

Антигипертензивные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла (взгляд с позиции исследования ASCOT-BPLA)

Ю.М. Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

Antihypertensive effects of ACE inhibitor perindopril: ASCOT-BLPA Study lessons

Yu. M. Lopatin

Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Cardiology Center. Volgograd, Russia.

Проанализированы антигипертензивные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) периндоприла. Отмечено, что в исследовании ASCOT-BPLA уровень артериального давления (АД) на режиме терапии амлодипином $\pm$ периндоприлом был ниже, чем на терапии атенололом $\pm$ бендрофлуметиазидом (среднее различие 2,7/1,9 мм рт.ст.). Максимальное различие АД составило 5,9/2,4 мм рт.ст. Приведены результаты крупных исследований, подтверждающих высокую эффективность и безопасность периндоприла у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы АПФ, периндоприл

Antihypertensive effects of an ACE inhibitor perindopril were analyzed. In ASCOT-BPLA Study, blood pressure (BP) level for amlodipine $\pm$ perindopril treatment was lower than for atenolol $\pm$ bendroflumethiazide treatment (mean difference 2.7/1.9 mm Hg). Maximal BP difference was 5.9/2.4 mm Hg, by Month 3 of the therapy. Results of large-scale studies, confirming perindopril high efficacy and safety in arterial hypertension patients, were presented.

Key words: Arterial hypertension, ACE inhibitors, perindopril.

В последние годы в крупных, рандомизированных, клинических испытаниях (РКИ) были получены убедительные доказательства целесообразности назначения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприла (в России препарат известен как Престариум[®], Лаборатории Сервье, Франция) широкому спектру больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Действительно, периндоприл продемонстрировал свои преимущества: во вторичной профилактике инсультов (совместно с тиазидоподобным диуретиком индапамидом) в исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [1]; улучшении прогноза у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в исследовании EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [2]; замедлении процессов ремоделирования и снижении вероятности разви-

тия сердечной недостаточности у пожилых пациентов с острым инфарктом миокарда и сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) в исследовании PREAMI (Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) [3]; снижении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (совместно с антагонистом кальция амлодипином) у больных артериальной гипертензией (АГ) в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [4]. Результаты первых двух исследований уже оказали влияние на формирование современных рекомендаций по ведению пациентов с АГ и ИБС [5-8], а вторых активно обсуждаются во всем мире, поскольку они реально могут изменить приоритеты в выборе препаратов при лечении больных с сердечно-сосудистой патологией.

Рассмотрим более подробно динамику артериального давления (АД), которая имела место у

больных АГ в исследовании ASCOT-BPLA. Анализируя современные РКИ антигипертензивных средств, справедливо отмечается, что эти исследования направлены на изучение не только антигипертензивных эффектов как таковых, сколько на получение ответа на вопрос о преимуществах лечения, основанного на различных классах препаратов [9]. Поэтому такой подход требует минимизации различий между уровнями АД в сравниваемых режимах терапии, а также участия большого числа пациентов, достаточную продолжительность исследования и использование комбинированной первичной конечной точки (объединение событий). Как известно, сравнение современного (амлодипин±периндоприл) и стандартного (атенолол±бендрофлуметиазид) режимов терапии в исследовании ASCOT-BPLA подразумевало определенную последовательность назначения антигипертензивных препаратов пациентам с АГ для достижения целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст., а у больных сахарным диабетом < 130/80 мм рт.ст. (таблица 1).

Таблица 1

Алгоритм лечения в исследовании ASCOT-BPLA

	АК/ИАПФ	БАБ/Д
Шаг 1	Амлодипин 5 мг	Атенолол 50 мг
Шаг 2	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
Шаг 3	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
	Периндоприл 4 мг (2x4 мг)	Бендрофлуметиазид 1,25 мг+K+
Шаг 4	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
	Периндоприл 8 мг (2x4 мг)	Бендрофлуметиазид 2,5 мг+K+
Шаг 5	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
	Периндоприл 8 мг (2x4 мг) Доксазозин GITS 4 мг	Бендрофлуметиазид 2,5 мг+K+ Доксазозин GITS 4 мг
Шаг 6	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
	Периндоприл 8 мг (2x4 мг) Доксазозин GITS 8 мг	Бендрофлуметиазид 2,5 мг+K+ Доксазозин GITS 8 мг

Примечание: АК/ИАПФ – антагонист кальция/ИАПФ; БАБ/Д – β-адреноблокатор/диуретик

К завершению исследования большинство больных АГ (78%, n=14974 из 19242) принимали, по крайней мере, два антигипертензивных препарата и только 15% (n=1401 из 9634) и 9% (n=857 из 9608) пациентов получали монотерапию амлодипином и атенололом, соответственно. Среднее число препаратов в двух группах больных (режимы терапии, основанные на амлодипине и атенололе) равнялось 2,2 и 2,3 соответственно. В среднем в двух группах больных АГ АД снизилось со 164,0/94,7 мм рт.ст. до 136,9/78,3 мм рт.ст. – снижение (Δ) АД составило 26,6/16,6 мм рт.ст. Динамика АД у пациентов АГ, находящихся на совре-

менном (амлодипин±периндоприл) и стандартном (атенолол±бендрофлуметиазид) режимах терапии представлена на рисунке 1. В группе больных, находящихся на современном режиме терапии, Δ АД составило 27,5/17,7 мм рт.ст.; оно понизилось со 164,1/94,8 мм рт.ст. до 136,1/77,4 мм рт.ст., а у пациентов, принимавших БАБ/Д, Δ АД составило 25,7/15,6 мм рт.ст. (со 163,9/94,5 мм рт.ст. до 137,7/79,2 мм рт.ст.). Следует заметить, что различия в реакции систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в ответ на терапию по современному (амлодипин±периндоприл) и стандартному (атенолол±бендрофлуметиазид) режимам терапии были достоверны (p<0,0001) и составили 2,7 и 1,9 мм рт.ст., соответственно. При этом наибольшее различие в уровнях САД и ДАД было отмечено в течение первых месяцев терапии – 5,9/2,4 мм рт.ст. Примечательно, что такое различие в величине АД у больных АГ, находящихся на сравниваемых режимах терапии, приходится на первые шаги по подбору терапии, когда для эффективного снижения АД пациентам добавляли второй препарат (периндоприл и бендрофлуметиазид). Отметим, что реализация этих шагов осуществлялась на первых визитах пациента к исследователю: через 6±2 недели, 3±1 месяц, 6±1 месяц и 1 год±1 месяц после начала терапии.

При анализе полученных результатов обращали внимание на тот факт, что средняя величина снижения АД в исследовании ASCOT-BPLA превышает показатели, полученные в других РКИ, изучавших эффективность антигипертензивных препаратов [4]. При этом предметом дальнейших дискуссий стали различия в уровнях достигнутого САД и ДАД при лечении пациентов с АГ современными (амлодипин±периндоприл) и стандартными (атенолол±тиазид) препаратами. Современные РКИ антигипертензивных препаратов, сравнивая активные режимы терапии (в англоязычной литературе их часто обозначают словами «head-to-head» trial), требуют минимизации различий между уровнями АД в них. Однако трудно предположить, что более эффективное снижение АД (особенно в течение 1 года наблюдения) в группе больных АГ, принимавших амлодипин±периндоприл, играет основную роль в различиях исходов двух режимов лечения: например, достоверное снижение общей, сердечно-сосудистой смертности, всех коронарных событий и многих других исходов. Авторы исследования справедливо отметили, что при разнице в величине САД = 2,7 мм рт.ст., можно ожидать только отличие только в 8% в частоте развития коронарных событий и в 11% в частоте инсультов (на основе результатов долгосрочных, проспективных наблюдений), а не более значимые результаты, полученные в исследовании ASCOT-BPLA – 16% и 18% соответственно [4].

В свете новых данных исследования ASCOT, представленных на конгрессе Американской Ассоци-

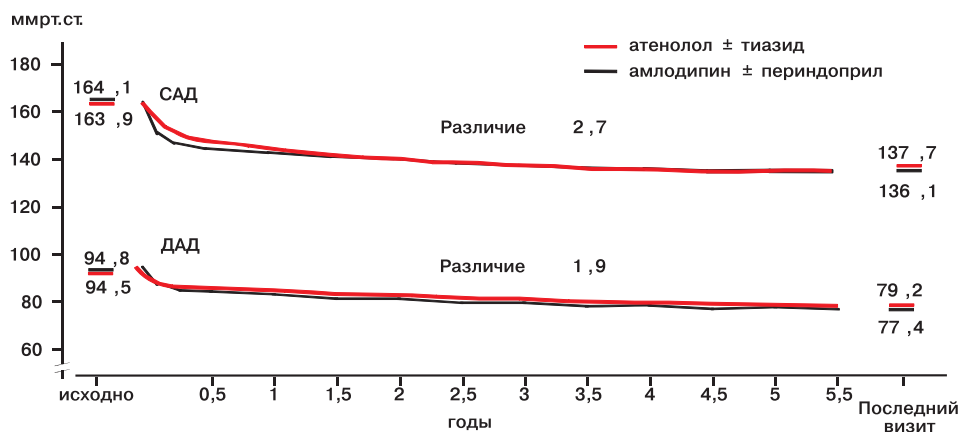


Рис. 1 Динамика САД и ДАД в исследовании ASCOT-BPLA

ации Сердца в ноябре 2005г, в дискуссии по различиям в уровнях АД при лечении больных АГ с использованием современного (амлодипин±периндоприл) и стандартного (атенолол±бендрофлуметиазид) режимов терапии — 16% и 23% соответственно, следует выделить два важных обстоятельства. Во-первых, более эффективное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий получено у пациентов с АГ, принимавших терапию амлодипином ± периндоприлом вместе с аторвастатином, чем у больных, получавших атенолол±тиазид в сочетании со статином. Эти данные полностью согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых было показано, что статины усиливают антигипертензивный эффект ИАПФ и АК, но не ББ (в основном атенолола) и Д [10,11]. Во-вторых, результаты субисследования ASCOT-CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) с участием 2073 пациентов, демонстрируют необходимость контроля не столько «плечевого» АД, сколько центрального аортального систолического и пульсового давления. Было показано, что, несмотря на почти одинаковые результаты измерения «плечевого» АД в обеих группах в проекте ASCOT, амлодипин±периндоприл более эффективно снижали центральное аортальное давление — на 4,3 мм рт.ст., и центральное аортальное пульсовое давление — на 3,0 мм рт.ст.

Полученные результаты в исследовании ASCOT-BPLA не просто подтверждают высокую антигипертензивную эффективность АК амлодипина и ИАПФ периндоприла, они определяют приоритеты в выборе такого режима терапии, который позволит реально снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных АГ, имеющих высокую вероятность развития осложнений. И периндоприл может с успехом стать одной из составных частей такого режима.

С момента разработки периндоприла фармацевтической компанией Servier в 1982г был выполнен целый ряд исследований, в которых оценивались не только антигипертензивные эффекты

препарата, но и его влияние на суррогатные конечные точки, такие как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), толщина интима-медиа, скорость распространения пульсовой волны.

В самом крупном из этих исследований по количеству включенных пациентов с АГ (n=47351) была произведена оценка эффективности и безопасности терапии периндоприлом, продолжавшейся 12 месяцев [12]. В открытом исследовании принимали участие 4788 врачей общей практики; под наблюдением каждого врача находились 10 больных АГ. Соотношение мужчин и женщин составило 47%/53%, средний возраст пациентов — 60,9±0,05 лет. Средние уровни САД и ДАД составили 172,6±0,08 мм рт.ст. и 99,9±0,04 мм рт.ст. Периндоприл назначали однократно утром в стартовой дозе 4 мг (2 мг для пациентов > 70 лет), затем, если ДАД > 95 мм рт.ст., доза препарата увеличивалась до 8 мг. При сохранении повышенного уровня АД допускалось использование не калий-сберегающих Д. Показатели эффективности терапии периндоприлом приведены в таблицах 2 и 3. Следует отметить, что большинство больных АГ (n=37348) получали монотерапию периндоприлом.

Через 12 месяцев терапии 7,6% пациентов АГ прекратили лечение, из них 3,28% по причине развития кашля. Следует заметить, что результаты этого исследования были опубликованы в 1994г и, хотя в целом по группе больных АГ произошло снижение АД со 173/100 мм рт.ст. до 145/82 мм рт.ст. (Δ — -28/18 мм рт.ст.), с позиций современных значений целевого уровня АД реализация алгоритма лечения, предложенного в исследовании ASCOT-BPLA, могла бы дать лучший результат. По данным простого, слепого, плацебо-контролируемого, в параллельных группах исследования максимальный антигипертензивный эффект периндоприла регистрировался при использовании 4 и 8 мг препарата в сутки, а увеличение его суточной дозы до 16 мг/сут. не обеспечивало дополнительного снижения АД [13]. Авторы исследования констатировали значе-

Таблица 2

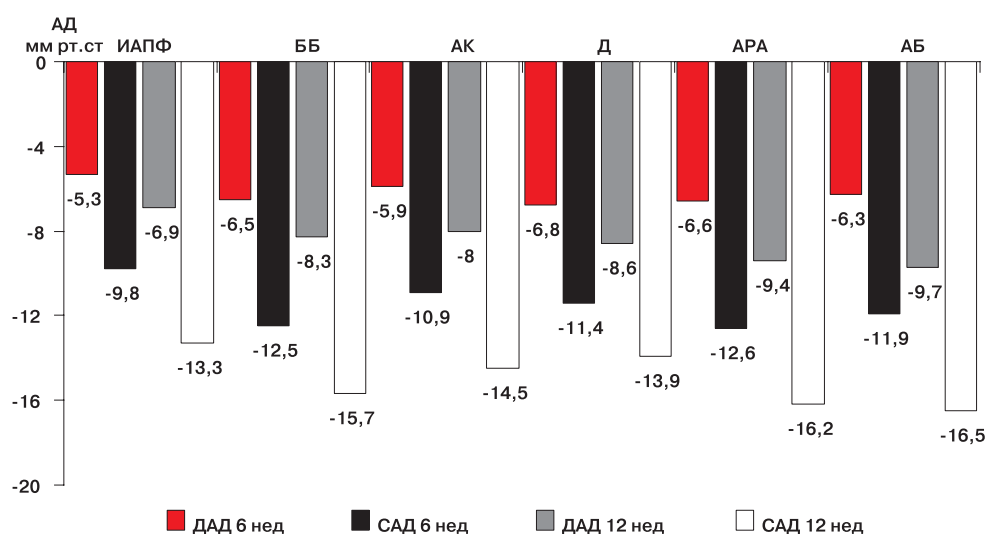
Эффективность монотерапии периндоприлом у больных АГ через 12 месяцев лечения

Дозы периндоприла	2 мг (n=1852)	4 мг (n=30640)	8 мг (n=4946)
ДАД < 95 мм рт.ст. (%)	90	93	89
ДАД < 90 мм рт.ст. (%)	77	78	68
САД/ДАД < 160/95 мм рт.ст. (%)	77	83	74

Таблица 3

Эффективность разных доз периндоприла у больных АГ через 12 месяцев лечения

Периндоприл	САД/ДАД (мм рт.ст.)		
	Исходно	Через 12 месяцев лечения	Снижение
2 мг	171/98	144/81	-27/-17
4 мг	171/99	144/81	-27/-18
8 мг	177/103	147/83	-30/-20



Примечание: АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II; АБ — α -адреноблокаторы.

Рис. 1 Периндоприл вызывает снижение АД у пациентов с АГ, нечувствительных к другим антигипертензивным средствам.

ние показателя, отношение остаточного эффекта к максимальному (отношение провал:пик) для периндоприла в дозе 4-8 мг/сут., приближающееся к 100%.

В другом открытом, многоцентровом исследовании, выполненном в США, было доказано, что лечение 13220 больных АГ периндоприлом на протяжении 12 недель, начиная с 4 мг/сут. с увеличением через 6 недель дозы препарата по усмотрению лечащего врача до 8 мг/сут., обеспечивает снижение АД со 156,9/94,5 мм рт.ст. до 139,2/84,0 мм рт.ст. (Δ — -18/-11 мм рт.ст.) [14]. Целевой уровень АД в этом исследовании был достигнут у 48,8% пациентов с АГ. Препарат продемонстрировал свою эффективность у мужчин и женщин, у больных разных этнических групп, а также пожилых пациентов. Следует особо подчеркнуть, что периндоприл вызвал снижение АД у больных АГ, у которых предшествующая терапия была недостаточно эффективна (рисунок 2).

Сравнительные исследования периндоприла и других антигипертензивных средств также подтвердили высокую антигипертензивную эффективность

препарата. В трех рандомизированных, двойных слепых исследованиях, длящихся 3 месяца, было продемонстрировано преимущество периндоприла перед каптоприлом в плане достижения уровня ДАД = 90 мм рт.ст.: 67%-89% в группе периндоприла и 44%-57% в группе каптоприла [15-17]. Кроме того, нельзя не отметить преимуществ периндоприла в отношении способности уменьшать ГЛЖ [20], восстанавливать структуру мелких артерий [19] или улучшать эластические свойства крупных артерий [18].

Именно стабильная на протяжении 24 часов антигипертензивная эффективность периндоприла, а также целый ряд позитивных эффектов препарата, помимо снижения АД, приобретают принципиальное значение при обсуждении вклада периндоприла в эффективность режима терапии (амлодипин±периндоприл), позволившего в исследовании ASCOT реально, по сравнению со стандартным режимом (атенолол±тиазид), снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ.

Литература

1. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
2. Fox KM, and the EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease 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.
3. Ferrari R. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction. Oral presentation. Hotline session I held during the ESC Congress, Stockholm, 4 September 2005.
4. Dahlöf B, et al for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* Published online September 4, 2005.
5. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
6. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
7. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу Кардиоваск тер профил 2004; 20 с.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Приложение к журналу Кардиоваск тер профил 2004; 28с.
9. Williams B. Recent hypertension trials. Implication and controversies. *JACC* 2005; 45: 813-27.
10. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, et al. Use of lipid lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *Clin Hypertens* 2002; IV (IV): 1-9.
11. Borghi C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implication for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 489-96.
12. Poggi L, Renucci J-F, Denolle T. Treatment of essential hypertension in general practice: An open-label study of 47,351 French hypertensive patients treated for one year with perindopril. *Can J Cardiol* 1994; 10(Suppl.D): 21D-4.
13. Myers MG on behalf of the perindopril multicentre dose-response study group. A dose-response study of perindopril in hypertension: Effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Can J Cardiol* 1996; 12: 1191-6.
14. Julius S, Cohn JN, Neutel J, et al. Antihypertensive utility of perindopril in large, general practice-based clinical trial. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 10.
15. Lees KR, Reid JL, Scott MG, et al. Captopril versus perindopril: a double-blind study in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 17-22.
16. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Finardi G, et al. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. *Am J Med* 1992; 92: S79-83.
17. Grandi AM, Venco A, Barzizza F, et al. Double-blind comparison of perindopril and captopril in hypertension effects on left ventricular morphology and function. *Am J Hypertens* 1991; 4: 516-20.
18. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-92.
19. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
20. Hui Y, Dai Z, Chen X, et al. Effect of perindopril and metoprolol on left ventricular hypertrophy and performance in essential hypertension. *Chin Med J* 1995; 108: 678-81.

Поступила 10/02-2006