



Подзолков В.И.

УДК 616.12-008.331

В.И. ПОДЗОЛКОВ, К.К. ОСАДЧИЙ

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ: МОГУТ ЛИ ИНГИБИТОРЫ АПФ РАЗОРВАТЬ «ПОРОЧНЫЙ КРУГ»?

Сердечно–сосудистые заболевания (ССЗ) остаются в современном мире главной причиной смерти, унося ежегодно более 17 млн. жизней, в основном вследствие развития фатального инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта [1].

Развитие наиболее социально значимых ССЗ, в основе которых лежит прогрессирование атеросклероза с дальнейшим возникновением его осложнений, в последние 15 лет рассматривается с позиций «сердечно–сосудистого континуума». Эта концепция, впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г. [2], на сегодня не только стала общепризнанной, но по сути представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших ССЗ. Сердечно–сосудистый **континуум** представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно–сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [3]. Позднее был предложен «гипертонический каскад» сердечно–сосудистого **континуума**, в котором центральную роль играет собственно артериальная гипертензия (АГ) и гипертоническое поражение сердца, приводящее в финале к развитию необратимых терминальных изменений, минуя сразу несколько этапов классического **континуума** [4] (рис. 1).

Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках **континуума** предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органных повреждений. В основном все

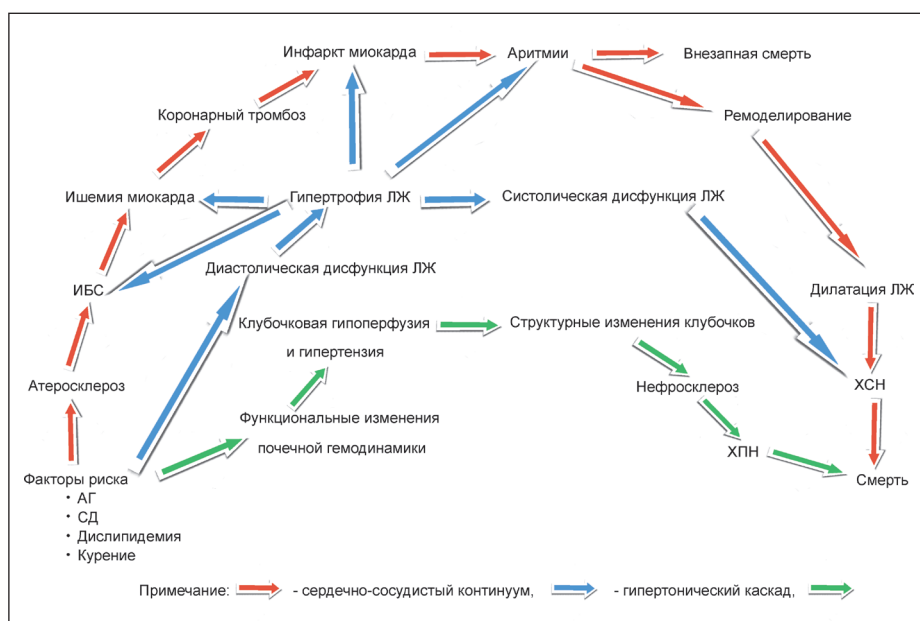


Рис. 1. Параллелизм сердечно–сосудистого (включая гипертонический каскад) и почечного континуумов

многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогуморальным факторам. Среди последних одна из центральных ролей принадлежит активации ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно–сосудистого континуума.

История изучения РААС берет свое начало в 1898 г., когда финский физиолог Tigelstedt и его студент Bergman выделили из почечной ткани первый компонент РААС – ренин, тогда еще не подозревая, какую роль этот факт сыграет в развитии патофизиологии, медицины и фармакологии в XX веке. Но лишь сегодня, более ста лет спустя, становится все более понятна центральная роль РААС и ангиотензина II не только в гомеостатической регуляции артериального давления (АД), перфузии тканей, баланса жидкости и электролитов, но и в широком спектре патологических процессов. Современные представления о компонентах РААС представлены на рисунке 2.

Контакты: Подзолков Валерий Иванович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва, РФ. E-mail: kafedraft@gmail.com

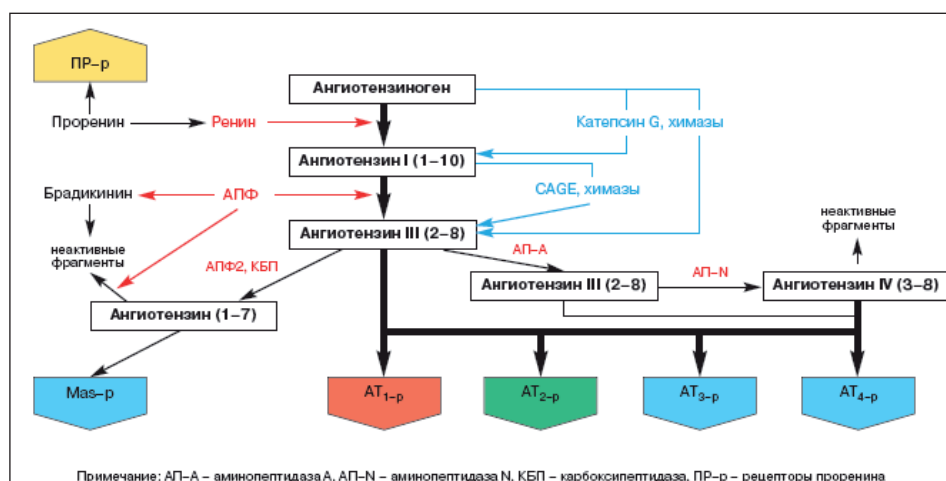


Рис. 2. Ренин-ангиотензиновая система

РААС представляет собой уникальную регуляторную систему, в которой активный эффектор ангиотензин II (Анг II) вырабатывается в межклеточном пространстве путем последовательного протеолитического расщепления его предшественников.

Предшественником Анг II является ангиотензиноген (Анг) – биологически инертный глобулин, синтезируемый в основном в печени (экспрессия мРНК Анг была также выявлена в почках, сердце, головном мозге, сосудах, надпочечниках, яичниках, плаценте и жировой ткани) [5]. Концентрация Анг в крови практически стабильна. Ренин, представляющий собой кислую протеазу, выделяется в кровь юктагломерулярным аппаратом почек в виде прогормона – проренина, на долю которого приходится до 70–90% всего иммунореактивного ренина в плазме крови. Недавно описаны рецепторы проренина, их роль уточняется. Ренин может также выделяться некоторыми другими тканями (мозгом, сердцем, сосудах). Ренин воздействует на Анг и отщепляет от него несколько концевых фрагментов, что приводит к образованию ангиотензина I (Анг I) или Анг–(1–10). Именно этот процесс является скоростью-лимитирующим во всем каскаде образования активных метаболитов РААС. Анг I обладает биологической активностью и может действовать как вазоконстриктор. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) представляет собой экзопептидазу, локализованную на мембранах различных клеток (эндотелиальных, эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев, нейроэпителиоцитов) и в некотором количестве в плазме крови. АПФ отщепляет от Анг I концевой дипептид, конвертируя Анг I в ангиотензин II (Анг II) или Анг–(1–8) – главный эффектор РААС. Кроме того, АПФ метаболизирует брадикинин и калликреин до неактивных метаболитов [6].

Под воздействием эндопептидаз, найденных в мозге и почках, из Анг II образуются Анг III и Анг IV. Последний, вероятно, действует в мозге совместно с Анг II и способствует повышению артериального давления (АД) [7].

Сравнительно недавно выделен новый фермент из класса эндопептидаз, получивший название АПФ2. В отличие от АПФ, он не конвертирует Анг I в Анг II и не подавляется ингибиторами АПФ (иАПФ). Под воздействием АПФ2 [8]

из Анг I образуется биологически неактивный Анг–(1–9), в то время как Анг–(1–7) образуется под действием ткань-специфических эндопептидаз и из Анг II при участии АПФ2. Анг–(1–7) может дальше метаболизироваться при участии АПФ до Анг–(1–5), биологическая активность которого пока не выяснена. Эффекты Анг–(1–7) включают вазодилатацию, усиление диуреза и натрийуреза, антитрофическое действие, что реализуется через стимуляцию либо специфических рецепторов, либо

MAS-p [9]. Стимуляция последних приводит к повышению продукции NO и простагличина. Сегодня Анг–(1–7) рассценивают как натуральный иАПФ. По-видимому, Анг–(1–7) представляет собой один из компонентов обратной связи в рамках РААС, оказывая противоположное Анг II действие. Таким образом поддерживается определенный баланс между прессорными/трофическими эффектами Анг II и депрессорными/атрофическими эффектами Анг–(1–7).

Основным эффектором РААС является Анг II, действие которого реализуется через специфические ангиотензиновые рецепторы (AT-p). К настоящему моменту выделены 4 подтипа AT-p. Наибольшее значение имеет AT 1-p, через стимуляцию которого реализуется большинство как физиологических, так и патофизиологических эффектов Анг II (табл. 1).

AT 1-p локализованы в кровеносных сосудах, сердце, почках, надпочечниках, печени, головном мозге и легких. AT 2-p широко представлены в мозге, почках и других тканях плода, их количество в постнатальном периоде резко уменьшается. Тем не менее AT 2-p, по-видимому, играют контррегуляторную роль в отношении AT 1-p. (табл. 1), что подтверждается в ходе их блокады специфическим антагонистом PD 123319. Функции AT 3-p не изучены, а стимуляция AT 4-p Анг II, Анг III и Анг IV модулирует синтез ингибитора активатора плазминогена (РАИ-1) [10]. Недавно выявлены также специфические рецепторы проренина, их роль уточняется. В эксперименте показана их роль в развитии диабетической нефропатии [11].

Выделение компонентов РААС из циркулирующей крови и различных тканей (сердца, почек, головного мозга, надпочечников, жировой ткани и др.) [12] позволило сформировать концепцию о наличии двух звеньев системы – циркулирующей РААС и тканевой РААС. Именно в рамках тканевой РААС (прежде всего почек и сердца) выделены альтернативные пути образования Анг II без участия АПФ под воздействием химаз, катепсина G и калликреинподобных ферментов.

Взгляды на место РААС в регуляции функций человеческого организма в норме и патологии неоднократно пересматривались. Сегодня очевидно, что РААС является не только важнейшей регуляторной системой, но также играет центральную роль в широком спектре патологиче-

Таблица 1. Основные эффекты Анг II, реализуемые через активацию AT₁-P и AT₂-P

AT ₁ -P	AT ₂ -P
• ↓ высвобождения NO • ↑ интрацеллюлярного Ca²⁺ • ↑ выработки супероксида • Вазоконстрикция • ↑ АД • Воспаление (↑ NFκB) • Клеточный рост и пролиферация • ↑ окисления липопротеидов низкой плотности • ↑ симпатической активности • Антинатрийурез • ↓ почечного кровотока • ↓ ренина • ↑ сократимости миокарда • ↑ аритмий • ↑ синтеза PAI-1 • ↑ высвобождения эндотелина • ↑ секреции альдостерона	• Развитие фетальных тканей • ↑ высвобождения NO • ↑ выработки брадикинина • Вазодилатация • ↓ АД • Воспаление (↓ NFκB) • Ингибирование клеточного роста (↓ MAP-киназ) • ↑ сократимости миокарда • ↓ частоты сердечных сокращений • Дифференцировка клеток сосудистой стенки • Модуляция апоптоза (MAP-киназ) • Конверсия простагландина E₂ в простагландин F_{2α}

ских процессов в различных тканях и органах человека. Выраженные изменения активности РААС (как активация, так и подавление) выявлены при более чем 30 нозологиях и синдромах [13].

В экспериментах *in vitro* на животных моделях *in vivo* и в исследованиях у человека доказана роль РААС (прежде всего активации ее тканевого звена) в развитии эссенциальной и вторичных АГ, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования артерий и атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемии миокарда, ремоделирования сердца после ИМ, ХСН, диабетической и недиабетической нефропатии, хронической почечной недостаточности (ХПН) (табл. 2).

Таким образом, **патофизиологическая роль РААС прослеживается на всех этапах сердечно-сосудистого и почечного континуума.**

Сегодня в арсенале врача имеются три группы лекарств, способных блокировать активность РААС – иАПФ, блокаторы AT₁ – рецепторов ангиотензина (БРА), прямой **ингибитор** ренина (алескирен).

Первыми лекарствами, блокирующими РААС, стали иАПФ, разработка которых началась еще в 60–х годах XX века, а первый непептидный иАПФ каптоприл был синтезирован в 1975 г. К настоящему моменту иАПФ являются важнейшим классом препаратов, применяющихся в кардиологии, и входят в группу так называемых лекарств, спасающих жизнь (*life-saving drugs*) в связи с доказанной способностью улучшать прогноз при целом ряде сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

Таблица 2. Роль РААС в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек

Факторы риска • Развитие и поддержание АГ • ↑ новых случаев СД • ↑ альбуминурии
Эндотелиальная дисфункция • ↓ биодоступности NO • ↑ синтеза эндотелина • ↓ вазомоторной функции • ↑ экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках • ↑ экспрессии рецепторов окисленных ЛПНП (LOX-1)
Сосудистое ремоделирование и атеросклероз • ↑ окисления ЛПНП • ↑ захвата окисленных ЛПНП • ↑ активности НАДН/НАДФН оксидазы • ↑ воспаления (↑ NFκB, ↑ адгезии макрофагов в эндотелиоцитах, ↑ экспрессии MCP-1) • ↑ экспрессии MCP-1) • ↑ выработки тромбосана в эндотелиоцитах • ↑ толщины комплекса интима'медиа
Агрегация тромбоцитов и тромбообразование • ↑ повышение агрегации тромбоцитов • ↑ Изменения формы тромбоцитов синтеза RM-1 • ↑ коагуляции через тканевые факторы и фактор VII
Ремоделирование сердца • ↑ массы миокарда левого желудочка • ↑ фиброза миокарда • ↑ синтеза коллагена • коронарная вазоконстрикция
Аритмогенез • ↑ дисперсии QT
Поражения почек • Вазоконстрикция (эфферентная артериола > эфферентная артериола) • ↑ реабсорбции натрия • ↑ экскреции калия • ↑ протеинурии • ↑ окислительного стресса • ↑ воспаления • ↑ диаметра пор гломерулярной мембраны
Трофические эффекты • Гипертрофия кардиомиоцитов • ↑ миграции, пролиферации и гипертрофии гладких миоцитов сосудистой стенки • Стимуляция протоонкогенов • ↑ продукции факторов роста • ↑ синтеза протеинов экстрацеллюлярного матрикса • ↑ металлопротеиназ

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ, что, с одной стороны, приводит к уменьшению образования Анг II – основного эффектора РААС, а с другой стороны, уменьшает деградацию брадикинина, калликреина, субстанции Р. Это обуславливает **фармакологические эффекты иАПФ**, снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек.

Механизм действия и основные фармакологические эффекты едины для всего класса иАПФ. Однако выбор конкретного лекарства из группы иАПФ для лечения конкретного пациента может иметь важное значение. иАПФ представляют собой гетерогенную группу препаратов, отличающихся между собой как по химической структуре, особенностям фармакокинетики и фармакодинамики, так и по наличию доказательной базы для применения по различным показаниям. Важно понимать, что хотя способность иАПФ снижать АД и замедлять прогрессирование ХСН расцениваются как класс-эффекты [14], многие органо-протективные эффекты отдельных иАПФ не могут быть с позиций доказательной медицины перенесены на весь класс препаратов.

Ингибиторы АПФ различаются по химической структуре (наличию сульфгидрильной группы и др.), особенностям метаболизма (наличие эффекта первого прохождения через печень), особенностям выведения из организма (только почками или почками совместно с печенью), тканевой специфичности (способности блокировать тканевые РААС) и продолжительности действия (табл. 3).

Одним из наиболее изученных по широкому спектру показаний иАПФ является **рамиприл (Тритаце®)**. Препарат характеризуется высокой липофильностью (превосходит эналаприл практически в 20 раз), тканевой специфичностью (превосходит эналаприл в 3–10 раз в зависимости от ткани), длительным путем полувыведения, что позволяет применять его один раз в сутки. Особенно важно отметить, что доказательная база по применению рамиприла при ССЗ, основанная на результатах РКИ с жестким конечными точками, на сегодняшний день наибольшая среди всех иАПФ.

Антигипертензивная эффективность и безопасность рамиприла оценивались в крупном открытом исследовании **CARE**, проводившемся в условиях реальной клинической практики. В испытание были включены 11100 больных АГ I–II ст., эффективность лечения оценивали у 8261 пациента. Рамиприл назначали в виде монотерапии в дозе от 2,5 до 10 мг/сут. Через 8 недель лечения было отмечено достоверное снижение как САД, так и ДАД в среднем на 13%, причем данный эффект отмечался и в группе больных с изолированной систолической АГ (ИСАГ). Частота ответа на лечение (достижение целевого АД ниже 140 и 90 мм рт.ст. или снижение ДАД >10 мм рт.ст. или снижение САД >20 мм рт.ст., при ИСАГ) составила в группе систоло-диастолической АГ более 85%, а в группе ИСАГ более 70%. Число побочных явлений в ходе терапии, оцененное у 11100 больных, было невысоким, частота кашля не превысила 3% [15].

Многочисленные исследования показали, что иАПФ способны вызывать регресс ГЛЖ и этот эффект обусловлен не только снижением АД, но и собственно блокадой РААС.

Метаанализы РКИ, в которых изучались возможности различных классов антигипертензивных препаратов вызывать регресс ГЛЖ, также выявили преимущества иАПФ над другими препаратами [16,17].

Способность рамиприла уменьшать выраженность ГЛЖ изучали в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ **HYCAR**. В ходе исследования 115 больным АГ назначали либо рамиприл в дозах 1,25 мг/сут. и 5 мг/сут., либо плацебо. Через 6 месяцев масса миокарда ЛЖ достоверно увеличилась в группе плацебо и достоверно уменьшилась в группах рамиприла. Большее снижение было в группе с дозой рамиприла 5 мг/сут. [18]. В открытом многоцентровом РКИ со слепой конечной точкой **RACE** у 193 больных АГ I–II ст. сравнивали влияние рамиприла и ателенола на уровни АД и массу миокарда ЛЖ, оцененную эхокардиографически. Рамиприл назначали в дозе 2,5 мг/сут., ателенол в дозе 50 мг/сут. с последующей возможностью удвоения дозы через 2 недели. Длительность испытания составила 6 мес. В результате было отмечено, что и рамиприл, и ателенол достоверно снизили как САД, так и ДАД, причем в равной

Таблица 3. Основные свойства ингибиторов АПФ

Препараты	Выведение почками, %	T _{1/2} , ч	Суточные дозы (иг)	Кратность приема в сут.
Содержащие сульфгидрильную группу				
Каптоприл	95	2	25-300	3
Беназеприл	85	11	2.5-40	2
Содержащие карбоксильную группу				
Эналаприл	88	11	5-40	2
Периндоприл	75	10-24	2-16	1
Квинаприл	75	2-4	10-40	2
Рамиприл	85	8-14	2.5-10	1
Лизиноприл	70	12	5-80	1
Трандолаприл	15	16-24	1-4	1
Содержащие фосфинильную группу				
Фозиноприл	50	12	10-40	1-2

степени. Однако достоверное уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ отмечалось только в группе рамиприла [19].

Важной вехой в изучении возможностей иАПФ в профилактике осложнений у пациентов высокого риска стало крупное РКИ **HOPE** (Heart Outcome Prevention Evaluation) [20]. Целью исследования была оценка возможности уменьшения заболеваемости и смертности от ССЗ у больных высокого риска под воздействием двух стратегий лечения: иАПФ рамиприлом и витамином Е. В это двойное слепое плацебо–контролируемое исследование с факториальным дизайном был включен 9541 пациент с высоким риском сердечно–сосудистых осложнений вследствие возраста (>55 лет), наличия сердечно–сосудистых заболеваний либо сахарного диабета в сочетании с заболеванием сосудов или факторами риска (АГ, курение, дислипидемия). Особенности популяции больных, включенных в исследование, были отсутствие дисфункции ЛЖ и ХСН, невысокое среднее исходное АД (139 и 79 мм рт.ст.), хотя почти половина включенных в исследование имели АГ, использование других лекарственных препаратов, которые могли повлиять на исходы лечения. Так, 76% пациентов получали антитромбоцитарные средства (в основном ацетилсалициловую к–ту (АСК)), 45% – антагонисты кальция, 40% – α –адреноблокаторы, 30% – гиполипидемические препараты, 15% – диуретики. В ходе исследования частота использования гиполипидемических средств, α –блокаторов и диуретиков увеличивалась, а антагонистов кальция – снизилась на 5%. Исходно низкие значения АД в исследуемой популяции объясняются именно широким использованием антигипертензивных препаратов. Рамиприл назначался, начиная с дозы 2,5 мг/сут., с последующей титрацией до 10 мг/сут. Максимальную дозу к концу первого года исследования получали 82% пациентов, а к концу исследования (4,5 года) – 65% пациентов. Первичной конечной точкой исследования была комбинация сердечно–сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта.

Исследование HOPE было остановлено досрочно (на полгода раньше) в связи с явными преимуществами рамиприла перед витамином Е. Эффективность последнего не отличалась от плацебо. Частота достижения первичной конечной точки в группе рамиприла составила 14% по сравнению с 17,8% в группе плацебо, что соответствует снижению относительного риска на 22% ($p<0,001$). Относительный риск развития отдельных компонентов первичной конечной точки также снизился: инсульта на 32%, ИМ на 20%, сердечно–сосудистой смерти на 26%. Применение рамиприла обеспечило также достоверное снижение риска развития ХСН (на 23%) и проведения процедур реваскуляризации (на 15%). Важнейшим результатом исследования HOPE стало снижение под влиянием рамиприла общей смертности на 16% ($p=0,005$), причем кривые Каплана–Майера разошлись уже к первому году и продолжали расходиться до конца исследования.

Результаты исследования не зависели от применения других препаратов и были значимы для различных подгрупп (с СД, АГ, предшествующими поражениями сосудов, мужчин и женщин).

На фоне применения рамиприла частота развития новых случаев СД была на 33% ниже, чем на фоне приема плацебо.

Важным выводом из исследования HOPE стал тот факт, что снижение частоты наступления конечных точек было гораздо более выраженным, чем ожидаемое от снижения АД. То есть протективные эффекты рамиприла явно простирались дальше его антигипертензивного действия. Это позволило предполагать, что рамиприл активно воздействовал на процессы ремоделирования сосудов и атерогенеза.

Способность иАПФ тормозить развитие атеросклероза была продемонстрирована на животных [21, 22]. Однако исследования у человека дали противоречивые результаты. Среди всех иАПФ, тестирувавшихся на возможность торможения атерогенеза *in vivo*, наибольшая доказательная база накоплена для рамиприла и периндоприла. В рамках испытания **HOPE** проводилось подисследование **SECURE**, в котором у 753 пациентов оценивалась способность рамиприла замедлять прогрессирование атеросклероза. На фоне применения высокой дозы рамиприла (10 мг/сут.) отмечено замедление на 37% по сравнению с плацебо прогрессирования атеросклероза в сонной артерии, оценивавшееся по увеличению толщины комплекса интима/медиа (КИМ). В группе низкой дозы рамиприла (2,5 мг/сут.) толщина КИМ тоже оказалась меньше, чем в группе плацебо, однако различия не были достоверными. Таким образом, антиатерогенный эффект рамиприла можно считать доказанным, но его следует рассматривать как дозозависимый [23].

Антиатерогенное действие рамиприла, выявленное в исследовании SECURE, по–видимому, объясняет во многом эффективность препарата во вторичной профилактике ССЗ, убедительно продемонстрированную в исследовании HOPE.

Продолжением исследования HOPE стал проект **HOPE–TOO** [24], призванный оценить, сохраняется ли во времени способность рамиприла уменьшать число неблагоприятных сердечно–сосудистых событий и новых случаев СД у больных высокого риска. В исследование включили 4528 пациентов из исследования HOPE, которые либо продолжали принимать рамиприл 10 мг/сут. в открытом режиме, либо переводились на рамиприл после приема плацебо. К концу периода наблюдения (2,6 года) было отмечено дальнейшее достоверное снижение относительного риска первичной конечной точки на 17%, ИМ на 19%, проведения процедур реваскуляризации на 16%, а новых случаев СД на 34%. Снижение относительного риска неблагоприятных событий отмечалось в различных подгруппах пациентов, включая подгруппы низкого, среднего и высокого риска. Таким образом, было доказано, что **протективные эффекты рамиприла не только сохраняются во времени, но их выраженность существенно выше**, чем это было показано в исследовании HOPE.

Применение рамиприла при ИМ, осложненном развитием сердечной недостаточности, изучалось в крупном двойном слепом плацебо–контролируемом РКИ **AIRE**. В испытание включили 2006 пациентов с подтвержденным ИМ и симптомами сердечной недостаточности. Рамиприл назначался в дозе 5 мг/сут. начиная с 3–10 дня болезни, с последующей титрацией до 10 мг/сут. в течение 2 дней. Первичной конечной точкой была общая смертность, вторичными – неблагоприятные сердечно–сосудистые события (смерть, повторный

инфаркт, инсульт, прогрессирование сердечной недостаточности). Длительность исследования составила в среднем 15 мес. (минимум 6 мес.). 59% пациентов в группе рамиприла были подвергнуты тромболизису, 77% принимали АСК, 25% – α -адреноблокаторы, 56% – нитраты. Применение рамиприла обеспечило достоверное снижение общей смертности на 27%, ставшее очевидным уже через 30 дней лечения. Относительный риск наступления вторичных конечных точек достоверно снизился на 19%. При этом кривые выживаемости продолжали расходиться на всем протяжении исследования (до 30 мес.). Эффект рамиприла сохранялся в различных подгруппах пациентов (мужчины и женщины, с АГ и без нее, и др.). Частота отмены препарата достоверно не отличалась от частоты отмены плацебо [25].

Продолжением *AIRE* явилось исследование *AIREX*, целью которого стала оценка эффективности долговременной (5 лет) терапии рамиприлом больных ИМ с симптомами сердечной недостаточности. В испытание включили 603 пациента из исследования *AIRE*, которые продолжали получать либо рамиприл, либо плацебо. Длительность лечения составила в среднем 59 мес. (минимум 42 мес.). В результате к 59-му месяцу абсолютная величина выживаемости была на 11,4% выше в группе рамиприла, что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 36%. Среднее увеличение продолжительности жизни в группе рамиприла составило 1,45 г. В результате не только была вновь подтверждена высокая эффективность препарата в этой группе пациентов и ее сохранения во времени. Был также сделан вывод о том, что «лечение рамиприлом в дозе 5 мг дважды в сутки после острого ИМ, будучи однажды начатым, должно продолжаться неопределенно долго» [26].

Благоприятное влияние рамиприла на выживаемость пожилых больных, перенесших ИМ, показано в канадском ретроспективном исследовании, в которое включили 7512 пациентов старше 65 лет, получавших после выписки из стационара различные ингибиторы АПФ [27]. В результате по влиянию на выживаемость в течение первого года рамиприл достоверно превзошел эналаприл, фозиноприл, каптоприл, квинаприл и лизиноприл.

Интересные сравнительные данные получены при анализе исходов у пациентов, включавшихся в регистр *MITRA PLUS*. Среди 14608 больных ИМ с подъемом сегмента ST 4,7% получали рамиприл, 39,0% – другие иАПФ, 56,3% – не получали иАПФ. По сравнению с отсутствием терапии иАПФ и, что особенно важно, по сравнению с другими иАПФ лечение рамиприлом обеспечило достоверно более низкие показатели госпитальной летальности и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых и церебральных событий. Однако по частоте развития сердечной недостаточности различий между иАПФ не было [28].

Интересные данные получены в результате двойного слепого плацебо-контролируемого исследования *DIAB-HYCAR*, в котором оценивалось влияние низких доз рамиприла (1,25 мг/сут.) на частоту сердечно-сосудистых и почечных осложнений у 4912 пациентов с СД 2 типа и нефропатией, проявлявшейся микроальбуминурией или протеинурией. Применение препарата в столь низкой дозе способствовало некоторому снижению АД и уменьшению экскреции белка с мочой, однако не привело к значимому

снижению ни сердечно-сосудистых, ни почечных конечных точек [29]. Этот результат еще раз подчеркивает, что благоприятные эффекты рамиприла реализуются при применении соответствующих доз – 10 мг/сут.

Недавно завершилось крупнейшее сравнительное РКИ *ONTARGET*, в котором сравнивались возможности профилактики осложнений у больных ССЗ или СД без сердечной недостаточности с помощью трех режимов терапии: иАПФ, БРА и комбинации иАПФ+БРА. В исследование включили 25620 больных с ИБС, заболеваниями периферических сосудов, цереброваскулярными заболеваниями или СД. Исходно у 89% пациентов имелись ССЗ, у 69% – АГ и у 38% – СД. При включении в исследование 80,9% больных принимали антиагреганты, 61,6% – статины, 56,9% – α -адреноблокаторы, 28,0% – диуретики. Пациентов рандомизировали в три группы: принимающих рамиприл в дозе 10 мг/сут. (n=8502), принимающих телмисартан в дозе 80 мг/сут. (n=8542) и принимающих комбинацию рамиприла с телмисартаном (n=8502). Продолжительность наблюдения составляла 56 мес.

В результате первичной комбинированной конечной точки, включавшей смертность от осложнений ССЗ, ИМ, инсульт или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, достигли 16,5% пациентов в группе рамиприла, 16,7% в группе телмисартана и 16,3% в группе комбинированного лечения. То есть не было отмечено различий между монотерапией рамиприлом, монотерапией телмисартаном и комбинированной терапией обоими препаратами. Частота развития отдельных неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель, и общая смертность также достоверно не различались. В то же время ухудшение функции почек чаще отмечалась в группе комбинированной терапии: относительный риск развития ХПН составил 1,33 (p<0,001) [30].

Таким образом, это крупнейшее сравнительное исследование не выявило преимуществ применения БРА над традиционной терапией иАПФ у больных ССЗ и СД, за исключением несколько меньшей частоты ангионевротического отека. Фактически телмисартан в дозе 80 мг/сут. обеспечивал 94% эффективности рамиприла в дозе 10 мг/сут., установленной в исследовании HOPE. Эти данные согласуются с результатами РКИ *VALIANT*, в котором эффект валсартана также не превзошел эффект каптоприла [31].

Все это позволило J.McMurray в редакционной статье *New England Journal of Medicine* высказать мнение, что поскольку БРА не превосходят традиционные иАПФ по эффективности, но существенно дороже, то область их применения в основном сводится к случаям непереносимости иАПФ из-за кашля [32].

Результаты исследования *ONTARGET* имеют большое научное значение не только в практическом плане. Они еще раз заставляют обратить внимание на предполагаемую роль брадикинина в обеспечении клинической эффективности препаратов, блокирующих РААС. И хотя иАПФ полностью не блокируют образование Анг II, в отличие от БРА они уменьшают деградацию брадикинина до неактивных метаболитов.

Таким образом, имеющиеся результаты РКИ с участием рамиприла показывают, что препарат обеспечивает поло-

жительное влияние на конечные точки, в том числе общую смертность, при различных ССЗ. По сути дела, это дает возможность обеспечивать органопротекцию на различных этапах сердечно-сосудистого (включая гипертонический каскад) континуума, начиная от воздействия факторов риска (прежде всего АГ и СД) и заканчивая терминальными органными поражениями (ХСН). При этом необходимо подчеркнуть важность правильного выбора дозировки препарата и необходимость длительного, зачастую пожизненного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, et al. 2003. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet*, 362:271–80.
2. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991 Apr;121(4 Pt 1):1244–63.
3. Victor J, Dzau, Elliott M, Antman, Henry R, Black et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006 Dec 19;114(25):2850–70.
4. В.И.Подзолков, В.А.Булатов. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии. *PMЖ* 2008, 16(11): 1517–1523.
5. Morgan L, Broughton PF, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol*. 1996;28:1211–22.
6. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003;24:261–71.
7. Reudelhuber TL. The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:155–59.
8. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000 Sep 1;87(5):E1–9.
9. Tallant EA, Ferrario CM, Gallagher PE. Angiotensin-(1–7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the mas receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289: H1560–H1566.
10. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3:389–94.
11. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the “handle” region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest*. 2004;114:1128–35.
12. Phillips MI. Tissue renin-angiotensin systems. In: Izzo JL, Black HR, ed. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. 2nd ed. Baltimore, MD: Lippincott William & Wilkins; 1999:23–24.
13. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86:747–803.
14. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Aug;25(16):1454–70.
15. Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther*. 1996 Jul-Aug;18(4):658–70.
16. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992 Feb;5(2):95–110.
17. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996 May 15;275(19):1507–13.
18. Lieve M, Gueret P, Gayet C, et al. Remission of left ventricular hypertrophy with ramipril independently of blood pressure changes: the HYCAR study (cardiac hypertrophy and ramipril) *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995 Feb;88 Spec No 2:35–42.
19. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palu C, Muiesan ML, Zanchetti A. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens*. 1995 Nov;13(11):1325–34.
20. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342: 145–153.
21. Pitt B. Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1995;16:49–54.
22. Schoelkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:354–9.
23. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001 Feb 20;103(7):919–25.
24. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S; HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9):1339–46.
25. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993 Oct 2;342(8875):821–8.
26. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1493–7.
27. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med*. 2004 Jul 20;141(2):102–12.
28. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, et al. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme

inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2002 Nov 15;90(10):1045–9.

29. Michel Marre, Michel Lievre, Gilles Chatellier, et al. on behalf of the DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIAB-HYCAR study). BMJ 2004;328;495.

30. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at a high risk for vascular events. N Eng J Med 2008;358:1547–1559

31. Pfeffer M, McMurray J, Velazquez E, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricle dysfunction. N Eng J Med 2003;349:1893–1906

32. McMurray J. ACE-inhibitors in cardiovascular disease – unbeatable? N Eng J Med 2008;358:1615–1616

Данная статья впервые опубликована в РМЖ, 2008. №17. – С. 1102.