ADDITION study. Diabetologia 2008; 51(7): 1127–34.
22. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2007; 30: 162–72.
23. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. Hypertension management in adults with diabetes. Diabetes Care 2004; 27 (Suppl 1): 65–7.
24. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. Diabetes Care 2007; 30(6): 1374–83.
25. Egede LE. Lifestyle modification to improve blood pressure control in individuals with diabetes: is physician advice effective? Diabetes Care 2003; 26(3): 602–7.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19): 2560–72.
27. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl. 1): 13–61.
28. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med. 2005; 165(12): 1401–9.
29. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 80–2.
30. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25(6): 1105–87.
31. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ et al. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 – therapy. Can J Cardiol 2008; 24(6): 465–75.
32. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. Nephrol Dial Transplant. 1993; 8(7): 582–4.
33. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2005; 366(9502): 2026–33.
34. Baguet JP, Robitail S, Boyer L et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5(2): 131–40.
35. Flack JR, Molyneaux L, Willey K, Yue DK. Regression of microalbuminuria: results of a controlled study, indapamide versus captopril. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl 6): 75–7.
36. Tan SA, Berk LS, Tan LG. Indapamide regresses, but transdermal clonidine does not regress, left ventricular hypertrophy in hypertensive diabetic patients. Am J Cardiol 1996; 77(6): 20–2.
37. Kuo SW, Pei-Dee, Hung YJ et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens 2003; 16(8): 623–8.
38. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. J Hypertens 2004; 22(8): 1613–22.
39. Puig JG, Marre M, Kokot F et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens. 2007; 20(1): 90–7.
40. Lievre M, Gueyffier F, Ekbom T et al. INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and b-blockers in diabetic hypertensive patients: results from a meta-analysis. Diabetes Care 2000; 23 (suppl 2): 65–71.
41. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. Hypertension 2003; 41(5): 1063–71.
42. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. Kidney Int 2008; 73(11): 1303–9.
43. Fogari R, Corradi L, Zoppi A et al. Addition of manidipine improves the antiproteinuric effect of candesartan in hypertensive patients with type II diabetes and microalbuminuria. Am J Hypertens 2007; 20(10): 1092–6.
44. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002; 106(6): 672–8.
45. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP et al. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. Blood Press 2004; 13(1): 7–13.
46. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033–41.
47. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl) 1995; 108(9): 710–7.
48. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370(9590): 829–40.

Индекс лекарственного препарата
Индапамид: РАВЕЛ СР (КРКА)
Эналаприл: ЭНАП (КРКА)

Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопротекцию

Ю.А.Карпов
ФГУ РКНПК Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) более 20 лет широко применяются для лечения артериальной гипертонии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). У больных с ХСН или сердечной дисфункцией после инфаркта миокарда (ИМ) ИАПФ уменьшают риск развития ишемических событий и улучшают прогноз [1, 2]. Показано, что при ингибировании АПФ предупреждается развитие сердечно-сосудистых событий у больных с высоким риском [3]. Недавно в исследовании EUROPA было продемонстрировано, что лечение ИАПФ периндоприлом ассоциируется с профилактикой сердечно-сосудистых событий в различной популяции больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) независимо от состояния сердечной функции или профиля сердечно-сосудистого риска [4]. По данным этого исследования, периндоприл в дозе 8 мг значительно снизил частоту возникновения смерти от сердечно-сосудистых причин и нефатального ИМ.

Периндоприл (Престариум А) является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Благоприятное влияние на прогноз (сердечно-сосудистые эффекты ингибирования АПФ с помощью периндоприла) было установлено в таких крупнейших международных клинических исследованиях, как PROGRESS, EUROPA, ADVANCE [4–6].

В исследовании PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study) изучали влияние периндоприла на риск повторного инсульта у больных с анамнезом цереброваскулярного заболевания [2]. Общее число рандомизированных больных составило 6110 человек, из них 3049 больных вошли в группу периндоприла 4 мг (при необходимости в комбинации с индапамидом) и 3053 больных – в группу плацебо. Всего по данным 4-летнего наблюдения было зафиксировано 727 инсультов, из них 307 в группе периндоприла и 420 в группе плацебо. В этом исследовании было показано, что периндоприл (в комбинации с индапамидом) значительно (на 28%) снижает риск

Рис. 1. Снижение риска развития первичной конечной точки* у больных с различным сердечно-сосудистым риском.

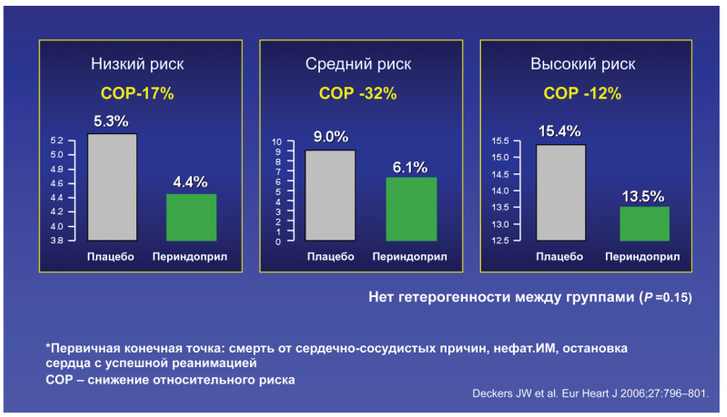
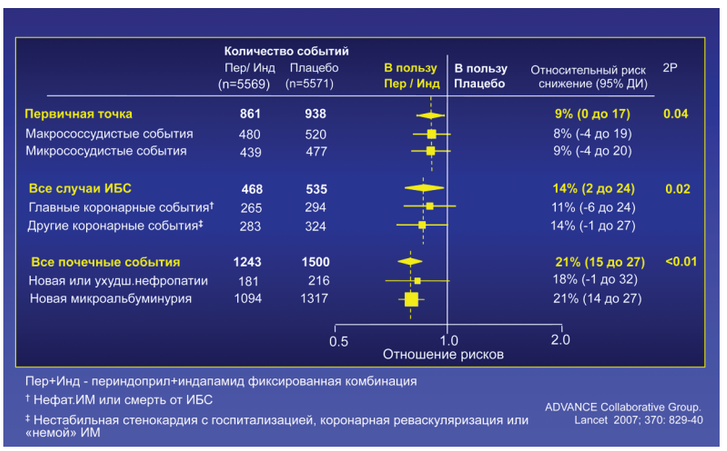


Рис. 2. Снижение риска сердечных и почечных осложнений у больных СД типа 2.



развития повторного инсульта у больных с цереброваскулярными заболеваниями как на фоне АГ, так и без нее. В этом исследовании терапия, основанная на периндоприле, не только снижала риск повторного инсульта, но и достоверно уменьшала риск развития как всех сердечно-сосудистых осложнений (на 26%), так и риск развития нефатального ИМ (на 38%). По данным этого исследования, препарат был рекомендован для вторичной профилактики инсульта.

В ходе исследования EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) отобранные по строгим критериям 12 218 больных со стабильной ИБС без признаков ХСН рандомизированы и в условиях двойного слепого метода одна группа получала периндоприл 8 мг в день, другая – плацебо в течение 4 лет [4]. Все больные продолжали принимать предписанные лечащими врачами препараты для лечения ИБС.

Периндоприл значительно снизил риск развития первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и остановка сердца с успешной реанимацией) – на 20% (p=0,0003). Прогноз улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета (СД), перенесенного ранее ИМ. Препарат оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ – риск достоверно уменьшился на 24%. Значительно (на 39%) снизилась необходимость в госпитализации больных, принимающих периндоприл, в связи с развитием сердечной недостаточности, требующей госпитализации (p=0,002), по сравнению с группой плацебо. Проведенный после завершения исследования анализ эффективности периндоприла в зависимости от исходной степени риска развития осложнений (высокий, средний, низкий) показал, что препарат улучшал ситуацию во всех случаях, а не только у больных с наибольшим риском (рис. 1) [7]. Периндоприл наряду с антиагрегантами и статинами рекомендован всем больным с диагнозом ИБС для профилактики осложнений и улучшения прогноза.

Недавно закончилось крупномасштабное рандомизированное исследование ADVANCE (Action in Diabetes and VAscular disease – preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), в котором изучал влияние интенсивной гипотензивной и интенсивной сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений у больных СД типа 2 [6]. В группе интенсивной гипотензивной терапии применяли комбинированный препарат периндоприл + индапамид.

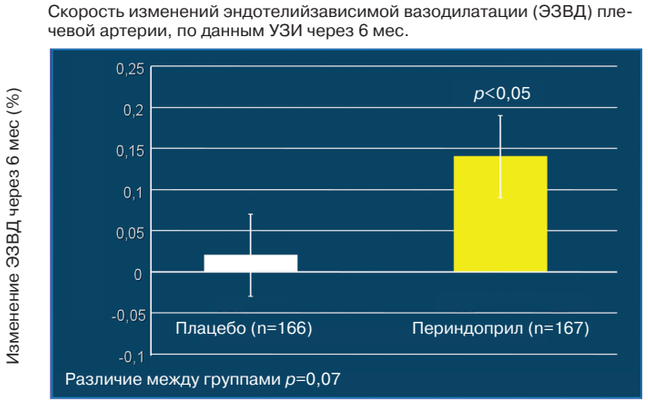
В исследование были включены 11 140 больных СД типа 2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, причем как с АГ, так и без нее. В результате дополнительного снижения уровня артериального давления (АД) на фоне применения комбинации периндоприла и индапамида относительный риск развития главных макрососудистых и микрососудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% (p=0,04). Лечение Нолипрелом больных СД типа 2 привело к достоверному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% (p=0,03); риска смерти от всех причин на 14% (p=0,03); коронарных осложнений на 14% (p=0,02) и почечных осложнений на 21% (p<0,0001). Эффект терапии не зависел от исходного уровня АД и используемой терапии (участники исследования получали всю современную профилактическую терапию).

Таким образом, дополнительное снижение АД с помощью комбинированного препарата периндоприл + индапамид у больных СД типа 2 значительно уменьшает риск развития основных сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов (рис. 2).

Периндоприл: сосудопротективные (антиатеросклеротические) эффекты помимо снижения АД

АД-снижающие препараты, включая ИАПФ, предупреждают развитие инсульта, ИБС и других сердечно-сосудистых событий. По данным нескольких метаанализов, выполненных в основном с включением исследований у больных АГ, предполагается, что снижение риска событий при применении различной АД-снижающей терапии связано со степенью снижения АД [8–10]. В исследовании EUROPA периндоприл в среднем снизил АД на 5/2 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо, и такой АД-снижающий эффект мог бы оказать благоприятное влияние

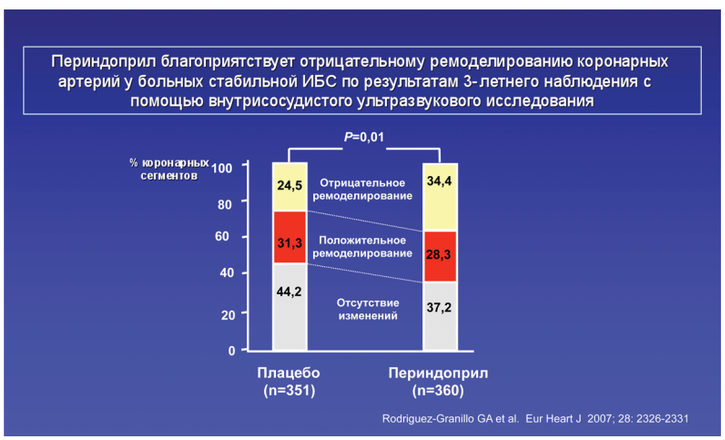
Рис. 3. Исследование PERFECT: влияние периндоприла на функцию эндотелия.



Bots ML et al. Cardiovasc Drugs Ther 2007; 21: 269–79.

Рис. 4. Ингибирование АПФ модифицирует баланс между брадикинином и ангиотензином II.

Рис. 5. Дополнительное исследование PERSPECTIVE: стабилизация коронарной атеромы.



на отдаленные исходы. Однако снижение АД может быть и не единственным ответом на вопрос о механизмах благоприятного действия препаратов, подобных периндоприлу, у больных со стабильной ИБС. Ингибирование АПФ потенциально может оказать сосудопротективное и в конечном итоге – антиатеросклеротическое действие, напрямую не связанное со снижением АД.

Сосудопротективные эффекты заключаются в основном в комплексном благоприятном воздействии на состояние различных функций сосудистого эндотелия, нарушение которого часто встречается у больных с поражением сердечно-сосудистой системы и сосудистой стенки [11, 12]. ИАПФ периндоприл обладает выраженным эндотелий-протективным действием по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [13], а также в большей степени, чем остальные представители класса ИАПФ, уменьшает апоптоз эндотелиальных клеток [14].

Сосудопротективный профиль периндоприла (Престариум А) может быть связан с высокой тканевой специфичностью препарата, обусловленной выраженной липофильностью. В исследовании J.Zhyo и соавт. больным с ИБС за 5 нед до операции реваскуляризации миокарда назначали периндоприл в суточной дозе 4 мг [15]. В ходе операции у этих больных (n=7) и больных контрольной группы (n=7), которые не получали ИАПФ, забирался небольшой фрагмент стенки внутренней грудной артерии для последующего изучения. По данным ауторадиографического определения активности АПФ в сосудистой стенке, применение периндоприла у больных значительно ингибирует активность этого фермента по сравнению с контрольной группой.

В ходе крупных клинических исследований (EUROPA) у части больных изучались механизмы благоприятного влияния периндоприла на клиническое течение. Одним из возможных механизмов благоприятного действия периндоприла может быть влияние на состояние сосудистого эндотелия, нарушение функционального состояния которого имеется у больных с ИБС. The PERindopril – Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial (PERFECT) – это дополнительный проект исследования EUROPA для оценки влияния периндоприла на состояние эндотелия плечевой артерии у 288 больных стабильной ИБС без клинических признаков сердечной недостаточности [16]. В ходе 3-летнего контролируемого плацебо двойного слепого исследования в группе больных, получавших 8 мг периндоприла, отмечена заметная тенденция в улучшении функционального состояния эндотелия плечевой артерии по данным ультразвукового метода (рис. 3).

Целью другого фрагмента PERTINENT (PERindopril – Trombosis, InflammatioN, Endothelial dysfunction and Neurohormal activation Trial) была оценка влияния периндоприла на некоторые маркеры воспаления и тромбоза, ассоциированных с атеросклерозом [С-реактивный белок – СРБ, фибриноген, Д-димер, фактор Виллебранда, NO син-

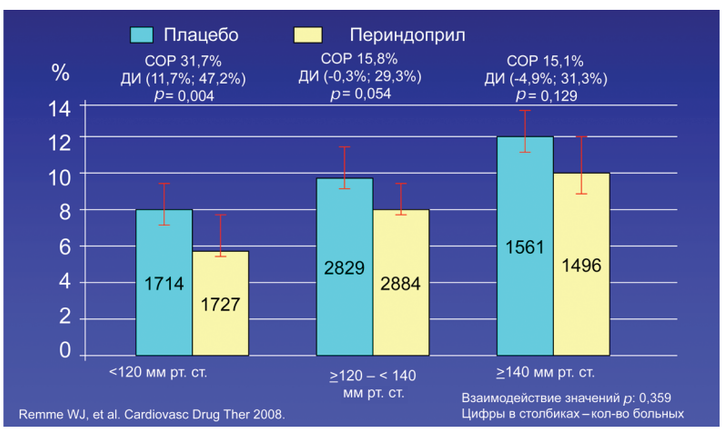
Комбинированный анализ 3 исследований периндоприла

Общая смертность	**ОР**	**95% ДИ**	**Периндоприл**	**Плацебо**
EUROPA	(n=12218) 0,89	(0,77–1,02)	6,1	6,9
PROGRESS	(n=6105) 0.96	(0,81–1,13)	10,0	10,4
ADVANCE	(n=11140) 0,86	(0,75–0,98)	8,5	7,3
Всего…	(n=29493) 0,89	(0,82–0,97)	7,4	8,2
Сердечно-сосудистая смертность, ИМ	**ОР**	**95% ДИ**	**Периндоприл**	**Плацебо**
EUROPA	(n=12218) 0,89	(0,70–0,90)	7,9	9,8
PROGRESS	(n=6105) 0,74	(0,58–0,94)	3,8	5,0
ADVANCE	(n=11 140) 0,90	(0,76–1,06)	4,8	5,3
Всего…	(n=29493) 0,82	(0,74–0,90)	2,1	2,7

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда.

Brogts JJ et al. Circulation 2008; 118: S1138.

Рис. 6. Снижение относительного риска (СОР) и частота первичной конечной точки у больных с различным исходным уровнем САД.



таза (eNOS)], и были определены уровни ангиотензина II (AII), брадикинина и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Было показано, что длительное применение периндоприла у больных со стабильной ИБС привело к восстановлению нарушенного баланса AII/брадикинин (снижение AII и увеличение брадикинина) и снижению уровня ФНО-α, что рассматривается как признак уменьшения воспаления в сосудистой стенке [17]. Решающее значение, по-видимому, имеет увеличение брадикинина, что было описано в разных экспериментальных и клинических исследованиях при изучении периндоприла [18]. Брадикинин, увеличивая экспрессию eNOS, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, оказывает антиоксидантные эффекты, увеличивает фибринолиз и уменьшает сердечно-сосудистое ремоделирование, так как противодействует эффектам AII. На основании полученных данных представлен механизм влияния периндоприла на баланс брадикинин–AII (рис. 4).

В рамках исследования EUROPA было проведено дополнительное исследование PERSPECTIVE (PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and intravascular ultrasound Evaluation) для изучения влияния периндоприла 8 мг на ремоделирование коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС (рис. 5) [19].

У 118 больных исходно и через 3 года было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) коронарных артерий. Изменение средней площади просвета коронарных артерий в сегменте с наибольшим поражением составляло 0,18±2,4 мм^2 в группе периндоприла и 0,19±2,4 мм^2 в группе плацебо. Отрицательное ремоделирование было выявлено в 34,4% сегментов коронарных артерий в группе периндоприла и в 24,5% сегментов в группе плацебо (p=0,004), а положительное в 28,3 и 31,3% сегментов соответственно (p=0,001).

Тип ремоделирования коронарной артерии может быть определен с помощью индекса ремоделирования (ИР), который представляет собой соотношение площади поперечного сечения наружной эластической мембраны (в зоне минимальной площади просвета) и площади поперечного сечения наружной эластической мембраны в референтной зоне (либо до развития атеросклеротического поражения). Ремоделирование считается положительным при ИР≥1,05 и отрицательным при ИР≤0,95. Ранее было показано, что отрицательное ремоделирование коронарных артерий означает стабилизацию атеромы, в то время как положительное, напротив, ассоциируется с нестабильной (уязвимой) атеросклеротической бляшкой, склонной к разрыву с последующим тромбозом [20]. С учетом полученных в исследовании PERSPECTIVE данных можно говорить о том, что снижение риска развития ИМ у больных со стабильной ИБС на фоне периндоприла связано с повышением стабильности атеросклеротических бляшек и уменьшением риска коронарного тромбоза.

На основании полученных результатов проектов PERFECT, PERTINENT и PERSPECTIVE исследования EUROPA [16, 17, 19] можно заключить, что благоприятные влияния периндоприла на течение ИБС (уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) может быть связано с улучшением эндотелиальной функции – васкулопротективными и в конечном итоге антиатеросклеротическими его эффектами.

Исследование EUROPA: новые данные по влиянию периндоприла на АД и прогноз у больных с ИБС. Представлены результаты анализа АД-снижающего действия периндоприла и его благоприятного влияния на прогноз у больных со стабильной ИБС в исследовании EUROPA [21]. Критерием исключения из исследования было систолическое АД (САД)>180 или <100 мм рт. ст. У 27% больных был диагноз АГ. Ассоциацию исходного САД и диастолического АД (ДАД) со снижением риска событий на фоне периндоприла оценивали с использованием критериев определения гипертонии, предгипертонии и нормального АД, определенных американскими экспертами в JNC-7 (САД<120; 120–139 и >140 мм рт. ст. и ДАД<80; 80–89 и >90 мм рт. ст. соответственно).

При анализе не было обнаружено связи между исходным уровнем САД и эффектом лечения. Следует подчеркнуть, что наибольшее снижение относительного риска осложнений (первичная конечная точка – смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и остановка сердца с успешной реанимацией) было у больных с наиболее

низким исходным уровнем АД (<120 мм рт. ст.), у которых периндоприл практически не снижал АД (рис. 6). Было показано, что снижение относительного риска в течение «слепого» периода лечения было сравнимым, не зависело от снижения АД, а также от степени его снижения на фоне периндоприла. Авторы пришли к заключению, что выгоды от назначения периндоприла в исследовании EUROPA не могут быть полностью объяснены исходным уровнем АД или степенью его снижения периндоприлом. Могут иметь значение другие механизмы, включая прямые антиатеросклеротические эффекты, обусловленные ингибированием АПФ [21].

Комбинированный анализ исследований с периндоприлом (PROGRESS, EUROPA, ADVANCE). На сессии Американской ассоциации сердца (AHA) 2008 г. был представлен комбинированный анализ 3 крупнейших контролируемых плацебо клинических исследований, в которых был продемонстрирован благоприятный эффект периндоприла у больных с сосудистым поражением – EUROPA, PROGRESS, ADVANCE [22]. Во всех исследованиях периндоприл значительно уменьшил риск развития сердечно-сосудистых событий независимо от исходного уровня АД. В представленном метаанализе было проанализировано влияние лечения на такие конечные точки, как общая и сердечно-сосудистая смертность и ИМ (см. таблицу). Объединенные результаты исследований (общее количество наблюдений 29 493 больных) показали, что периндоприл значительно снизил общую смертность на 11% (отношение рисков 0,89; 95% доверительный интервал 0,82–0,97), сердечно-сосудистую смертность и ИМ на 18% (отношение рисков 0,82; 95% доверительный интервал 0,74–0,90). Этот комбинированный анализ убедительно продемонстрировал, что периндоприл снизил риск основных сердечно-сосудистых событий на 11–18% независимо от выраженности исходного риска у больных или типа больных, что соответствует всем проанализированным известным моделям риска. Выгоды от лечения периндоприлом отмечены у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким риском его развития.

Заключение

В крупномасштабных международных клинических исследованиях с участием больных, страдающих сосудистым заболеванием или риском его развития (АГ, ИБС, цереброваскулярные заболевания, СД типа 2), продемонстрированы благоприятные клинические эффекты периндоприла в плане снижения риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, а также улучшения выживаемости. На основании полученных результатов можно с уверенностью заключить, что благоприятные эффекты периндоприла на течение сосудистого заболевания (уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) связаны с васкулопротективным и в конечном итоге антиатеросклеротическим его действием. По результатам этих исследований были зарегистрированы новые показания для назначения периндоприла.

Литература

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med 1992; 327: 669–77.

2. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. Lancet 1992; 340: 1173–8.

3. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.

4. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.

5. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
6. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828–40.
7. Deckers JW, Goedhart DM, Boersma E et al. Treatment benefit by perindopril in patients with stable coronary artery disease at different levels of risk. Eur H Journal 2006; 27.
8. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001; 358: 1305–15.
9. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens 2003; 21: 1055–76.
10. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527–45.
11. Dzau V, Bernstein K, Celermaier D et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl. L): 1–20.
12. Карпов ЮА. Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических вмешательств. Кардиология. 2003; 5: 97–101.
13. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. Hypertension 2003; 41: 1281–6.
14. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. Cardiovasc Drug Ther 2007; 21: 423–9.
15. Zhuo JL, Froomes P, Casley D et al. Perindopril chronically inhibits angiotensin-converting enzyme in both the endothelium and adventitia of the internal mammary artery in patients with ischemic heart disease. Circulation 1997; 96 (1): 174–82.
16. Bots ML, Remme WJ, Luscher TF et al. ACE inhibition and endothelial function: mail findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. Cardiovasc Drugs Ther 2007; 21: 269–79.
17. Ceconi C, Fox K, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2007; 73: 237–46.
18. Ferrari R, Fox KM. The mode of action of perindopril. In: Perindopril: a major contribution to the prevention and treatment of cardiovascular disease. Edited by R.Ferrari & KM.Fox. Wolters Kluwer, 2008; 4–13.
19. Rodriguez-Granillo GA. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary a Theroslerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). Am J Cardiol 2007; 100: 159–63.
20. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM et al. Coronary artery remodeling is related to plaque composition. Heart 2006; 92: 388–91.
21. Remme WJ, Deckers JW, Fox KM et al. Secondary prevention of coronary disease with ACE inhibition – does blood pressure reduction with perindopril explain the benefits in EUROPA? Cardiovasc Drug Ther 2008. DOI 10.1007/s10557-008-6143-6.
22. Brugts JJ, Boersma E, Deckers JW et al. Abstract 5066: The treatment effect of perindopril is consistent in all patients with vascular disease: a combined analysis of three perindopril trials. Circulation 2008; 118: S1138.

Индекс лекарственного препарата
Периндоприл: ПРЕСТАРИУМ А 5–10 мг (Лаборатории Сервье)

Возможности применения I_F-ингибиторов в клинической практике

Н.Ш.Загидуллин, Ш.З.Загидуллин, Е.О.Травникова, Р.Х.Зулькарнеев
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Хроническое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний как у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью [1, 2], так и в популяции в целом [3–5]. В исследованиях Framingham Heart Study [6], NHANES I [7] показана корреляция ритма сердца с сердечной и общей смертностью, в некоторых других – даже со степенью развития атеросклероза [8, 9]. Снижение ЧСС и, соответственно, удлинение диастолы увеличивают время перфузии кровеносных сосудов, снижают метаболические затраты миокарда и улучшают миокардиальный ток крови. За последние годы хорошо изучен ЧСС-снижающий эффект антагонистов кальция и β-адреноблокаторов (БАБ). Последний класс препаратов наиболее широко используется в первичной, вторичной и третичной профилактике ИБС, гипертонической болезни, при некоторых аритмиях, однако не свободен от целого ряда противопоказаний и побочных эффектов. В последнее время была создана фармакологическая группа препаратов, названных I_f-ингибиторами, которые селективно снижают ЧСС. Единственным представителем из них, получившим широкое клиническое применение, является ивабрадин. В настоящем обзоре рассмотрены возможные варианты применения I_f-ингибиторов в клинической практике при терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Стабильная стенокардия напряжения

Весьма часто у больных с ИБС при физических и психических нагрузках происходит дисбаланс доставки/потребления кислорода миокардом, что проявляется классическими приступами стенокардии и ассоциируется с резким выбросом катехоламинов, которые способствуют повышению ЧСС. Доставка кислорода и питательных веществ в коронарные сосуды происходит во время наибольшего расслабления коронарных сосудов – в диастолу, а развившаяся тахикардия ее укорачивает и, соответственно, уменьшает доставку кислорода в сердце, в дополнение к повышению метаболизма из-за большей частоты сокращений. Таким образом, тахикардия ухудшает питание миокарда, усиливает ишемию и приближает негативные сердечно-сосудистые события. Поэтому одной из важнейших целей при стабильной стенокардии напряжения наряду с купированием приступов болей, улучшением переносимости физической нагрузки является снижение ЧСС в пределах 55–60 уд/мин, а в некоторых случаях и до 50 уд/мин [10]. БАБ являются наиболее показанным для этой цели классом препаратом, однако обладают целым рядом противопоказаний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, атриовентрикулярная блокада II и III степени и побочных эффектов: депрессии, негативное влияние на липидный и гликемический профили и др. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что у больных со стабильной стенокардией (СС) ивабрадин (торговое название «Кораксан») обладал выраженной антиангинальной активностью, улучшая показатели стресс-тестов, уменьшая количество приступов стенокардии, и