

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии

Е.П. Свищенко

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, инсульт

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) играют важную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Они являются препаратами первого ряда в лечении артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, диабетической нефропатии. В международных исследованиях, результаты которых опубликованы в 1999–2002 гг., продемонстрировано, что препараты этой группы уменьшают частоту осложнений АГ так же эффективно, как диуретики и β -адреноблокаторы, способность которых улучшать прогноз АГ доказана в многочисленных исследованиях еще 10–20 лет назад.

Особенности ингибиторов АПФ по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов

В Украине ингибиторы АПФ являются наиболее широко используемыми средствами для лечения больных с АГ. Исследование, проведенное нами с целью оценки приверженности врачей и больных к различным антигипертензивным препаратам [1], показало, что в 2002 г. среди всех антигипертензивных средств, принимаемых больными для лечения АГ, 47 % составили ингибиторы АПФ. Это в 2,2 раза больше, чем в 1998 г., когда препараты этой группы занимали пятую позицию после клофелина, адельфана, антагонистов кальция и β -адреноблокаторов (табл. 1).

В других странах наблюдается аналогичная тенденция. В Англии, по данным исследования Health Survey for England, в 1994 г. ингибиторы АПФ использовали для лечения АГ 26 % больных. В 1998 г. их применение увеличилось почти вдвое и достигло 50,8 % – наиболее высокого показателя по сравнению с другими классами антигипертензивных средств.

Очевидно, преимущество применения ингибиторов АПФ обусловлено не столько их антигипертензивной эффективностью, сколько хорошей пе-

реносимостью и благоприятным влиянием на органы-мишени.

По способности снижать артериальное давление (АД) ингибиторы АПФ не отличаются от препаратов других классов: β -блокаторов, диуретиков, антагонистов кальция, α_1 -адреноблокаторов или антагонистов рецепторов ангиотензина II. Монотерапия всеми указанными препаратами, по данным большинства исследователей, эффективна у 40–70 % больных с АГ. Однако по способности оказывать органопротекторное действие ингибиторы АПФ превосходят другие антигипертензивные средства: они в большей степени, чем другие препараты, уменьшают гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), замедляют развитие нефропатии у больных с АГ и сахарным диабетом, предупреждают прогрессирование сердечной недостаточности у больных с латентным нарушением систолической функции миокарда. Еще в большей степени приверженность врачей и больных к ингибиторам АПФ обусловлена хорошей переносимостью, что позволяет принимать их в течение длительного времени без существенного риска тяжелых побочных реакций.

Анализ исследований, посвященных оценке влияния различных классов антигипертензивных препаратов на поражение миокарда у больных с АГ, показывает, что большинство авторов считает ингибиторы АПФ наиболее эффективными средствами для обратного развития ГЛЖ (табл. 2).

Это связывают с подавлением образования ангиотензина II, который является мощным фактором роста, стимулирующим развитие ГЛЖ посредством ряда прямых и опосредованных механизмов: повышения системного АД и постнагрузки на левый желудочек; задержки натрия и воды с увеличением преднагрузки; прямого митогенного действия; усиления синтеза белков внеклеточной матрицы через стимуляцию фибробластов. Развитие ГЛЖ сопряжено с ухудшением исходов АГ:

Таблица 1

Частота предпочтительного назначения различных антигипертензивных препаратов практикующими врачами, %

Препарат	1998 г.	Препарат	2002 г.
1. Клофелин	36	1. Ингибиторы АПФ	47
2. Адельфан	33	2. Фиксированные комбинации препаратов 1-го ряда	39
3. Антагонисты кальция	33	3. Бета-блокаторы	27
4. Бета-блокаторы	25	4. Антагонисты кальция	24
5. Ингибиторы АПФ	21	5. Препараты 2-го ряда (клофелин, адельфан и др.)	22
6. Диуретики: всего	24	6. Тиазидные диуретики	8
фуросемид	18		
тиазидные	6		

Таблица 2

Влияние антигипертензивных препаратов на ГЛЖ (уменьшения массы левого желудочка, %)

Автор	Ингибиторы АПФ	Антагонисты кальция	Бета-блокаторы	Диуретики
B. Dahlof, 1992	-15	-8,5	-8	-11
S. Cruickshank, 1992	-16	-12	-9	-11
B. Schmieder, 1996	-13	-9	-5	-7

увеличением количества внезапных смертей, случаев сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Напротив, обратное развитие ГЛЖ, как показывают результаты Фремингемского исследования, ассоциируется с улучшением прогноза заболевания.

Вероятно, некоторые препараты могут уменьшать выраженность ГЛЖ так же или даже более эффективно, чем ингибиторы АПФ. На это указывают результаты исследования LIVE (1997), в котором тиазидоподобный диуретик, обладающий сосудорасширяющими свойствами, – индапамид – уменьшал ГЛЖ более существенно, чем эналаприл. Однако в целом диуретики (кроме индапамида) менее эффективны в воздействии на ГЛЖ и влияют на нее через принципиально другой механизм – уменьшение полости левого желудочка (за счет снижения притока крови), тогда как ингибиторы АПФ преимущественно уменьшают толщину его стенки.

Эффект ингибиторов АПФ на ГЛЖ проявляется довольно быстро – уже через несколько месяцев после начала терапии. Так в крупном исследовании, включившем 741 больного со стабильной гипертензией и ГЛЖ, показано, что лечение периндоприлом (4–8 мг в сутки) в течение трех месяцев уменьшает индекс массы миокарда левого желудочка в среднем на 13,5 г/м² с достоверным уменьшением толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки [13].

Кардиопротекторное действие ингибиторов АПФ подтверждено в крупных многоцентровых исследованиях, таких как HOPE, SAVE, SOLVD. Их результаты показали, что использование препа-

ратов этой группы уменьшает количество кардиальных осложнений у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогичные данные получены у постинфарктных больных (исследования AIRE, TRACE, ISIS-4, GISSI-3): применение ингибиторов АПФ в ранней фазе инфаркта миокарда существенно повышает выживаемость больных [7].

Помимо кардиопротекторного эффекта, ингибиторы АПФ оказывают выраженное нефропротекторное действие – более существенное, чем диуретики, β-блокаторы, антагонисты кальция. Они улучшают течение гипертензивной и диабетической нефропатии благодаря способности уменьшать внутригломерулярное давление, специфическую проницаемость мембраны клубочков и протеинурию, а также замедлять развитие гломерулосклероза. Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора при лечении диабетической нефропатии, обусловленной сахарным диабетом I или II типов [14].

Антигипертензивное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Различные ингибиторы АПФ в целом сопоставимы между собой по способности снижать уровень АД, однако различаются по времени наступления эффекта, его продолжительности, а также по тканевой селективности.

Наиболее быстродействующим является каптоприл, он же отличается наименьшей продолжительностью действия. Некоторые данные свидетельствуют о том, что каптоприл уступает другим препаратам этой группы не только по продолжительности, но и по выраженности антигипертен-

живного действия. Так, прямые сопоставительные исследования с периндоприлом показали, что каптоприл (50–100 мг в сутки) менее эффективен, чем периндоприл (4–8 мг в сутки): под влиянием каптоприла АД нормализуется у 44–57 % больных, в то время как под влиянием периндоприла – у 67–80 % [2, 11, 15]. Такие же данные получены при сравнении периндоприла с эналаприлом: соответственно 69,5 и 55,6 % больных [24].

Большое значение имеет продолжительность антигипертензивного действия. Это один из основных факторов, формирующих приверженность больных к лечению: чем продолжительнее действие препарата (и, соответственно, меньше количество его приемов в течение суток), тем больше пациенты расположены к длительному лечению. Пролонгированный эффект препарата важен также с точки зрения защиты больного от утреннего «всплеска» АД, который является одной из главных причин утренних сердечно-сосудистых катастроф – инфаркта миокарда, внезапной смерти, инсульта. Если больной принимает препарат утром, один раз в течение суток, его концентрация в крови (и, соответственно, влияние на АД) может оказаться слишком низкой в часы наибольшего риска [18]. Общепринятой является оценка длительности антигипертензивного эффекта препарата по отношению минимум/максимум (*trough/peak*, *T/P* в англоязычной литературе), которое отражает остаточный антигипертензивный эффект через сутки после его приема. Считают, что он должен составлять не менее 50–66 % максимального эффекта, наблюдающегося на пике действия препарата. Величина отношения *T/P* зависит не только от особенностей лекарственного средства (фармакокинетики и способности накапливаться в тканях), но и от дозы. Так, остаточный эффект лизиноприла в дозе 2,5 мг через сутки после приема составляет только 24 %, а увеличение дозы до 20 мг повышает его до 57 % [16]. По данным FDA (Food and Drug Administration, США), ингибиторы АПФ с наиболее высокой продолжительностью действия – это периндоприл (*T/P*=75–100 %) и трандолаприл (*T/P*=50–90 %).

Опыт использования периндоприла (Престариум®, «Сервье», Франция) в отделении гипертонической болезни Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины показывает, что при его применении в дозе 4 мг в сутки в течение 4 недель коэффициент *T/P* для систолического (САД) составляет 72 %, для диастолического (ДАД) – 86 %. Увеличение дозы до 8 мг в сутки повышает длительность антигипертензивного действия до 94 %

для САД и 100 % – для ДАД. Через 48 часов после приема последней дозы мы наблюдали остаточный эффект, составлявший 46 % максимального действия периндоприла на САД и 58 % – на ДАД. Эти данные показывают, что через двое суток после приема очередной дозы сохраняется около половины максимального антигипертензивного действия периндоприла, что делает его эффективным и безопасным при лечении больных, периодически забывающих принимать лекарство.

Очевидно, что продолжительность действия ингибиторов АПФ зависит от их способности проникать в ткани, особенно в ткани сосудов. В связи с этим следует напомнить, что непрерывный биосинтез ангиотензина II происходит как в циркулирующей крови, так и в различных тканях. Классические представления о ренин-ангиотензиновой системе (РАС) заключаются в том, что образование ангиотензина II осуществляется через каскад ферментативных реакций, включающих образование ангиотензина I из ангиотензиногена при помощи ренина, поступающего в кровь из юкстагломерулярного аппарата почек, и затем – превращение ангиотензина I в ангиотензин II при помощи АПФ. Последняя реакция осуществляется преимущественно в пределах легочного кровообращения, так как легочный эндотелий – главный источник АПФ, поступающего в системную циркуляцию. В 80-х годах прошлого столетия стало очевидным, что аналогичная РАС функционирует не только в крови, но и в кровеносных сосудах, почках, сердце, мозге, желудочно-кишечном тракте, половых железах – в этих тканях обнаружены все ее компоненты.

Полагают, что функции циркулирующей и тканевой РАС различны: первая отвечает за краткосрочные эффекты, такие как компенсаторное повышение АД в ответ на кровопотерю или ортостатическую гипотензию, вторая – за долговременные эффекты: структурную адаптацию миокарда и сосудов к хронической гипертонии, поддержание фильтрационного давления в почечных клубочках (табл. 3).

В соответствии с этим подавление циркулирующей РАС с помощью ингибиторов АПФ клинически проявляется быстрыми эффектами: снижением АД, которое хорошо коррелирует с уменьшением уровня АПФ в плазме, или восстановлением объема циркулирующей крови при гиповолемии. Подавление тканевой РАС отражается в отдаленных эффектах: длительном поддержании первоначального снижения АД, обратного развития ГЛЖ, восстановлении нормальных структурных соотношений в

Таблица 3
Патофизиологические эффекты активации РАС

Циркулирующая РАС	Тканевая РАС
<i>Кратковременные эффекты</i>	<i>Долговременные эффекты</i>
Реабсорбция Na и воды (альдостерон) Вазоконстрикция Положительное хронотропное действие	Внутриклубочковая гипертензия Ремоделирование и гипертрофия сосудов Гипертрофия миокарда

сосудах. Тканевые эффекты ингибиторов АПФ требуют проникновения препарата в ткани и локального подавления РАС.

Иммунологические исследования показали, что в ткани сосуда АПФ находится на поверхности эндотелиальных клеток в связанном с мембраной состоянии, а также в адвентиции. Медиальный слой содержит незначительное количество АПФ [8]. В сердце АПФ локализуется преимущественно в эндокарде и клапанном аппарате, а также в миокарде. Внутрисердечное образование ангиотензина II в физиологических условиях осуществляется преимущественно по пути, не связанному с АПФ, – с помощью химаз и других ферментов, которые образуют более 90 % внутрикардиального ангиотензина II [4]. Однако в условиях ишемии или сразу после развития инфаркта миокарда роль АПФ-зависимого пути образования ангиотензина II резко возрастает. Об этом свидетельствует значительное (5-кратное) увеличение концентрации АПФ в сердце, в периинфарктной зоне, а затем – в области образовавшегося рубца. Развитие постинфарктной гипертрофии миокарда и его ремоделирование также сопровождаются накоплением АПФ в ткани сердца. Напротив, во внутрисосудистом пространстве доминирующим в любых условиях (как в норме, так и при патологии) является АПФ-зависимый путь образования ангиотензина II [8].

Различные ингибиторы АПФ одинаково эффективно подавляют циркулирующий АПФ, о чем свидетельствуют как биохимические исследования, так и практически одинаковая степень снижения АД при их применении у больных с АГ. Однако они существенно различаются по тканевой селективности. Это хорошо видно на примере липофильных и гидрофильных препаратов: липофильные – периндоприл, рамиприл и эналаприл – проникают через гематоэнцефалический барьер и накапливаются в ткани мозга, в то время как гидрофильные – лизиноприл и квинаприл – нет. Клиническое значение этого факта неясно, так как гидрофильные и липофильные препараты не

различаются по антигипертензивному действию, однако очевидно, что способность препарата аккумулироваться в тканях почек, стенки сосуда, сердца может иметь важное значение для долговременных эффектов, таких как длительное поддержание антигипертензивного действия, нормализация структуры миокарда и сосудов, предупреждение развития нефропатии [9, 25].

Влияние ингибиторов АПФ на структуру и функцию сосудов

Ингибиторы АПФ, способные влиять на процессы ремоделирования стенки сосудов, отличаются высокой селективностью к тканям сосудов. Так, периндоприл, один из наиболее длительно действующих ингибиторов АПФ с доказанным нормализующим влиянием на структуру сосуда, подавляет АПФ в эндотелии и адвентиции так же эффективно, как и в плазме. Об этом свидетельствуют результаты исследования, выполненного с использованием сегментов маммарной артерии, полученной во время аорто-коронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [26]. Больные 1-й группы (n=7) в течение 2–3 недель до операции принимали периндоприл; второй (n=7) – не принимали периндоприл. Оказалось, что в 1-й группе активность АПФ в плазме уменьшалась на 70 %, в эндотелии маммарной артерии – на 65 %. Активность АПФ также снизилась в адвентиции – на 65 %.

Эти данные являются хорошим объяснением для полученных ранее сведений об изменении структуры сосудов под давлением периндоприла у больных с АГ [21]. Строение резистивных сосудов изучали морфометрическим методом, гистологический материал получали с помощью биопсии ягодичной мышцы. Исследование проводили дважды – до лечения и через 12 месяцев после начала антигипертензивной терапии. Были выявлены существенные различия в строении сосуда в зависимости от вида терапии. Лечение ателололом не влияло на структуру сосуда: его просвет оставался уменьшенным, а отношение стенки/просвет – увеличенным. Напротив, терапия ингибитором АПФ периндоприлом устраняла структурные изменения резистивных сосудов, увеличивала их просвет и нормализовала отношение толщины стенки к внутреннему диаметру сосуда.

Важно отметить, что степень снижения АД была одинаковой на фоне лечения обоими препаратами. Очевидно, нормализация структуры резистивных сосудов на фоне терапии периндоприлом обусловлена не гемодинамическим фактором

(снижением АД), а влиянием препарата на активность локальной РАС – подавлением образования ангиотензина II в эндотелии и адвентиции сосудов. Влияние периндоприла на уровень АПФ в наружном слое сосуда, богатом соединительной тканью, имеет особое значение для уменьшения концентрации коллагена и выраженности фиброза.

В исследовании [20], проведенном у больных с АГ, в течение года получавших периндоприл, была использована трансвенозная биопсия миокарда. Изучение строения артериол в биоптате предоставило прямое подтверждение того, что периндоприл значительно (в 2 раза) уменьшает выраженность фиброза в периартериолярной ткани.

Еще одно подтверждение способности ингибиторов АПФ влиять на структуру сосудов получено недавно в исследовании COMPLIOR [3]. В исследовании участвовало 1703 больных с АГ, у которых измеряли скорость пульсовой волны до и после 6-месячного лечения периндоприлом (4–8 мг в сутки). Скорость пульсовой волны после лечения значительно уменьшалась. Это показывает, что даже сравнительно непродолжительное лечение периндоприлом уменьшает выраженность структурных изменений в крупных сосудах, повышает их эластичность и податливость. И в этом исследовании, так же как в морфометрическом исследовании структуры резистивных сосудов, не обнаружено корреляции между снижением АД и изменением свойств сосудов. Уменьшение САД составило в среднем 14 мм рт. ст. Расчеты показывают, что это предполагает уменьшение скорости пульсовой волны на 4 %, однако в исследовании COMPLIOR наблюдали более значительное уменьшение ее скорости – на 9 %. Это указывает на наличие у периндоприла специфического действия на сосуды, не обусловленного гемодинамическим фактором. Очевидно, способность ингибитора АПФ аккумулироваться в тканях органов-мишеней имеет определяющее значение для устранения структурных изменений в них.

Наряду с влиянием на процесс ремоделирования сосудов, ингибиторы АПФ изменяют их функциональное состояние. Один из основных показателей способности сосуда к дилатации – увеличение кровотока в предплечье после кратковременной ишемии (проба с реактивной гиперемией). Ее использование показывает, что при лечении ингибиторами АПФ кровотока в предплечье может существенно увеличиваться. В эксперименте это свойство демонстрируют практически все ингибиторы АПФ, однако в клинике у пациентов с гипертонической болезнью или ИБС оно подтвер-

ждено только для периндоприла и квинаприла. Каптоприл, эналаприл, цилазаприл, в отличие от них, не улучшают кровоток во время этой пробы [6, 12].

Способность антигипертензивных препаратов усиливать вазодилатирующие свойства сосудов и увеличивать кровоток в предплечье во время пробы с реактивной гиперемией связывают с их влиянием на функцию эндотелия, который является источником мощных сосудорасширяющих веществ, таких как оксид азота (NO), простаглицлин и предполагаемый эндотелийзависимый гиперполярирующий фактор. Последние, проникая в близлежащие гладкомышечные клетки, вызывают их расслабление либо через цепь биохимических реакций (NO и простаглицлин), либо благодаря гиперполяризации мембраны (гиперполярирующий фактор). Ингибиторы АПФ способны стимулировать синтез NO и простаглицлина в эндотелии. Это действие опосредовано брадикинином: его локальное накопление активирует синтез указанных субстанций, что обеспечивает улучшение вазодилатирующих свойств сосуда, а также снижение способности гладкомышечных клеток к пролиферации и миграции.

Повышение уровня брадикинина в плазме и тканях и опосредованное им образование эндотелиальных релаксирующих факторов является универсальным свойством ингибиторов АПФ. Однако оно не всегда реализуется в клинически очевидную вазорелаксацию и увеличение кровотока: далеко не все ингибиторы АПФ увеличивают кровоток в предплечье во время пробы с реактивной гиперемией (см. выше). Возможно, это связано с различным влиянием препаратов на биоактивность NO: ее повышение в процессе лечения ингибитором АПФ способствует продвижению молекулы NO из эндотелия в медиальный слой сосуда, где через образование циклического гуанидинмонофосфата она вызывает релаксацию гладкой мышцы.

Интересно отметить, что антагонисты рецепторов ангиотензина II – препараты, близкие по механизму действия к ингибиторам АПФ, – в отличие от периндоприла и квинаприла, не усиливают эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с АГ или ИБС. В исследовании BANF установлено, что после 8-недельного лечения лозартаном у больных с ИБС дилатация плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией не усиливается [6]. Аналогичные результаты получены при исследовании другого антагониста рецепторов ангиотензина II – телмисартана. От-

сутствие влияния этих препаратов на эндотелий-зависимую вазодилатацию, очевидно, обусловлено отсутствием брадикининзависимого механизма образования NO.

Ингибиторы АПФ и инсульт: исследование PROGRESS

Антигипертензивная терапия эффективно предупреждает развитие инсульта. Это доказано в многочисленных исследованиях с использованием диуретиков, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Основным фактором, определяющим этот эффект, является снижение АД и уменьшение прямого повреждающего действия гипертензии на сосуды мозга. Вместе с тем снижение системного АД может сопровождаться ухудшением мозгового кровотока, что хорошо видно на примере ортостатической гипотензии, часто наблюдающейся у пожилых людей на фоне лечения диуретиками или у больных любого возраста при терапии α_1 -адреноблокаторами. У больных с острым ишемическим инсультом лечение нимодипином сопряжено с понижением системного АД, которое коррелирует с ухудшением выживаемости больных [22]. В отличие от этого, снижение АД на фоне терапии ингибиторами АПФ не сопровождается ухудшением мозгового кровотока. Так, у больных с тяжелым атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий и недавно перенесенным ишемическим инсультом лечение ингибитором АПФ периндоприлом не нарушает ауторегуляцию мозгового кровотока и не уменьшает церебральную перфузию, несмотря на выраженное антигипертензивное действие [5, 23]. Это связывают с улучшением податливости стенок сосудов мозга, а также дилатацией экстракраниальных артерий под влиянием периндоприла.

Исследование PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) проведено с целью оценки влияния терапии, базирующейся на использовании ингибитора АПФ периндоприла, на частоту развития инсультов у больных, которые уже перенесли инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения [19]. Известно, что каждый шестой больной с подобным анамнезом переносит повторное нарушение мозгового кровообращения в течение ближайших 5 лет, при этом исход повторного инсульта, как правило, хуже, чем предыдущего [10].

В исследовании приняли участие 6105 больных и 172 медицинских центра в Азии, Австралии и Европе. Больные были рандомизированы на две

Таблица 4
Результаты исследования PROGRESS

Исход болезни	Частота возникновения в группах, %	
	1-й	2-й
Смерть	10,0	10,4
Инсульт	10,1**	13,8
Инфаркт миокарда (нефатальный)	2,0*	3,1
Все сердечно-сосудистые осложнения	15,0**	19,8

Примечание. * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,0001$.

группы: в 1-ю группу ($n=3051$) вошли больные, получавшие активное лечение, во 2-ю ($n=3054$) – плацебо. Активное лечение предусматривало гибкий режим, базировавшийся на применении периндоприла (4 мг в сутки) с добавлением при необходимости диуретика индапамида (2,5 мг в сутки). Лечение проводилось двойным слепым методом. Наряду с периндоприлом, больные получали всю необходимую терапию (включая антигипертензивную, аспирин, антикоагулянты), которую назначали им лечащие врачи.

Через 4 года (10 %) 307 пациентов 1-й группы перенесли повторный инсульт (табл. 4). Во 2-й группе инсульт перенесли 420 пациентов (13,8 %). Эти данные указывают на снижение риска инсульта в группе активного лечения на 28 %. Среди больных, принимавших комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом, снижение риска повторного инсульта составило 43 %. Расчеты показывают, что такая терапия, проводимая в течение 5 лет, позволяет предупредить 1 инсульт при лечении 11 больных. Это превосходит эффективность первичной профилактики инсультов с помощью антигипертензивной терапии: для того чтобы предупредить 1 инсульт, необходимо лечить в течение 5 лет 52 больных с относительно умеренной АГ (ДАД менее 115 мм рт. ст.) или 29 больных с тяжелой АГ (ДАД более 115 мм рт. ст.) [10].

Помимо влияния на частоту возникновения инсульта, терапия периндоприлом в исследовании PROGRESS существенно уменьшала (на 38 %) риск развития инфаркта миокарда. Это более значительное уменьшение риска инфаркта миокарда, чем то, которое наблюдали в большинстве других исследований, посвященных оценке антигипертензивной терапии. Очевидно, оно отражает кардиопротекторное действие периндоприла, его способность уменьшать выраженность структурных изменений миокарда и сосудов и повышать коронарный резерв. Уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта на фоне те-

рапии периндоприлом в исследовании PROGRESS наблюдали во всех возрастных группах, независимо от уровня АД (и при нормальном, и при повышенном АД), а также у больных с сахарным диабетом и без него. Эти результаты показывают, что сосудистые и миокардиальные эффекты периндоприла являются клинически значимыми для улучшения прогноза у больных с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема. Методичний посібник. – К., 2002. – 101 с.
2. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Fimardi G. et al. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial // *Amer. J. Med.* – 1992. – Vol. 92. – P. 79-83.
3. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Pulse wave velocity as end-point in large-scale intervention trial. The Complior study // *J. Hypertension.* – 2001. – Vol. 19. – P. 813-818.
4. Balcells E., Meng Q.C., Johnson W.H. Jr. et al. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species consideration // *Amer. J. Physiology.* – 1997. – Vol. 273. – P. 1769-1774.
5. Dyker A.G., Grosset D.G., Lees K.R. Perindopril reduced blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 580-583.
6. Enseleit F., Hurlimann D., Luscher T.F. Vascular protective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and their relation to clinical events // *J. of Cardiovasc. Pharmacology.* – 2001. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. 521-526.
7. Ertl G., Hu K. Antiischemic potential of drugs related to the renin-angiotensin system // *J. of Cardiovasc. Pharmacology.* – 2001. – Vol. 37 (Suppl.). – P. 11-20.
8. Fabiani M.E., Dinh D.T., Nassis L. Angiotensin-converting enzyme: basic properties distribution and functional role // *Hypertension.* – 2000. – P. 90-100.
9. Gerbrandt K.R., Yedinak K.C. Formulary management of ACE inhibitors // *Pharmacoeconomics.* – 1996. – Vol. 10(6). – P. 594-613.
10. van Gijn J. The PROGRESS Trial: preventing strokes by lowering blood pressure in patients with cerebral ischemia. Emerging therapies: critique of important advance // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 319-320.
11. Grandi A.M., Venco A., Barzizza F. et al. Double-blind comparison of perindopril and captopril in hypertension: effects on left ventricular morphology and function // *Hypertension.* – 1991. – Vol. 4. – P. 516-520.
12. Hornig B., Arakawa N., Haussmann D., Drexler H. ACE-inhibition

- with quinapril improves endothelial function in patients with chronic heart failure due to increased availability of nitric oxide: potential role of affinity to tissue ACE (Abstr.) // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 671.
13. Hurst M., Jarvis B. Perindoprilan updated review of its use in hypertension // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61. – № 6. – P. 867-896.
 14. Julis S., Majahalm S., Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 14. – № 11. – P. 310-316.
 15. Lees K.R., Reid J.L., Scott M.G. et al. Captopril versus perindopril: a double blind study in essential hypertension // *Hypertension.* – 1989. – Vol. 3. – P. 17-22.
 16. Meredith P.A., Elliott H.L. ACE inhibition and 24-hour control of blood pressure // *Science Press,* 1997. – 56 p.
 17. Morgan T., Anderson A., Jones E. The effect on 24h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 15, № 2. – P. 205-211.
 18. Myers M.G. A dose-response study of perindopril in hypertension: effect on blood pressure 6 and 24h after dosing. Perindopril Multicentre Dose-Response Study Group // *Cardiology.* – 1996. – Vol. 12. – P. 1191-1196.
 19. PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rationale and design for PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 14 (Suppl.). – P. 41-45.
 20. Schwartzkopff B., Brehm M., Mundhenke M. et al. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 220-225.
 21. Thybo N.K., Stephens N., Cooper A. et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25. – P. 474-481.
 22. Wahlgren N.G., McMahon D.G., De Keyser J. et al. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke // *Cerebrovasc. Disease.* – 1994. – Vol. 4. – P. 204-210.
 23. Walters M.R., Bolster A., Dyker A.G. et al. Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion in stroke patients with carotid disease // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 473-478.
 24. Yoshinara K., Sarut T., Abe K. et al. Clinical evaluation of monotherapy with perindopril, an ACE inhibitor in the treatment of essential hypertension: double-blind parallel comparison with enalapril // *Rinsho Iyaku.* – 1997. – Vol. 13. – P. 4259-4297.
 25. Zannad F., Bernaud C.M., Fay R. Double-blind, randomized multicentre comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24 h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. General Physicians Investigators' Group // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 17. – P. 137-146.
 26. Zhuo J.L., 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. – Vol. 96. – P. 174-182.

Поступила 12.12.2002 г.

Usage of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of arterial hypertension

E.P. Svishchenko

The article highlights modern concepts of treatment of arterial hypertension (AH) by ACE inhibitors. The results of original research dedicated to estimate the compliance of physicians and patients to different antihypertensive drugs are presented. Among all antihypertensive medications ACE inhibitors are the most frequently prescribed in Ukraine (47 %). This is 2,2 times more than in 1998, when the ACE inhibitors took 5th position after Clofelin, Adelfan, calcium channel blockers and beta-blockers. The explanations for such preference are good tolerance and proven ability to prevent AH complications. The organ-protective action of ACE inhibitors is underlined. Tissue selectivity of ACE inhibitors is very important for their antihypertensive and organ-protective efficacy. The duration of renin-angiotensin system blockade is also of paramount importance. FDA of USA confirmed that perindopril has the largest T/P ratio (75–100 %) among all ACE inhibitors. Numerous clinical studies show that perindopril provides effective 24-hours BP decreasing. Due to effective blockade of plasma and tissue ACE, perindopril is proven to improve cardiovascular remodeling. In PROGRESS study perindopril-based therapy decreased risk of stroke by 28 %, myocardial infarction – by 38 % and heart failure – by 26 %.