | | | | | |
| Sawicki, 1997 | 33 | 80 | 1800 | 146/90 | Рамиприл/фелодипин Рамиприл/метопролол | НД НД | НД НД | | |
| Сахарный диабет 2-го типа | | | | | | | | | |
| иАПФ против плацебо | | | | | | | | | |
| Trevasan, 1995 | 152 | Кр. 1,0 | 89 | 147/90 | Рамиприл/плацебо | | + | | |
| Ruggenenti, 2004 | 1204 | Кр. 0,9 | 7,2 | 151/87 | Трандолаприл/плацебо | | + | | |
| иАПФ + недигидропиридиновые АК против плацебо | | | | | | | | | |
| Ruggenenti, 2004 | 1204 | Кр. 0,9 | 7,6 | 151/87 | Трандолаприл + верапамил/плацебо | | + | | |
| иАПФ против диуретика | | | | | | | | | |
| Rahman, 2005 | 3674 5944 1888 5433 | 103 75 50 (< 60) 50 (30–59) | – | 146/85 146/84 147/83 | Лизиноприл/хлорталидон | НД НД НД НД | НД | | |
| иАПФ против БАБ | | | | | | | | | |
| Bakris, 1998 | 34 | 67 | 2700 | 155/97 | Лизиноприл/атенолол | + | | | |
| Schnack, 1996 | 105 | 82 | 127 мг/г креатинина | 170/100 | Рамиприл/атенолол | | + | | |
| иАПФ против дигидропиридиновых АК | | | | | | | | | |
| Schrier, 2002 | 480 | 82 | 30–300 | 137/84 | Эналаприл/низолдипин | НД | | | |
| Estacio, 2000 | 470 | 83 | 30–300 | 156/98 | Эналаприл/низолдипин | НД | | | |
| Agardh, 1996 | 335 | 102 | 94 | 163/99 | Лизиноприл/нифедипин | | + | | |
| De Cesaris, 1996 | 46 | 148 | 151 | 155/100 | Беназеприл/никардипин | | + | | |
| Chan, 1992 | 102 | 66 | 65 | 120 (сред.) | Эналаприл/нифедипин | | + | | |
| Chan, 2000 | 102 | 74 | 73 | 172/92 | Эналаприл/нифедипин | | + | | |
| Veussi, 1996 | 18 | 110 | 76 | 183/95 | Цилазаприл/амлодипин | НД | | | |
| иАПФ против недигидропиридиновых АК | | | | | | | | | |
| Bakris, 1996 | 36 | 67 | 2700 | 155/97 | Лизиноприл/верапамил | НД | | | |

ние AIRE) у пациентов с клиническими проявлениями СН.

При стабильной ИБС и относительно низком сердечно-сосудистом риске благоприятное влияние на прогноз было продемонстрировано для периндоприла в исследовании EUROPA — достаточно пролечить 50 пациентов на протяжении 4,2 года для того, чтобы предупредить одно сердечно-сосудистое событие (кардиоваскулярная смертность, инфаркт миокарда или внезапная смерть) [26, 30]. При этом в данное исследование включались пациенты без дисфункции левого желудочка и клинических признаков СН (средний возраст 60 лет). АГ имели только 27 % пациентов, большинство из включенных были мужчинами — 85 %, сахарный диабет был лишь у 11 %. Инфаркт миокарда перенесли 64 %, ангиографически подтвержденную ИБС имел 61 % пациентов, реваскуляризирующие вмешательства перенесли 55 % и только лишь позитивный стресс-тест имели 5 %. В связи с тем что периндоприл был эффективен вне зависимости от наличия сахарного диабета или АГ, многие врачи стали активно назначать всем своим пациентам с АГ только периндоприл, мотивируя это тем, что ИБС — это распространенное заболевание в Украине (согласно статистике, 60 % больных с АГ в Украине имеют и ИБС). При этом забывают, что исследование EUROPA планировалось именно для больных с ИБС без СН, а не для пациентов с АГ и ИБС. Более того, из исследования EUROPA исходно исключались пациенты с уровнем АД более 180/100 мм рт.ст. Средний уровень АД в начале исследования составил 137/82 мм рт.ст. Поэтому трактовать его результаты с позиций антигипертензивной терапии у больных с АГ и ИБС не представляется возможным. Для больных с АГ (в том числе и с ИБС) улучшение прогноза связано прежде всего со снижением АД. При наличии же клинических признаков СН результаты исследования EUROPA вообще не применимы, так как такие пациенты исключались из исследования. Безусловно, СН не исключает возможности назначения периндоприла, который в некоторых исследованиях уменьшал ремоделирование левого желудочка [21]. Однако при этом нельзя *a priori* отвергать использование других иАПФ, которые доказали благоприятное влияние на прогноз при СН и рекомендованы руководствами.

Учитывать также следует то, что периндоприл в исследовании EUROPA достоверно снижал уровень АД: разница с группой плацебо составила 5/2 мм рт.ст. у всех пациентов, и она была больше в некоторых подгруппах, что не по-

зволяет нам говорить о том, что эффективность периндоприла не зависела от его антигипертензивного эффекта.

Также нельзя забывать и о том, что ИБС должна быть верифицирована. Очень часто диагноз ИБС ставится исходя из возраста пациента, наличия любых болей в области сердца без проведения нагрузочных тестов или коронарографии. В США ИБС имеют 16 млн взрослого населения, а АГ — 65 млн. То есть соотношение АГ к ИБС составляет 4,06. В Украине же в 2009 году было зарегистрировано 11,9 млн больных АГ и 8,7 млн больных с ИБС, то есть соотношение составляет 1,4. Получается, что в Украине значительно больше распространена ИБС, чем в США. Можно предполагать, что выявление АГ в Украине хуже, однако результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что 33 % украинцев страдают АГ, этот показатель практически не отличается от данных официальной статистики — 31 %. Можно также говорить о расовых различиях: в США велика доля афроамериканцев, которые меньше страдают ИБС и больше АГ. Однако маловероятно, что это даст уж очень большую разницу в распространенности ИБС. Или можно утверждать, что в Украине живут особенные люди, подверженные большому количеству факторов риска ИБС, что сомнительно. Однако можно также говорить, что диагностика ИБС в Украине оставляет желать лучшего. Поэтому мотивировка, что большее количество пациентов с АГ имеют ИБС и в связи с этим им нужно назначать периндоприл, не имеет права на существование.

Несколько отличается от исследования EUROPA исследование HOPE [69, 87, 88]. В него включались больные с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений как с ИБС, так и без ИБС, но с сахарным диабетом или перенесенным инсультом или с заболеваниями периферических артерий, в возрасте старше 55 лет, которым назначали или рамиприл, или плацебо. Это исследование было спланировано не для изучения антигипертензивного влияния рамиприла, а для оценки возможностей назначения антигипертензивного препарата у пациентов высокого риска. Было показано снижение частоты возникновения первичной конечной точки (инсульт + инфаркт миокарда + другая сердечно-сосудистая смертность) на 22 %, а при сахарном диабете — на 25 % по сравнению с плацебо. При этом в группе рамиприла отмечалось большее снижение АД — разница составляла от 4/2 до 2/1 мм рт.ст. на различных этапах исследования, что, безусловно, могло играть ведущую роль в уменьшении частоты развития осложнений [69]. В группе па-

циентов с сахарным диабетом разница по диастолическому АД составила 4 мм рт.ст., что обеспечило снижение частоты возникновения первичной конечной точки на 50 %. Основным выводом данного исследования было то, что дополнительное снижение АД на фоне назначения антигипертензивного препарата обеспечивает у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска снижение частоты развития кардиоваскулярных осложнений. Выводы об «уникальности» рамиприла не имеют достаточного подтверждения при наличии разницы по уровню АД. В исследовании ONTARGET у такой же категории пациентов высокого риска телмисартан, который в исследовании TRANSCEND сравнивали с плацебо, по влиянию на конечные точки оказался не менее эффективным, чем рамиприл [87].

С другой стороны, если сравнивать данные об эффективности рамиприла у пациентов с СН, то среди 7105 пациентов, принявших участие в рандомизированных исследованиях по СН, в которых была показана эффективность иАПФ, только 17,2 % больных принимали рамиприл, а остальные — другие иАПФ [57]. Из 100 000 пациентов в остром периоде инфаркта миокарда, которым назначали иАПФ, рамиприл не получал ни один пациент. В исследовании HOPE СН была критерием исключения, а срок после перенесенного инфаркта миокарда составлял в среднем один год. Таким образом, на основании результатов исследования HOPE нельзя говорить об эффективности рамиприла у всех специфических категорий пациентов без исключения. Для этого нужны спланированные исследования. Конечно, для врачей удобно иметь «универсальный» препарат, который можно назначить пациенту с любой кардиальной патологией, но исследование HOPE не позволяет говорить, что рамиприл является таковым. Безусловно, рамиприл продемонстрировал эффективность у больных с СН в поздние сроки инфаркта миокарда (исследование AIRE), у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией (исследования REIN, ASSK). Однако нельзя отрицать эффективность и других иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II при тех же патологиях и возможность их назначения в первые сутки инфаркта миокарда (лизиноприл, каптоприл, валсартан, зофеноприл) в отличие от рамиприла. Один из исследователей в своей статье «Ramipril use in Canada: HOPE or HYPE?» («Использование рамиприла в Канаде: надежда или назойливая реклама?») так прокомментировал данные о том, что в Канаде значительно увеличилось число назначений рамиприла после публикации результатов исследования HOPE [82]: «...это больше пу-

скание пыли в глаза, чем действительно результаты HOPE, увеличение числа назначений непропорционально данным, поддерживающим использование этого препарата, и в основном является результатом интенсивного маркетинга» [57].

Следует также отметить, что у пациентов с АГ (особенно высокого риска) назначение «старых» иАПФ приводило к снижению частоты развития коронарных событий, прежде всего инфаркта миокарда. Так, в исследовании ANBP-2 эналаприл по сравнению с диуретиком достоверно уменьшал вероятность развития первого инфаркта миокарда на 32 % ($P = 0,04$). В исследовании ALLHAT включались пациенты с АГ и одним из факторов риска развития ИБС. Оказалось, что лизиноприл был таким же эффективным в предупреждении первичной конечной точки (инфаркт миокарда или смертность от ИБС), как амлодипин и хлорталидон [11].

В исследованиях SAVE и SOLVD назначение каптоприла и эналаприла пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка приводило к достоверному и значительному снижению частоты возникновения инфаркта миокарда (рис. 7) и нестабильной стенокардии, что позволяет назначать эти иАПФ данной категории больных для профилактики коронарных событий. Иными словами, так называемые «старые» иАПФ также обладают способностью предупреждать возникновение коронарных событий у пациентов, уже имеющих ИБС (в исследовании SAVE включались только больные после инфаркта миокарда, а в исследовании SOLVD большинство имели ИБС).

В исследованиях PEACE и QUITE изучали влияние трандолаприла и квинаприла на частоту развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС без СН [80]. Оказалось, что в целом частота развития осложнений у данной категории пациентов очень низкая. Это объяснялось прежде всего включением менее тяжелой категории больных, чем в исследованиях HOPE и EUROPA, из-за того что их значительно лучше лечили: проводили полноценную антиангинальную, антигипертензивную, липидснижающую, антитромбоцитарную терапию и реваскуляризирующие вмешательства (более 70 %). И добавление данных иАПФ не привело к дополнительному благоприятному воздействию. То есть если кроме ИБС у пациента нет другой патологии (сахарного диабета, артериальной гипертензии, СН, асимптомной дисфункции левого желудочка, постинфарктного кардиосклероза) и он получает достаточную терапию, которая в том числе позволяет контролировать АД, то нет необходимости

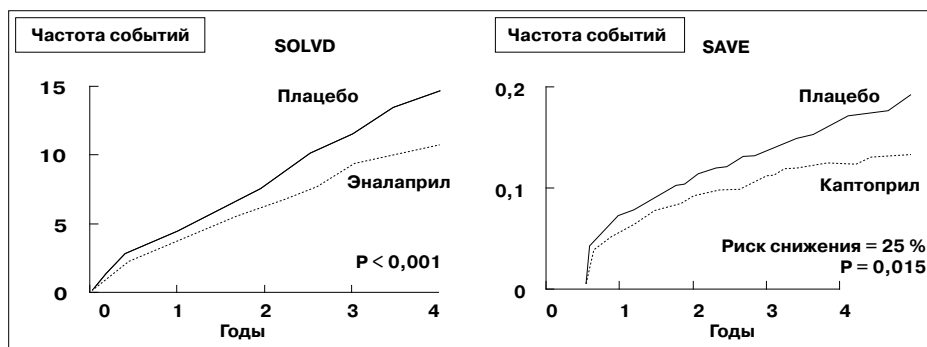


Рисунок 7. В исследованиях SOLVD и SAVE эналаприл и каптоприл уменьшали частоту возникновения ИМ у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка

назначать дополнительно иАПФ, согласно действующим рекомендациям. Необходимо сопоставлять риск развития побочных явлений, соотносить затраты/эффективность и использовать дозы и препараты с доказанной эффективностью при этих показаниях.

Существующие рекомендации не исключают назначения так называемых «старых» иАПФ, так как имеются доказательства их эффективности при остром инфаркте миокарда, постинфарктном кардиосклерозе с СН и для предупреждения и лечения диабетической нефропатии. Возможно также назначение пациентам высокого риска телмисартана, который был не хуже, чем рамиприл, в исследовании ONTARGET, или валсартана после инфаркта миокарда [56]. Если это пациент с АГ, то вероятно, что любые иАПФ, снижая АД, будут эффективны для предупреждения возникновения коронарных событий. Тем более что в post hoc анализе исследования CAMELOT было показано, что у пациентов со стабильной стенокардией (60 % имели АГ, исходное АД 129/78 мм рт.ст.) и ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом, не требующим реваскуляризации, которые были рандомизированы к получению амлодипина, эналаприла или плацебо на протяжении 2 лет наряду с основной терапией (83 % получали статины, 75 % — бета-адреноблокаторы, 95 % — аспирин), эналаприл, как и амлодипин, уменьшал вероятность возникновения комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, или инсульт, или инфаркт миокарда) на 29 %. При этом существовала зависимость между прогрессированием атеросклеротической бляшки и снижением АД [52].

Заключение

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что, несмотря на различия в химической структуре и фармакокинетики, большинство иАПФ одинаково эффективны при различной кардиоваскуляр-

ной и сопряженной с ней патологии. Есть препараты, менее изученные в больших исследованиях (например, спираприл) и более изученные. Среди последних так называемые «старые» иАПФ занимают как раз не последнее место. Они в такой же степени снижают АД при сопоставлении в эквивалентных дозах, могут назначаться один раз в сутки (лизиноприл, комбинация «эналаприл + диуретик»), имеют клиническую доказательную базу эффективности у пациентов с АГ, сахарным диабетом, СН или систолической дисфункцией левого желудочка любой этиологии, нефропатиями. Они способны предупреждать развитие коронарных событий у пациентов с АГ, СН или систолической дисфункцией левого желудочка, улучшают прогноз при назначении в первые сутки инфаркта миокарда у пациентов высокого риска, чего нельзя сказать о некоторых «новых» иАПФ. Поэтому отказываться от их применения в настоящее время нет никакого смысла. Тем более это касается Украины, страны, в которой существуют немалые экономические трудности, когда пациент сам вынужден приобретать себе лекарства. А именно «старые» иАПФ выпускаются в виде генериков в значительном количестве и имеют соответственно более низкую стоимость. Даже в высокоразвитых странах, например в США, в топ-тройку среди всех назначаемых препаратов наряду с симvastатином и L-тироксином входит лизиноприл — 81,3 млн выписанных рецептов по итогам 2009 года [19]. Во многом это объясняется наличием дешевых генерических препаратов лизиноприла и специальных программ по закупке генериков по низким ценам. Иными словами, старая русская пословица «Старый конь борозды не портит» вполне справедлива в данном случае.

Список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале
«Артериальная гипертензия» № 2, 2011

ВІТОПРИЛ

Лізиноприл для життя!



- Зручна таблетка
- Надійний 24-годинний антигіпертензивний ефект
- Відповідність сучасним стандартам лікування АГ

Виробник: Stada Німеччина.

Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, офіс 52, Тел.: +38 (044) 459-46-00/01/02.

Вітоприл 5 мг Р. п. UA/3886/01/02 від 29.10.2010, Вітоприл 10 мг Р. п. UA/3886/01/03 від 29.10.2010, Вітоприл 20 мг Р. п. UA/3886/01/04 від 29.10.2010.

Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання.

Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

STADA
Arzneimittel

**Незмінні традиції
німецької якості з 1895 року**