

Место ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Г.А. Барышникова

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. Москва, Россия

ACE inhibitor cilazapril: its place in cardiovascular diseases treatment.

G.A. Baryshnikova

Educational and Research Medical Center, Administration of the Russian Federation's President Affairs. Moscow, Russia

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) играют важную роль в лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, профилактике инсульта и осложнений ишемической болезни сердца. Новый ИАПФ цилазаприл отличается высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью. Цилазаприл обладает кардио-, ангиопротективным, а также нефропротективным действием. У больных сахарным диабетом 2 типа с хронической почечной недостаточностью цилазаприл не только контролирует артериальное давление, но также уменьшает протеинурию и улучшает клиренс креатинина. Высокая эффективность цилазаприла была подтверждена в Российском многоцентровом исследовании (Программа «Инициатива»).

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, цилазаприл, артериальная гипертензия, Программа «Инициатива».

ACE inhibitors play an important role in treatment of arterial hypertension, chronic heart failure, as well as in prevention of stroke and coronary heart disease complications. A new ACE inhibitor, cilazapril, is characterized by high antihypertensive efficacy and good tolerability. Cilazapril demonstrates cardio-, angio-, and nephroprotective effects. In patients with Type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency, cilazapril controls blood pressure, decreases proteinuria, and increases creatinine clearance. High cilazapril efficacy was proved in a Russian multicenter clinical trial, Initiative Program.

Key words: ACE inhibitors, cilazapril, arterial hypertension, Initiative Program.

В последние годы ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) завоевали прочные позиции среди препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь среди лекарств для терапии артериальной гипертензии (АГ). Помимо высокой антигипертензивной эффективности их отличает хорошая переносимость, метаболическая нейтральность и, что самое главное, способность снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и увеличивать продолжительность жизни. С позиций доказательной медицины установлена важная роль

ИАПФ в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), их способность уменьшать патологическое ремоделирование ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Появились дополнительные показания для назначения ИАПФ: мозговой инсульт (МИ) или транзиторная ишемическая атака для снижения риска развития повторного инсульта и стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) в плане профилактики развития ССО.

Антигипертензивное действие ИАПФ основано на уменьшении образования ангиотензина II

(АТ II), являющегося мощным сосудосуживающим агентом, повышающим активность симпатoadренальной системы, стимулирующим образование альдостерона, вызывающего задержку натрия и воды, увеличивающего потери калия организмом. ИАПФ влияют на активность кининовой системы, замедляя инактивацию вазодилатирующего агента брадикинина и других кининов, результатом чего является увеличение образования сосудорасширяющих простагландинов и оксида азота.

Первоначально полагали, что ИАПФ снижают уровень АТ II в плазме, позже было доказано существование так называемых тканевых ренин-ангиотензивных систем (РАС) в эндотелии сосудов, в сердце, почках, надпочечниках. Именно с воздействием ИАПФ на тканевые РАС связывают наличие у них органопротективных (кардио-, нефро-, ангио-) эффектов.

В настоящее время в России зарегистрировано около полутора десятков ИАПФ, отличающихся друг от друга по прочности связывания АПФ, действующих непосредственно (активные препараты – каптоприл, лизиноприл) или путем образования активного метаболита (большинство остальных ИАПФ являются пролекарствами), длительности действия, путям экскреции. ИАПФ назначаются перорально, 1-2 раза в сутки. Снижение артериального давления (АД) наблюдается в первые часы после приема препарата, однако максимальный антигипертензивный эффект развивается через несколько недель регулярного приема. Особенности фармакокинетики каптоприла (пик действия через 1,5-2 часа, а при сублингвальном применении – через 30-40 минут) сделали возможным его использование для купирования гипертонического криза.

Антигипертензивный эффект ИАПФ повышается при ограничении потребления соли, одновременном применении диуретиков, антагонистов кальция (АК), α - и β -адреноблокаторов, агонистов имидазолиновых рецепторов; уменьшается – при сопутствующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

К достоинствам ИАПФ относят метаболическую нейтральность: они не вызывают дислипидемию (ДЛП), не повышают уровни глюкозы и мочевой кислоты. Показано благоприятное влияние ИАПФ на некоторые параметры гемостаза: снижение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена, увеличение тканевого активатора плазминогена. В целом ИАПФ либо не влияют на основные факторы риска (ФР) ССЗ, либо оказывают на них благоприятное действие.

Все вышесказанное позволяет с успехом применять ИАПФ для лечения АГ у лиц любого возраста и пола с сопутствующими нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов, при любых проявлениях ИБС, бронхиальной

астме (БА) и хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ), поражениях периферических сосудов. Несомненно, следует отдавать предпочтение ИАПФ у больных АГ с дисфункцией ЛЖ, не говоря уже о наличии клинически выраженных проявлениях СН, а также после перенесенного ИМ. Аналогичным образом выбор в пользу ИАПФ должен быть сделан при наличии гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), поскольку данные препараты являются наиболее эффективными в плане регресса ГЛЖ. Способность ИАПФ снижать частоту ССО у больных АГ была продемонстрирована в исследованиях CAPPP (Captopril Prevention Project) и HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study).

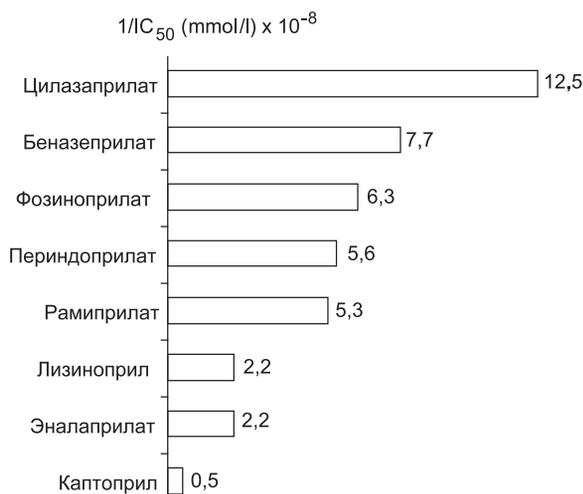
У больных сахарным диабетом (СД) и АГ ИАПФ являются препаратами выбора, предотвращая развитие диабетической нефропатии либо замедляя прогрессирование уже существующей. Результаты исследований ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes) и FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial) – в обоих исследованиях сравнивали эффективность ИАПФ и дигидропиридиновых АК, продемонстрировали, что при монотерапии АГ у больных СД 2 типа (СД-2) при равной антигипертензивной активности ИАПФ в значительно большей степени снижают риск ССО, чем АК длительного действия.

Одним из наиболее эффективных и безопасных ИАПФ является цилазаприл (Инхибейс®, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). На рисунках 1 и 2 представлены данные об относительной мощности и силе связывания различных ИАПФ с АПФ.

В открытом исследовании [3] изучалась эффективность цилазаприла при АГ у 2 тыс. больных. После 4-недельного приема плацебо больных переводили на 4-недельный прием цилазаприла в дозе 2-2,5 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте – сохранении диастолического АД (ДАД) на уровне > 90 мм рт.ст., дополнительно назначали гидрохлортиазид – 12,5-25 мг/сут. Целевой уровень АД был достигнут на монотерапии цилазаприлом у 59% больных, на комбинированной терапии – у 86%.

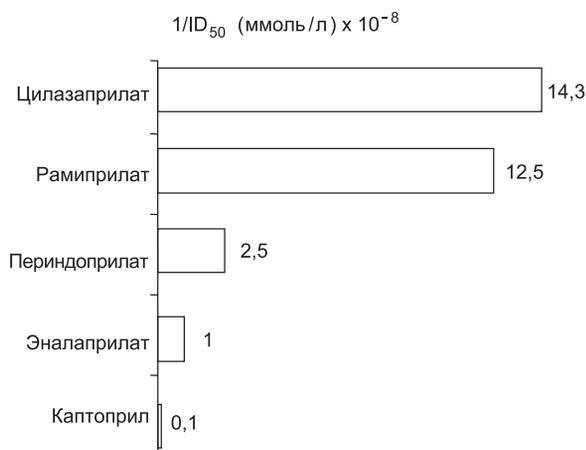
В более крупномасштабном исследовании [4] с участием 33841 больного на монотерапии цилазаприлом в дозе 2,5-5 мг/сут. АД снизилось в среднем с 177/105 до 148/87 мм рт.ст.; при этом число респондеров со снижением ДАД > 10 мм рт.ст. или до уровня 90 мм рт.ст. и ниже составило 79%. Эффективность цилазаприла была оценена как «хорошая» и «очень хорошая» у 90% больных (рисунок 3).

Цилазаприл обладает ангиопротективным действием. У больных АГ сравнивали влияние цилазаприла на сосудистую стенку с действием β -адреноблокатора атенолола при длительном (до 2 лет) применении указанных препаратов. Исходно и по завершении исследования изучали состояние рези-



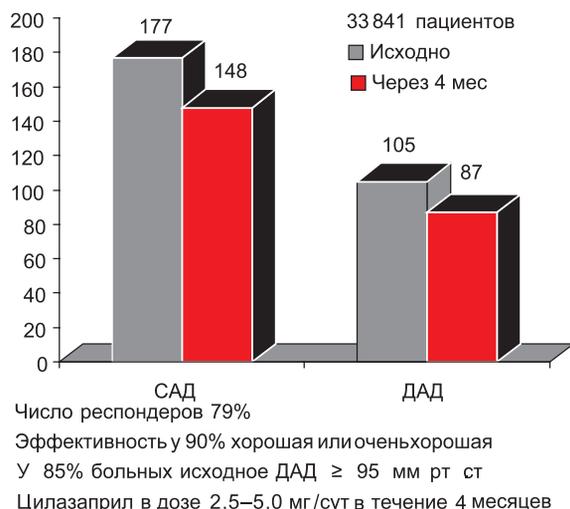
Примечание: IC₅₀ – концентрация препарата, необходимая для 50% ингибирования АПФ.

Рис. 1 Относительная мощность различных ИАПФ [1].



Примечание: IC₅₀ – концентрация препарата, необходимая для вытеснения 50% радиолиганда из связи АПФ в плазме.

Рис. 2 Относительная сила связывания различных ИАПФ с ферментом [2].



Примечание: САД – систолическое АД.

Рис. 3 Эффективность цилазаприла [3].

стивных артерий в биоптате из ягодичной области. Уже через 12 месяцев лечения в группе больных, лечившихся цилазаприлом, было отмечено восстановление нормального отношения толщины меди к диаметру сосуда, тогда как среди больных, получавших атенолол, достоверные изменения отсутствовали [5].

Цилазаприл не оказывает негативного влияния на липидный спектр. Напротив, на фоне монотерапии цилазаприлом в течение года отмечалась тенденция к снижению содержания триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. В случае же дополнительного назначения гидрохлортиазида, известного своей способностью вызывать дислипидемию, достоверных изменений в содержании липопротеидов не было [6].

В России Институтом клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК был осуществлен многоцентровой проект – Программа «Инициатива» [7], целью которого было оценить эффективность включения в антигипертензивную терапию ИАПФ цилазаприла (Инхибейс®) в широкую клиническую практику. В проекте участвовали 314 врачей из 17 городов России. В исследование были включены 1418 больных эссенциальной АГ I-II степеней согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 в возрасте ≥ 18 лет. Критериями исключения служили: вторичная АГ, наличие противопоказаний к назначению ИАПФ, недавно (< 3 месяцев) перенесшие ИМ или МИ, имеющие выраженные нарушения функции печени или почек, со стенокардией III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, ХСН III-IV ФК согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Всем пациентам проводилось стандартное обследование, биохимический анализ крови, анализ мочи на суточную протеинурию, оценивалось состояние глазного дна, рассчитывалась по формуле Devereux R. масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Исследование продолжалось 6 месяцев, в течение которых пациент должен был посетить лечащего врача не менее 6 раз. Во время этих визитов врач оценивал достигнутый уровень АД, степень приверженности пациента лечению, регистрировал нежелательные побочные эффекты терапии, при необходимости корректировал ее. По окончании исследования врач оценивал эффективность и переносимость лечения.

Из включенных в исследование больных 22,4% страдали ИБС, 8,5% – СД; 44,5% – ожирением; у 44,5% больных была выявлена ДЛП, у 22,6% диагностирована ГЛЖ. Инхибейс® в виде монотерапии получали 53,3% больных, остальным назначали препарат в составе комбинированной терапии, чаще всего наряду с диуретиками (78,8%) или β-адреноблокаторами (61,4%). Целевого АД удалось

достичь у 89,1% больных, при этом почти у половины из них (44,5%) для достижения целевого АД оказалось достаточно монотерапии Инхибейсом®: у 38% – в дозе 2,5 мг, у 6,5% – 5 мг/сут. За 6 месяцев терапии отмечено достоверное снижение ММЛЖ. Следует подчеркнуть, что из 140 пациентов с исходно повышенным уровнем креатинина у 54% к концу исследования произошла нормализация этого показателя. У подавляющего большинства больных (> 98%) эффективность и переносимость терапии врачами были оценены как положительные. Следует отметить, что из 82 больных, у которых ранее отмечался кашель на фоне терапии ИАПФ, у 80 больных (97,6%) переносимость Инхибейса® рассматривалась как нормальная (отличная, хорошая, удовлетворительная). В целом частота отмены препарата из-за кашля составила всего 0,76%. По окончании Программы «Инициатива» 88,9% пациентов выразили желание продолжить терапию Инхибейсом®.

При изучении эффективности и безопасности цилазаприла у пожилых больных эссенциальной АГ [8] препарат назначали пациентам в возрасте 65-80 лет первоначально в дозе 1 мг в течение 4 недель, при необходимости с интервалом 4 недели дозу цилазаприла увеличивали с 1 до 2,5 мг, с 2,5 – до 5 мг однократно в сутки. В итоге 75% больных «ответили» на лечение (ДАД снизилось на 10 ммрт.ст.и более), у 60% больных АД нормализовалось. У 3,6% больных зарегистрировано выраженное снижение АД в начале лечения («эффект первой дозы»), не сопровождавшееся, однако, клиническими проявлениями. Отклонения лабораторных показателей также отсутствовали.

В ряде исследований изучали эффективность терапии цилазаприлом у больных с ХСН ишемической и неишемической этиологии [9,10]. Зафиксировано снижение общего сосудистого сопротивления, увеличение сердечного индекса с одновременным улучшением толерантности к физической нагрузке – снижением ФК по NYHA. При этом у больных уменьшились слабость, одышка, отеки, размеры печени, т.е. выраженность основных клинических проявлений ХСН. Изучалась сравнительная эффективность при ХСН II-III ФК по NYHA цилазаприла и каптоприла [9]. По завершении 24-недельного, двойного слепого исследования оказалось, что цилазаприл в дозе 1-2,5 мг 1 раз в сутки столь же эффективен как каптоприл в дозе 25-50 мг 3 раза в сутки. Начальная доза цилазаприла составляла 0,5 мг с увеличением в дальнейшем до 1-2,5 мг, и у части больных – даже до 5 мг. Важно отметить, что ни у одного из 1163 пациентов после начальной дозы 0,5 мг выраженной гипотензии не наблюдалось. При начальной дозе 1-1,25 мг – частота развития гипотензии составила 1,4%, 2,5 мг – 3,8%, т.е. можно избежать развития «эффекта первой дозы», начав лечение цилазаприлом с 0,5 мг.

Однако клинический эффект следует рассматривать как дозозависимый: при дозе 1 мг эффективность составила 54%, при дозе 2,5 мг – 75%.

У 5-25% больных эссенциальной АГ диагностируется микроальбуминурия (МАУ), фактически являющаяся составным компонентом метаболического синдрома (МС). В настоящее время МАУ у больных АГ и СД считается маркером повреждения почек и патологических изменений сердечно-сосудистой системы. Установлено, что возникновение МАУ связано с повышением внутриклубочкового давления. Показано, что антипротеинуретическая активность у разных антигипертензивных препаратов весьма различается. Для развития антипротеинуретического действия диуретиков, β-адреноблокаторов, а также некоторых АК требуется сопутствующее снижение системного АД. Нифедипин вообще не обладает антипротеинуретическим действием. ИАПФ снижают протеинурию подчас даже без изменения системного АД, поскольку ингибируя образование АТ II, они расширяют преимущественно эфферентные артериолы, снижая, тем самым внутриклубочковое давление и проницаемость клубочков для белка. Цилазаприл обладает отчетливым нефропротективным эффектом [11]. У больных СД-2 с хронической почечной недостаточностью цилазаприл не только контролирует АД, но также уменьшает протеинурию и улучшает клиренс креатинина.

В последние годы появились сообщения о возможном ухудшении бронхиальной проходимости при лечении ИАПФ больных ХОБЛ или БА. В исследовании [13] изучено влияние цилазаприла на показатели функции внешнего дыхания у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. На фоне терапии цилазаприлом в дозе 2,5 мг раз в сутки наблюдалась положительная динамика спирографических показателей в 67,9% случаев в виде увеличения объема форсированного выдоха за 1 секунду на 11,4% (p<0,01); на 11% снизилось давление в легочной артерии.

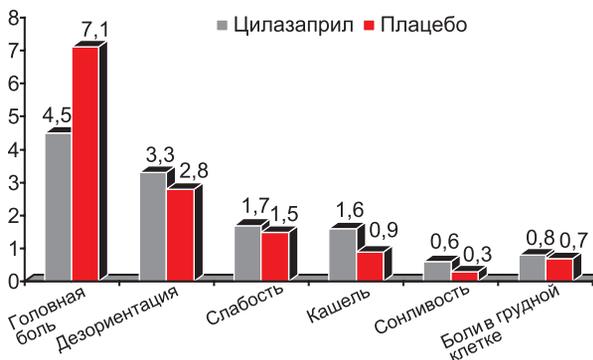


Рис. 4 Частота нежелательных явлений при терапии цилазаприлом в сравнении с плацебо [3].

Цилазаприл хорошо переносится. В упомянутом выше исследовании [3], в котором наряду с эффективностью изучалась переносимость цилазаприла, не было обнаружено достоверных отличий в сравнении с плацебо по частоте появления слабости, сонливости, головной боли и такого характерного для ИАПФ побочного эффекта как сухой кашель (рисунок 4). По данным разных авторов, частота развития сухого кашля на фоне терапии цилазаприлом не превышает 1,5% [3,4]. В случае перевода больных, получавших такие ИАПФ как каптоприл и эналаприл, и имевших сухой кашель, на цилазаприл,

у 60% пациентов наблюдалось полное исчезновение или явное уменьшение кашля [12]. В целом, частота отмены цилазаприла из-за возникновения нежелательных явлений не превышала 3,7% [4].

Таким образом, цилазаприл (Инхибейс®) является эффективным и хорошо переносимым антигипертензивным препаратом, обеспечивающим при однократном применении 24-часовой контроль АД. Препарат обладает органопротективным действием, метаболически нейтрален, уменьшает признаки ХСН, безопасен при ХОБЛ.

Литература

1. Johnston CI, Cubela R, Jackson B. Relative inhibitory potency and plasma drug levels of angiotensin converting enzyme inhibitors in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1988; 15(2): 123-9.
2. Fabris B, Chen B, Pucic V, et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 2): S6-13.
3. Kogler P. Cilazapril: a new non-thiol-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor. Worldwide clinical experience in hypertension. *Am J Med* 1989; 87(6B): S 50-5.
4. Rosenthal JB, Osowski U. Tolerance and efficacy of antihypertensive therapy by cilazapril in common practice. *Cardiology* 1996; S7: 54-9.
5. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of a beta-blocker. *Am J Hypertens* 1995; 8(3): 229-36.
6. Shieh SM, Sheu WH, Shen DD, et al. Improvement in metabolic risk factors for coronary heart disease associated with cilazapril treatment. *Am J Hypertens* 1992; 5(8): 506-10.
7. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Возможен ли адекватный контроль артериальной гипертонии в повседневной амбулаторной практике? Результаты Российского многоцентрового проекта «Инициатива». *Справ поликлин врача* 2004; 4: 3-8.
8. Kobrin I, Ben-Ishay D, Bompani R. Efficacy and safety of cilazapril in elderly patients with essential hypertension. *Am J Med* 1989; 88(Suppl 6B): S 33-6.
9. Dossegger L, Nielsen T, Preston C, Arabatzis N. Heart failure therapy with cilazapril: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(Suppl 3): S38-41.
10. The Cilazapril-Captopril Multicenter Group. Comparison of the effects of cilazapril and captopril versus placebo on exercise testing in chronic heart failure patients: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Cardiology* 1995; 86(1): 34-40.
11. Bursztyn M, Kobrin I, Fidel J, Ben-Ishay D. Improved kidney function with cilazapril in hypertensive type II diabetics with chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(3): 337-41.
12. Schneeweiss A. Therapy conversion to cilazapril in angiotensin conversion enzyme inhibitor-induced cough. Evaluation of the effect. *Cardiology* 1993; 82(Suppl 2): 22-8.
13. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Юсупова А.О. Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиоваск тер профил* 2005; 4(1): 78-92.

Поступила 29/06-2005