Органопротективные эффекты хинаприла: фармакогенетические аспекты

Д.А. Сычев^{1,2}, О.В. Муслимова²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; ²Центр клинической фармакологии ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития. Москва, Россия

Organo-protective effects of quinapril: pharmacogenetic aspects

D.A. Sychev^{1,2}, O.V. Muslimova²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Clinical Pharmacology Centre, Research Centre for Drug Expertise and Standardization. Moscow, Russia

В обзоре представлены современные данные об органопротективных эффектах ингибитора ангиотензин-превращающего фермента хинаприла, полученные как в экспериментальных, так и клинических исследованиях, которые зависят от I/D полиморфизма гена ACE. В настоящее время есть основания полагать, что именно хинаприл способен модулировать этот генетический фактор риска, который с большой частотой распространен и среди российских пациентов.

Ключевые слова: хинаприл, органопротекция, фармакогенетика, I/D полиморфизм ACE.

The review presents current experimental and clinical evidence on organo-protective effects of an ACE inhibitor quinapril. These effects are dependent on I/D polymorphism of ACE gene. The data available are consistent that quinapril could modulate this genetic risk factor, highly prevalent in Russian patients.

Key words: Quinapril, organo-protection, pharmacogenetics, I/D polymorphism of ACE gene.

Генетическая предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений является объектом многочисленных исследований, т. к. выявление генетических особенностей пациентов позволит персонализировано подойти как к первичной, так и ко вторичной профилактике у пациентов, в т.ч. медикаментозной. В настоящее время, наиболее изучаемым генетическим фактором, обуславливающим высокий сердечно-сосудистый риск, являются полиморфизмы генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Из них наибольшее значение имеет так называемый I/D полиморфизм гена ACE, кодирующего ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) [1]. С этих позиций, очевидно, что именно ингибиторы АПФ (ИАПФ) могли бы стать теми лекарственными средствами, которые могли нивелировать негативное

влияние I/D полиморфизм гена ACE на прогноз пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими ССЗ.

I/D полиморфизм гена ACE и эффективность ИАПФ

Полиморфизм гена ACE связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) фрагмента из 287 пар нуклеотидных оснований и получил название — I/D полиморфизм. Наибольшая активность ACE в плазме крови отмечена у лиц с DD-генотипом, наименьшая — у лиц с II-генотипом, лица с ID-генотипом занимают промежуточное положение [2]. Данные об ассоциации I/D полиморфизма с изменением антигипертензивного и органопротективного действия ИАПФ противоречивы [3]. Противоречивы и данные об ассоциации I/D полиморфизма с изменением эффективности ИАПФ у больных с хронической сердечной недо-

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: (495) 915 30 04

e-mail: dimasychev@mail.ru

[^{1,2}Сычев Д.А. (*контактное лицо) — ¹профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ²начальник сектора персонализированной медицины и клинической фармакогенетики; ²Муслимова О.В. — м.н.с. сектора].

статочность (ХСН) [4]. Однако есть сведения о том, что ИАПФ не оказывают положительного влияния на функцию почек (нефропротективный эффект) при недиабетических заболеваниях почек у больных с DD-генотипом, но эффективны у больных с II-генотипом и ID-генотипом [5]. Следует отметить, что частота DD полиморфизма в Российской популяции может составлять до 30 % [6, 7], поэтому модуляция генетически детерминированного высокого ССР с помощью ИАПФ представляется перспективным направлением оптимизации фармакотерапии у данной категории пациентов.

Однако следует отметить, в связи с тем, что отдельные препараты из группы (гр.) ИАПФ отличаются по органопротективным эффектам друг от друга, не представляется возможным переносить данные, полученные у больных с генетически детерминированным высоким ССР, с одного ИАПФ на все остальные препараты из этой гр.

Органопротективные эффекты хинаприла: данные экспериментальных и клинических исследований

Хинаприл (Аккупро®, Пфайзер Эйч.Си. Пи.Корпорейшн, США), в отличие от других представителей из гр. ИАПФ, обладает высокой тканевой специфичностью: подавляет активность АПФ в плазме, легких, почках, сердце и сосудистой стенке, но не изменяет активность фермента в головном мозге и яичках [8]. Хинаприл обладает рядом других уникальных эффектов:

- увеличивает концентрацию эндогенных вазодилатирующих простагландинов, тормозит метаболизм брадикинина, субстанции Р, энкефалина и других биологически активных веществ, секрецию альдостерона, уменьшает образование эндотелина-1 (ЭТ-1), обладающего вазоконстрикторными свойствами [9].
- вызывает расширение периферических сосудов (в наибольшей степени почечных и коронарных) и улучшает регионарное кровообращение, снижает общее периферическое сопротивление (ОПСС), постнагрузку на миокард, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) [10].
- тормозит развитие нефросклероза, особенно у больных сахарным диабетом (СД) [11].
- способствует вазодилатации: хинаприл способен уменьшать венозный возврат к сердцу, давление наполнения желудочков и преднагрузку на левый желудочек (ЛЖ), восстанавливать барорефлекторные механизмы сердца и крупных сосудов [12].

Однако наиболее важным свойством хинаприла является его способность улучшать функцию эндотелия: уменьшается образование ангио-

тензина II (АТ II) на поверхности эндотелиальных клеток и повышается биосинтез оксида азота (NO), оказывая антиатеросклеротическое действие, кроме того, еще и за счет угнетения миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, торможения либерации из тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов прокоагулянтных, провоспалительных и способствующих пролиферации факторов, повышения фибринолитической активности и др. [13]. Такой комплексный органопротективный эффект хинаприла у пациентов с АГ способствует обратному развитию гипертрофии мышечной оболочки артерий и артериол, увеличивает отношение просвет сосуда/толщина его средней оболочки, предупреждает развитие гипертрофии миокарда, миокардиофиброза и дилатации ЛЖ или способствует их обратному развитию, значительно уменьшает частоту желудочковых аритмий, особенно на фоне гипокалиемии [14].

Клиническое значение органопротективных эффектов хинаприла было продемонстрировано в ряде рандомизированных исследований.

В исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) участвовали 120 пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС). Для оценки степени эндотелиальной дисфункции (ЭД) пациентам проводилась коронароангиография (КАГ) после введения ацетилхолина. При этом парадоксальную вазоконстрикцию расценивали как признак ЭД. В течение 6 мес. у больных применялся хинаприл или плацебо. Оказалось что у пациентов, принимавших хинаприл, реакция сужения коронарных артерий (КА) на ацетилхолин была значительно меньше, в то время как у пациентов в гр. плацебо она оставалась неизменной. Авторы сделали вывод, что хинаприл способствовал значительному улучшению эндотелиальной функции КА [15]. Исследование QUIET (QUinapril Ischemic Event Trial) было посвящено оценке клинической значимости способности хинаприла влиять на ЭД. В течение 3 лет 1750 пациентов, страдающих ИБС, получали либо хинаприл (20 мг/сут.), либо плацебо. Оказалось, что хинаприл снижает риск развития смерти от остановки сердца, инфаркта миокарда (ИМ), нарушений ритма у этой категории пациентов. В одной из подгрупп пациентов была проведена повторная КАГ. Она показала, что при приеме хинаприла прогрессия патологических изменений была меньше, чем в группе плацебо [16]. В исследовании BANFF (Brachial Artery ultrasound Normalization of Forearm Flow) у 80 пациентов с ИБС сравнивали влияние хинаприла (20 мг/сут. в течение 8 нед.) на ЭД с другим ИАПФ, блокатором ангиотензиновых рецепторов (БАР) и антагонистом кальция (АК). Улучшение эндотелиальной функции было

зафиксировано лишь в гр. пациентов, принимавших хинаприл, и оно касалось увеличения диаметра сосудов, связанного с током крови. При применении других препаратов не было зафиксировано изменений ЭД. Этот результат указывает на то, что улучшение эндотелиальной функции это не специфический эффект класса препаратов, а специфическое свойство хинаприла [17].

Органопротективные эффекты хинаприла и I/D полиморфизм гена ACE

Описанные выше органопротективные эффекты хинаприла позволяют предположить, что применение именно этого препарата из гр. ИАПФ может оказать положительное влияние на прогноз пациентов с генетически детерминированным высоким ССР. Это предположение нашло свое подтверждение в ряде рандомизированных, клинических исследований (РКИ). В двойном слепом РКИ исследовании QUO VADIS (Effects of QUinapril On Vascular ACE and Determinants of ISchemia) с участием 149 пациентов с АГ в сочетании с ИБС, подвергнутых аортокоронарному шунтированию (АКШ), определялась зависимость “сосудистых” эффектов хинаприла от I/D полиморфизма гена ACE. При этом “сосудистые” эффекты хинаприла оценивались по динамике сосудосуживающего эффекта на экзогенный АТ II со стороны левой внутренней грудной артерии. Оказалось, что при применении плацебо вазоконстрикция в ответ на экзогенный АТ II была значительно менее выражена у пациентов с генотипом DD по сравнению с пациентами с генотипами ID и II. Что может быть связано с генетически детерминированной высокой активностью АПФ, а, следовательно, более интенсивным образованием эндогенного АТ II, что вызывает по механизму обратной отрицательной связи снижение количества рецепторов к АТ II в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Однако, при применении хинаприла вазоконстрикторный эффект экзогенного АТ II был выражен значительно сильнее, что свидетельствует о подавлении синтеза эндогенного АТ II в условиях ингибирования АПФ. Причем различий в степени вазоконстрикции в ответ на экзогенный АТ II у пациентов с генотипами DD, ID и II гена ACE не отмечалось. Эти результаты свидетельствуют о том, что хинаприл способен устранять генетически детерминированную высокую активность АПФ, что должно иметь клинические последствия для этой категории пациентов в виде улучшения прогноза [18]. В двойном слепом РКИ, в которое были включены 92 пациента с АГ в сочетании с ИБС после стентирования КА, изучалось влияние длительной терапии хинаприлом на частоту рестенозов в зависимости от I/D полиморфизма гена ACE. При этом частота рестенозов КА у паци-

ентов, принимающих плацебо и хинаприл, статистически значимо не различались. Однако при анализе рестенозов в подгруппах пациентов с генотипами DD, ID и II гена ACE оказалось, что у носителей D-аллеля (пациенты с генотипами DD и ID) хинаприл статистически значимо снижал частоту рестенозов по сравнению с плацебо [19]. В более крупном РКИ с участием 215 пациентов с АГ в сочетании с ИБС, которым было проведено стентирование КА, было также показано, что хинаприл у пациентов с D-аллелем гена ACE способен снизить частоту развития рестенозов. Однако авторы продемонстрировали, что хинаприл также снижает частоту рестенозов у пациентов с генотипом TT по полиморфному маркеру M253T гена AGT (кодирует ангиотензиноген) [20]. В двойном слепом РКИ с участием 315 пациентов с ИБС, которым было проведено стентирование КА, была выделена подгруппа из 115 пациентов с DD генотипом гена ACE. Было показано, что на фоне хинаприла у этой категории пациентов диаметр КА в месте стентирования был статистически значимо больше по сравнению с плацебо [21]. В исследовании BANFF у 80 пациентов с АГ в сочетании с ИБС сравнивали действие хинаприла на эндотелиальную зависимость делатацию плечевой артерии с другим ИАПФ, БАР и АК. Перед началом исследования выполнили ультразвуковое исследование (УЗИ), затем в течение 8 нед. продолжалась медикаментозная терапия и в заключение провели еще одно УЗИ. Улучшение эндотелиальной функции было зафиксировано лишь в гр. принимавшей хинаприл, и оно касалось увеличения диаметра сосудов, связанного с током крови. При других ИАПФ произошло даже уменьшение диаметра, т. е. была зафиксирована вазоконстрикция. При применении других препаратов не было зафиксировано изменений ЭД. При этом, следует отметить, что на фоне хинаприла улучшение эндотелиальной функции произошло в т.ч. и у пациентов с генотипом DD гена ACE, а наиболее выражено этот эффект реализовался у пациентов с генотипом II [17].

Можно предположить, что результаты, полученные в ходе описанных выше исследований, объясняются наиболее выраженным влиянием хинаприла на ЭД (по-видимому, самый главный механизм органопротективных эффектов препарата), что делает его препаратом выбора для пациентов с АГ, особенно в сочетании с другими ССЗ (ИБС, ХСН, нарушения ритма сердца и т. д.) с генетически детерминированным высоким ССР в виде I/D полиморфизма гена ACE. Можно предположить, что именно хинаприл способен модулировать этот генетический фактор риска, который с большой частотой распространен и среди российских пациентов.

Литература

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Под редакцией Кукеса В.Г., Бочкова Н.П. М.: Гэотар-Медиа 2007; 248 с.
2. Pulla Reddy B, Srikanth Babu BM. Angiotensin-converting enzyme gene variant and its levels: risk factors for myocardial infarction in a South Indian population. Singapore Med J 2010; 51(7): 576-81.
3. Schelleman H, Klungel OH, van Duijn CM, et al. Drug-gene interaction between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and antihypertensive therapy. Ann Pharmacother 2006; 40(2): 212-8.
4. Huang WY, Sun M, Zhou HY, et al. Effect of the polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the drug treatment in patients with chronic heart failure. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2004; 29(6): 686-9.
5. Woo KT, Lau YK, Chan CM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin 2 receptor antagonist therapy and the influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in IgA nephritis. Ann Acad Med Singapore 2008; 37(5): 372-6.
6. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, и его связь с развитием гестоза. Мед генетика 2003; 2(7): 324-30.
7. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев А.С. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и др. Клин мед 2002; 80(8): 25-9.
8. Koh KK, Bui MN, Hathaway L, et al. Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. Am J Cardiol 1999; 83(3): 327-31.
9. Kovacs I, Toth J, Tarjan J, et al. Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE. Eur J Heart Fail 2006; 8(5): 451-9.
10. Endlich K, Steinhausen M. Role of kinins and angiotensin II in the vasodilating action of angiotensin converting enzyme inhibition in rat renal vessels. J Hypertens 1997; 15(6): 633-41.
11. Owada A, Nonoguchi H, Terada Y, et al. Effects of quinapril hydrochloride in patients with essential hypertension and impaired renal function. Clin Exp Hypertens 1997; 19(4): 495-502.
12. Hikosaka M, Yuasa F, Yuyama R, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2000; 86(11): 1241-4, A6.
13. Farkas K, Fabin E, Nagy L. Quinapril improves endothelial function in postmenopausal hypertensive patients. Kidney Blood Press Res 2008; 31(4): 226-33.
14. Juan W, Nakazawa M, Watanabe K, et al. Quinapril inhibits progression of heart failure and fibrosis in rats with dilated cardiomyopathy after myocarditis. Mol Cell Biochem 2003; 251(1-2): 77-82.
15. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. Circulation 1996; 94(3): 258-65.
16. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001; 87(9): 1058-63.
17. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). JACC 2000; 35(1): 60-6.
18. Voors AA, van Geel PP, Oosterga M, et al. Vascular effects of quinapril completely depend on ACE insertion/deletion polymorphism. J Ren Angioten Aldoster Syst 2004; 5(3): 130-4.
19. Okumura K, Sone T, Kondo J, et al. Quinapril prevents restenosis after coronary stenting in patients with angiotensin-converting enzyme D allele. Circ J 2002; 66(4): 311-6.
20. Toyofyuku M, Imazu M, Sumii K, et al. Influence of angiotensinogen M253T gene polymorphism and an angiotensin converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous coronary intervention. Atherosclerosis 2002; 160(2): 339-44.
21. Meurice T, Bauters C, Hermant X, et al. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357(9265): 1321-4.

Поступила 19/01-2011