

# Результаты исследования EUROPA

Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Сердечно-сосудистые заболевания, в основном ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются ведущей причиной смертности в большинстве стран мира [1]. За последние несколько десятилетий прогресс профилактики и лечения этих заболеваний привел к значительному улучшению прогноза для больных [2, 3]. Тем не менее, риск развития сердечно-сосудистых осложнений остается высоким, и, несмотря на применение аспирина, статинов и  $\beta$ -блокаторов, прогрессирование заболевания может быть остановлено лишь у небольшой доли больных [4]. Необходимы более эффективные средства вторичной профилактики, и иАПФ могут заполнить эту важную нишу. Данные препараты эффективно снижают заболеваемость и смертность больных с сердечной недостаточностью, нарушением функций левого желудочка, артериальной гипертонией, больных с анамнезом инфаркта миокарда (ИМ) и других больных из групп высокого риска [5-11]. Результаты ранее проведенных исследований ингибиторов АПФ позволяют предположить, что эти препараты могут снижать частоту ИМ и потребность в реваскуляризации среди больных с сердечной недостаточностью и нарушением функции левого желудочка [12, 13]. Исследование профилактики кардиологических осложнений (исследование HOPE) подтвердило благоприятный эффект иАПФ у больных в возрасте 55 лет и старше, имеющих высокий риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений на фоне сахарного диабета, артериальной гипертонии, инсульта или периферических сосудистых заболеваний [11]. Помимо снижения АД, ингибиторы АПФ оказывают прямое кардиопротективное действие за счет снижения уровня ангиотензина II и повышения доступности брадикинина [14]. Следовательно, торможение активности АПФ может оказывать антиатеросклеротическое действие, ослаблять формирование неоинтимы, улучшать функцию эндотелия и фибринолиз, стабилизировать бляшки [15-17]. В моделях на животных иАПФ вызывали обратное развитие атеросклероза [18]. Такой широкий спектр антиатеросклеротического действия иАПФ позволяет предположить, что эти препараты могут применяться у всех больных с ИБС, а не только у больных с нарушением функции левого желудочка, сердечной недостаточностью или высоким риском развития острых атеросклеротических осложнений [11-15].

Может ли иАПФ - периндоприл - уменьшать частоту острых сердечно-сосудистых осложнений у больных из группы низкого риска, имеющих стабильную ишемическую болезнь сердца без признаков сердечной недостаточности? Для этого было проведено рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators) [31], в котором изучалась способность иАПФ — периндоприла - уменьшать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоту ИМ и остановки сердца в широкой популяции больных со стабильной ИБС, не имеющих сердечной недостаточности или выраженной артериальной гипертонии. В исследовании использовался длительно действующий иАПФ периндоприл, так как помимо гипотензивного, он обладает подтвержденным противоишемическим и антиатерогенным действием, а также влияет на процесс ремоделирования миокарда [19-23].

## Пациенты и методы

**Пациенты.** В период с октября 1997 по июнь 2000 г. проводился отбор в исследование мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше, не имевших клинических признаков сердечной недостаточности, но страдающих ИБС, что подтверждалось наличием в анамнезе ИМ (более чем за 3 мес. до скрининга), проведением чрескожной или хирургической реваскуляризации коронарной артерии (более чем за 6 мес до скрининга), либо ангиографическим подтверждением сужения одной или нескольких коронарных артерий по крайней мере на 70%. Мужчины также включались в исследование при наличии у них в анамнезе боли в груди и положительных результатов электро- и эхокардиографии или тестирования с физической нагрузкой. В исследование не включали больных с клиническими призна-

ками сердечной недостаточности, планируемой реваскуляризацией сосудов, артериальной гипотонией (систолическое давление в положении сидя <110 мм рт.ст.), неконтролируемой артериальной гипертонией (систолическое АД >180 мм рт.ст. или диастолическое АД >100 мм рт.ст., либо оба эти признака одновременно), почечной недостаточностью (креатинин >150 мкмоль/л), уровнем калия в сыворотке крови > 5,5 ммоль/л, а также больных, принимавших иАПФ менее чем за 1 мес. до скрининга.

От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

**Методы.** Во вводном периоде (run-in period) в течение 2 нед. все включенные в исследование больные перорально принимали периндоприл в дозе 4 мг 1 раз в день (по утрам) в дополнение к обычно принимаемым лекарствам. Если эта доза хорошо переносилась, то за-

тем в течение 2 нед. больные таким же образом принимали препарат в дозе 8 мг 1 раз в день. Больные старше 70 лет в 1-ю нед. получали периндоприл в дозе 2 мг 1 раз в день, во 2-ю нед. — в дозе 4 мг 1 раз в день, а в последние 2 нед. — в дозе 8 мг 1 раз в день. После окончания пробного периода больных случайным образом распределяли в группы, которые по крайней мере 3 года должны были принимать либо периндоприл (8 мг = 2 таблетки 1 раз в день), либо плацебо. При плохой переносимости эта доза могла быть снижена до 4 мг 1 раз в день (рис. 1).

Больных обследовали через 3 и 6 мес. после начала лечения, а затем каждые 6 мес. При этом с помощью стандартного сфигмоманометра измеряли АД 2 раза после минимум 5 мин. отдыха. Кроме того, определяли частоту сердечных сокращений в положении сидя, а также измеряли концентрацию натрия, калия и креатинина в сыворотке крови в пробном периоде, в момент рандомизации и затем 1 раз в год.

Основным регистрируемым показателем являлся суммарный показатель смертности от сердечно-сосудистых причин, частоты нефатального ИМ или остановки сердца с успешной реанимацией. Дополнительными регистрируемыми показателями являлись: суммарный показатель общей смертности, частоты нефатального ИМ, частоты госпитализаций по по-

ду нестабильной стенокардии и частоты остановки сердца с успешной реанимацией; суммарный показатель смертности от сердечно-сосудистых причин и частоты нефатального ИМ, а также частота индивидуальных компонентов этих суммарных показателей, частота реваскуляризации (шунтирования коронарной артерии или чрескожной реваскуляризации), инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Диагноз ИМ устанавливали по критериям Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологии [25].

Указанное выше определение основного регистрируемого показателя было принято к моменту окончания исходно установленного срока наблюдения. До этого в качестве основного регистрируемого показателя исходно был установлен суммарный показатель общей смертности, частоты нефатального ИМ, нестабильной стенокардии или остановки сердца с успешной реанимацией. Это изменение протокола было обусловлено следующими причинами. Во-первых, в клиническую практику были внедрены новые, более точные и чувствительные методы выявления ИМ у больных с острыми коронарными симптомами. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологии, всех больных с повышенным уровнем маркеров некроза

Рис. 1.

Схема исследования EUROPA

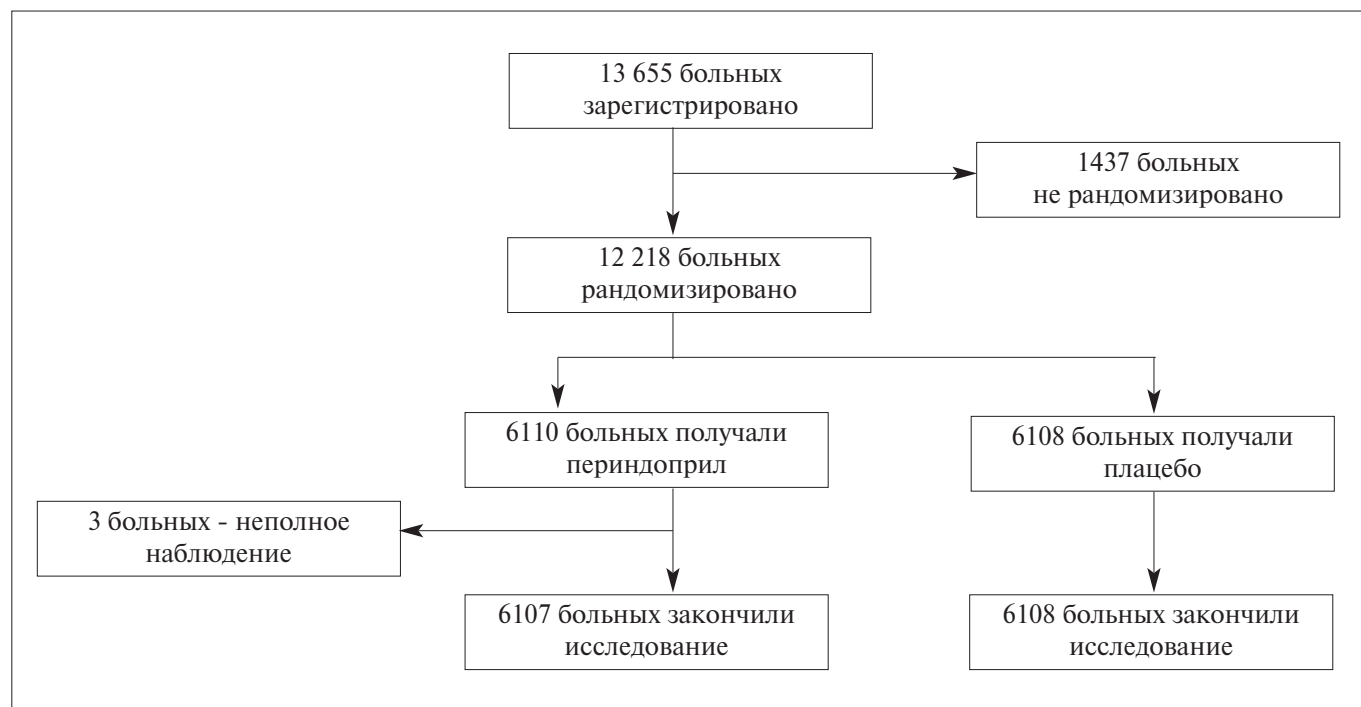


Таблица 1

Исходные характеристики больных

Показатель	Периндоприл (n=6110)	Плацебо (n=6108)
Средний (SD) возраст (лет)	60 (9)	60 (9)
Женщины (%)	884 (14,5%)	895 (14,7%)
Наличие в анамнезе ишемической болезни сердца		
<i>инфаркт миокарда</i>	3962 (64,9%)	3948 (64,7%)
<i>чрескожная коронарная ангиопластика</i>	1773 (29,0%)	1800 (29,5%)
<i>аорто-коронарное шунтирование</i>	1790 (29,3%)	1797 (29,4%)
Наличие ишемической болезни сердца, подтвержденное		
<i>ангиографически (стеноз &gt;70%)</i>	3693 (60,4%)	3696 (60,5%)
<i>положительный результат теста с нагрузкой (для мужчин)</i>	1380 (22,6%)	1422 (23,3%)
Наличие в анамнезе инсульта или ПНМК	210 (3,4%)	199 (3,3%)
Периферическая ангиопатия	432 (7,1%)	451 (7,4%)
Артериальная гипертензия*	1650 (27,0%)	1662 (27,2%)
Сахарный диабет	721 (11,8%)	781 (12,8%)
Гиперхолестеринемия**	3869 (63,3%)	3868 (63,3%)
Сопутствующие препараты		
<i>антитромбоцитарные препараты</i>	5613 (91,9%)	5662 (92,7%)
<i>гиполипидемические препараты</i>	3534 (57,8%)	3499 (57,3%)
<i>β-блокаторы</i>	3790 (62,0%)	3745 (61,3%)
<i>блокаторы кальциевых каналов</i>	1935 (31,7%)	1891 (31,0%)
<i>нитраты</i>	2613 (42,8%)	2629 (43,0%)
<i>диуретики</i>	555 (9,1%)	573 (9,4%)
Средняя (SD) частота сердечных сокращений (уд/мин)	68 (10)	68 (10)
Среднее (SD) систолическое АД (мм рт. ст.)	137 (16)	137 (15)
Среднее (SD) диастолическое АД (мм рт. ст.)	82 (8)	82 (8)

**Примечание.** Если не указано иначе, данные представлены как проценты. ПНМК - преходящее нарушение мозгового кровообращения.

\* - АД >160/95 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов. \*\* - холестерин >6,5 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов.

миокарда (креатинкиназа-МВ, сердечный тропонин Т или сердечный тропонин I) следует рассматривать как имеющих ИМ и отличать их от больных с нестабильной стенокардией без некроза миокарда [25]. Нестабильная стенокардия без некроза миокарда больше не считалась значимым показателем, учитывая субъективность этого диагноза и его благоприятный прогноз; соответственно это состояние было исключено из списка основных регистрируемых показателей. Во-вторых, доля смертности от сердечно-сосудистых причин в общей смертности больных в группе пе-

риндоприла оказалась ниже ожидавшейся (примерно 60%). Поскольку торможение активности АПФ, вероятно, не влияет на смертность от несердечно-сосудистых причин, исследователи в основной регистрируемый показатель включили смертность от сердечно-сосудистых причин вместо общей смертности. Исходно установленный основной регистрируемый показатель остался первым дополнительным регистрируемым показателем. Эти изменения были согласованы с Наблюдательным советом исследования EUROPA в январе 2002 г. – более чем за 1 год до окончания исследования,

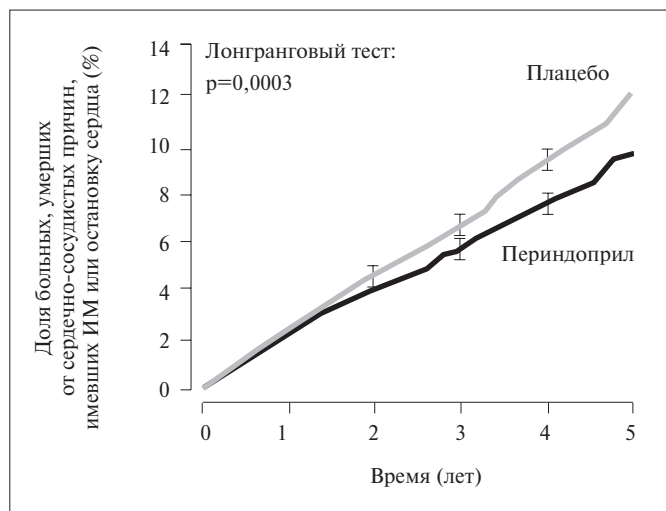
Таблица 2

Причины прекращения лечения

Причина	Периндоприл (n=6110)	Плацебо (n=6108)
Кашель	162 (2,7%)	32 (0,5%)
Снижение давления	60 (1,0%)	17 (0,3%)
Почечная недостаточность	20 (0,3%)	16 (0,3%)
Непереносимость	144 (2,4%)	80 (1,3%)
Появление регистрируемого клинического события	376 (6,2%)	460 (7,5%)
Повышение давления	22 (0,4%)	46 (0,8%)
Отказ больного	261 (4,3%)	257 (4,2%)
Другое	347 (5,7%)	359 (5,9%)
Всего	1391 (22,8%)	1266 (20,7%)

Рис. 2

Срок до появления первого основного регистрируемого события (серьезные неблагоприятные явления указаны) [31]



Количество пациентов с риском						
Плацебо	6108	5943	5781	5598	4450	71
Периндоприл	6110	5957	5812	5653	4515	64

когда его результаты еще не были известны. При новом основном регистрируемом показателе требовалось зарегистрировать дополнительно 775 острых состояний, чтобы выявить относительное снижение частоты этого показателя на 21% при статистической чувствительности по крайней мере 90%. Чтобы набрать в исследование необходимое количество больных, предполагаемый срок исследования был продлен на 1 год. У всех больных последнее посещение врача (или контакт с ним) должно было состояться в период с 1 октября 2002 по 30 апреля 2003 г.

Независимый комитет по анализу клинических данных сопоставлял все сведения о подозреваемых острых состояниях с первичными материалами, а Независимый совет по контролю данных о безопасности рассматривал полученные результаты 4 раза в ходе исследования.

**Статистический анализ.** В логранговом тесте, который проводился с учетом всех больных, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, анализировался срок до появления первого основного регистрируемого события. Кумулятивное накопление случаев острых сердечно-сосудистых состояний со временем оценивали по методу *Каплан-Мейера*. Для оценки снижения риска появления основного и дополнительных регистрируемых клинических событий использовали модель Кокса. В двух группах больных сравнивали частоту развития острых состояний с доверительным интервалом 95% вероятности (ДИ =95%).

В подгруппах больных с определенными клиническими характеристиками также проводили описательный анализ основного регистрируемого показателя. Во всех анализах учитывали всех больных, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Для учета результатов четырех промежуточных анализов [26] был установлен уровень значимости отличия основного показателя 0,41. Для других показателей отличие было достоверно при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

В исследование было включено 13 655 больных; из них 8775 (64%) имели в анамнезе ИМ, 8302 (61%) ранее подвергались ангиографии из-за выраженного стеноза сосудов, 7550 (55%) проводилась реваскуляризация и 1670 (12%) имели сахарный диабет. В исследование были включены 603 (5%) мужчины, имевших только положительный результат теста с физической нагрузкой. После вводного периода была проведена рандомизация 12 218 больных, в том числе 10 439 (85%) мужчин и 1779 (15%) женщин (рис. 1). Причинами того, что часть включенных в исследование больных не была рандомизирована, являлись:

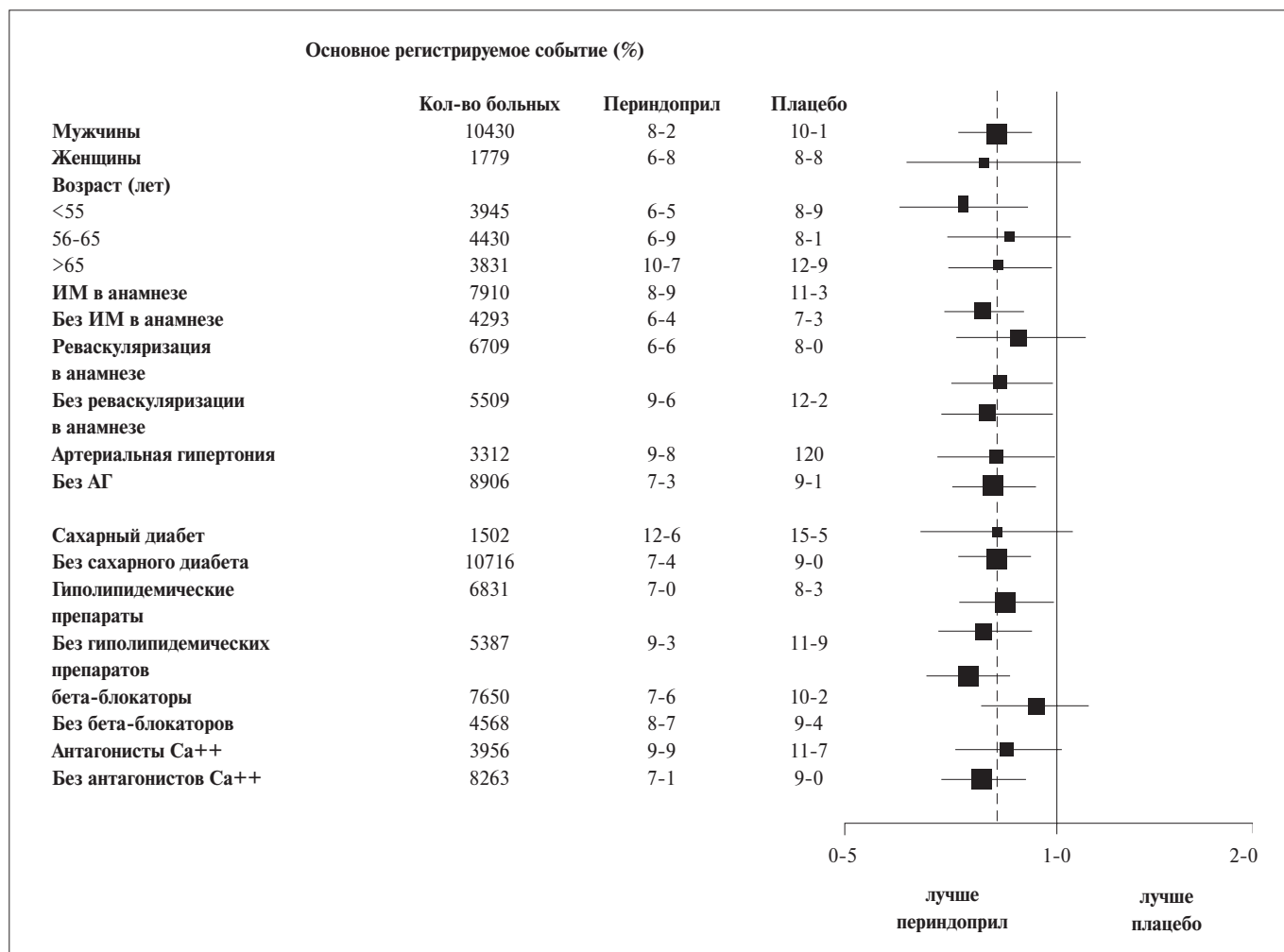
- появление гипотонии (290),
- повышение концентрации калия или креатинина в крови (149),
- другие симптомы непереносимости (332),

Таблица 3

Частота основного и некоторых дополнительных регистрируемых событий

Регистрируемые события	Периндоприл (n=6110)	Плацебо (n=6108)	Снижение относительного риска	p
Смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или остановка сердца	488 (8,0%)	603 (9,9%)	20% (9-29)	0,0003
Смерть от сердечно-сосудистых причин	215 (3,5%)	249 (4,1%)	14% (-3 - 28)	0,107
Несмертельный ИМ	295 (4,8%)	378 (6,2%)	22% (10-33)	0,001
Остановка сердца	6 (0,1%)	11 (0,2%)	46% (-47 - 80)	0,22
Общая смертность, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия или остановка сердца	904 (14,8%)	1043 (17,1%)	14% (6-21)	0,0009
Общая смертность	375 (6,1%)	420 (6,9%)	11% (-2 - 23)	0,1
Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности	63 (1,01%)	103 (1,7%)	39 (17-56)	0,002

Благоприятное влияние периндоприла на основной регистрируемый показатель в заранее определенных подгруппах больных



Примечание. ИМ - инфаркт миокарда; размер квадратов пропорционален количеству больных в данной подгруппе. ---- - пунктирная линия обозначает общий относительный риск.

- развитие серьезных острых клинических состояний (75),
- плохое соблюдение лечения (80),
- невыполнение критериев включения/исключения (44),
- отзыв согласия на участие в исследовании (9);
- в 446 случаях причина отсутствия рандомизации не указана, а еще 12 больных вовсе не были рандомизированы.

Средний срок наблюдения составил 4,2 года. В течение исходно установленного срока наблюдения регистрируемые события были выявлены у всех, кроме 3, больных. 1588 (13%) больных не приняли участия в продолжении исследования, необходимость которого была вызвана изменением основного регистрируемого показателя (эти больные не смогли или не захотели начать или продолжить прием исследуемого препарата).

Средний возраст больных составил 60 лет (SD=9), из них 7910 (65%) имели в анамнезе ИМ, 5709 (55%) ранее подвергались ангиографии, реваскуляризации

или обеим процедурам, 1670 (12%) имели подтвержденный сахарный диабет в анамнезе или принимали противодиабетические препараты в момент исследования, 3312 (27%) — артериальную гипертензию (АД>160/85 мм рт.ст. или принимали гипотензивные препараты) и 7737 (63%) - гиперхолестеринемию (уровень холестерина >6,5 ммоль/л или принимали гиполипидемические препараты) (табл. 1). В момент рандомизации у 81% больных не было стенокардии, у 17% был диагноз стенокардии (II степень по классификации Канадского общества по изучению сердечно-сосудистых заболеваний, CCS), а у 2% - стенокардия средней тяжести или тяжелая (III-IV степени по классификации CCS). 1,3% больных имели в анамнезе застойную сердечную недостаточность, но ни у одного больного не было клинических признаков сердечной недостаточности. По классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), у 10% боль-

ных выявили сердечную недостаточность I степени, но ни у одного больного не было более тяжелой сердечной недостаточности по этой классификации. В момент рандомизации 92% больных принимали антиромбоцитарные препараты, 62% - β-блокаторы, а 58% - гиполипидемические препараты. При регистрации через 3 года сопутствующие препараты принимали 11 547 (95%) больных: 91% больных принимал антиромбоцитарные препараты, 63% - β-блокаторы, а 69% - гиполипидемические препараты.

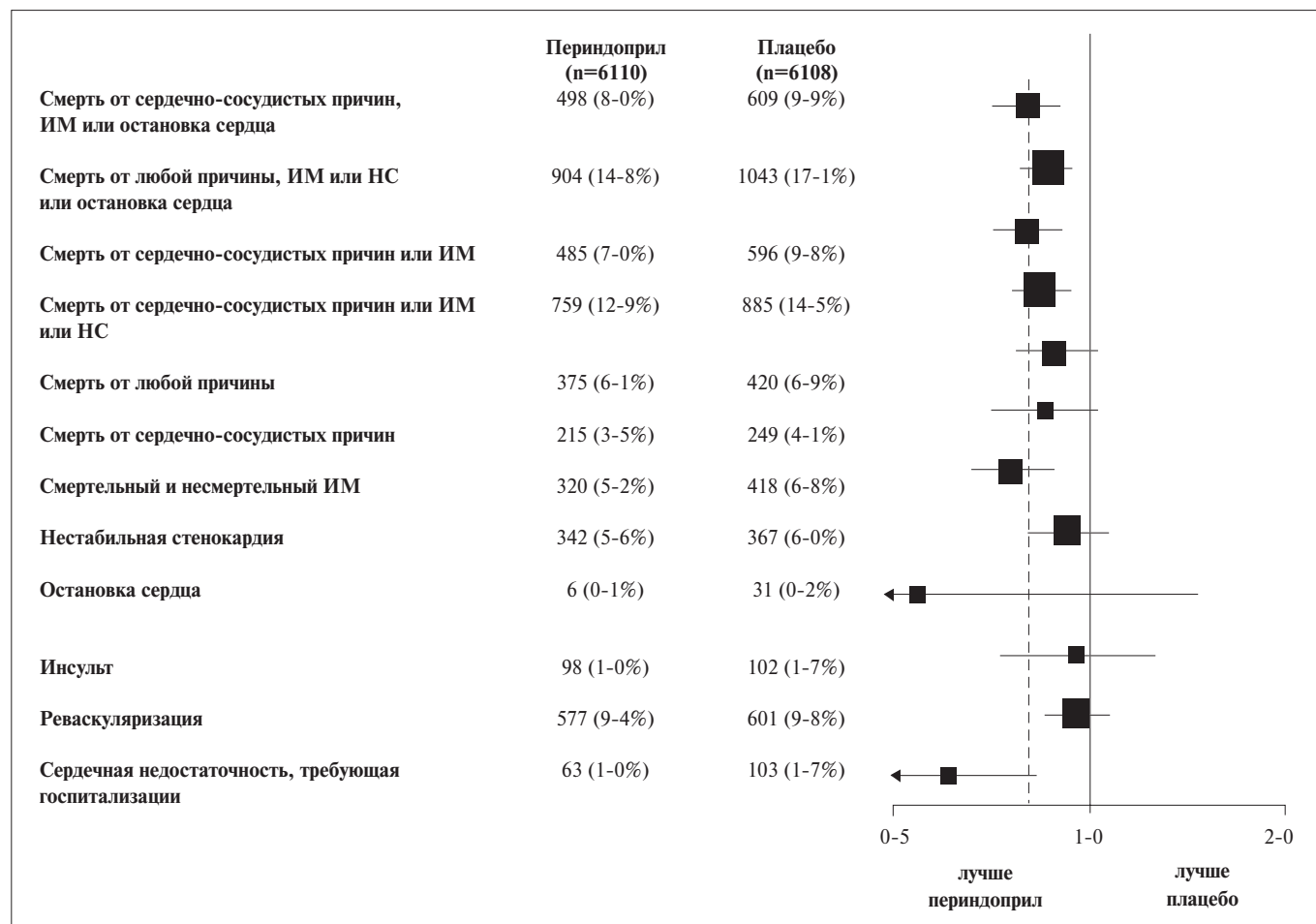
В течение вводного периода, в котором все больные получали периндоприл, среднее АД уменьшилось с 137/82 до 128/78 мм рт.ст. После рандомизации систолическое и диастолическое АД у больных, получавших периндоприл, оставалось стабильным, и в период лечения с двойным слепым контролем среднее АД у больных, получавших плацебо, было на 5/2 мм рт.ст. (SD 15/9) выше, чем у больных, получавших периндоприл. В этом периоде исследуемый препарат хорошо переносился (табл. 2). Среди больных, которым назначали периндоприл и пла-

цебо, через 3 года препараты продолжали принимать соответственно 81 и 84% больных. Большинство больных, которым было назначено получать периндоприл, через 3 года препарат принимали в исходной дозе 8 мг и только 7% больных за это время перешли на меньшую дозу 4 мг. Средний срок приема препарата составил 3,7 года при среднем сроке наблюдения 4,2 года.

Применение периндоприла сопровождалось значительным уменьшением основного регистрируемого показателя (суммарного показателя смертности от сердечно-сосудистых причин, частоты нефатального ИМ или остановки сердца с успешной реанимацией) ( $p=0,0003$ ; рис. 2). Основное регистрируемое событие выявлено у 488 (8%) больных, получавших периндоприл, и у 603 (10%) больных, получавших плацебо. Это соответствует снижению относительного риска на 20% (ДИ95% 9-29; табл. 3). Благоприятный эффект периндоприла начинал проявляться через 1 год лечения (относительное снижение риска 10%,  $p=0,35$ ) и в ходе исследования постепенно усиливался.

Рис. 4

Благоприятное влияние периндоприла на основной и некоторые дополнительные регистрируемые показатели



**Примечание.** ИМ - инфаркт миокарда; ИС - нестабильная стенокардия. Размер квадратов пропорционален количеству больных в данной подгруппе. --- - пунктирная линия обозначает общий относительный риск.

Благоприятный эффект периндоприла по основному регистрируемому показателю наблюдался во всех ранее выделенных подгруппах больных, хотя в некоторых подгруппах этот эффект не достигал уровня статистической значимости (рис. 3). Результат лечения улучшался во всех возрастных группах, у больных с артериальной гипертонией, сахарным диабетом или ИМ в анамнезе или без этих заболеваний. Важно отметить, что эффект также наблюдался среди больных, принимавших гиполипидемические препараты и  $\beta$ -блокаторы. Большинство больных (>90%) также принимали антитромбоцитарные препараты (в основном аспирин).

По сравнению с плацебо, применение периндоприла сопровождалось уменьшением всех дополнительных регистрируемых показателей, хотя для некоторых показателей это различие не достигало уровня статистической значимости (рис. 4). В частности, наблюдалось снижение на 14% (ДИ=95% 6-21) суммарного показателя общей смертности, частоты нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или остановки сердца ( $p=0,0009$ ), который был принят исходно в качестве основного регистрируемого показателя. Общая смертность больных при применении периндоприла была снижена по сравнению с плацебо на 11%, но это отличие было статистически недостоверно. Потребность в реваскуляризации, инсульт и сердечная недостаточность наблюдались нечасто - соответственно в 9,6, 16 и 1,4% случаев. Применение периндоприла значительно (на 39%, ДИ=95% 17-56,  $p=0,002$ ) снижало частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

### Обсуждение

Исследователи обнаружили достоверное благоприятное действие периндоприла в широкой популяции больных, имеющих стабильную ИБС без признаков сердечной недостаточности или выраженной артериальной гипертонии. Снижалась смертность от сердечно-сосудистых причин, частоты ИМ, остановки сердца, острых коронарных симптомов и сердечной недостаточности. Результаты подтверждают снижение частоты ИМ, обнаруженное в более ранних исследованиях при применении ингибиторов АПФ у больных с сердечной недостаточностью и нарушением функций левого желудочка [12, 13]. Кроме того, данные расширяют результаты исследования NOPE, в котором ингибиторы АПФ уменьшали частоту острых сердечно-сосудистых состояний у больных с ишемической болезнью сердца, имеющих высокий риск развития осложнений. В отличие от предыдущих исследований, ученые не обнаружили существенного снижения потребности в реваскуляризации, что может объясняться низкой исходной долей больных, подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аорто-коронар-

ному шунтированию (АКШ), и ожидаемо у асимптоматических больных из групп низкого риска.

Уровень риска у больных был ниже, чем в исследовании NOPE, в котором участвовали больные в возрасте 55 лет и старше, имевшие сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет и еще, по крайней мере, один дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании почти треть больных была моложе 55 лет, было меньше больных сахарным диабетом и артериальной гипертонией и больше больных принимали аспирин,  $\beta$ -блокаторы и гиполипидемические препараты. При среднем сроке наблюдения 4,5 года в исследовании NOPE смертность среди больных, получавших плацебо, составила 12%, смертность от сердечно-сосудистых причин - 8%, а частота ИМ (подтвержденного изменением Q-зубца) - 3%. В исследовании при среднем сроке наблюдения 4,5 года соответствующие цифры составили 7, 4 и 2%. Таким образом, ежегодная частота острых тяжелых состояний в исследовании NOPE была на 40-80% выше, чем в исследовании EUROPA. Применение иАПФ в исследовании NOPE снижало суммарную частоту клинически подтвержденного ИМ и смертность от сердечно-сосудистых причин на 21%. Аналогичный результат получен и в исследовании EUROPA - снижение за 4,2 года наблюдения (в среднем) с 10 до 8%, т.е. на 20%. При регистрации через 3 года 95% больных принимали сопутствующие препараты: антитромбоцитарные (91%), гиполипидемические (69%) и  $\beta$ -блокаторы (63%). Таким образом, благоприятный эффект иАПФ наблюдается при их назначении совместно с рекомендуемыми в настоящее время средствами вторичной профилактики.

Использовавшаяся в исследовании доза периндоприла 8 мг 1 раз в день хорошо переносилась. Примерно 10% больных по разным причинам не участвовали в исследовании после окончания пробного периода с приемом препарата по открытому принципу. Специфические побочные эффекты, например кашель, снижение АД или патологическое повышение уровня креатинина, наблюдались нечасто. После рандомизации частота отмены периндоприла и плацебо была одинаковой; кашель явился причиной 2,7% случаев отмены периндоприла и 0,5% случаев отмены плацебо.

В исследование включались больные без сердечной недостаточности. Хотя 65% больных ранее имели ИМ, только у 1,4% из них в ходе исследования развилась сердечная недостаточность. Это резко контрастирует с частотой новых случаев сердечной недостаточности 25%, наблюдавшейся среди больных с нарушением функций левого желудочка, которые участвовали в исследовании профилактики нарушений функций левого желудочка [7], и в некоторой степени подтверждает

отсутствие нарушений функций левого желудочка у больных, включенных в исследование EUROPA.

Влияние периндоприла на основной регистрируемый показатель, по-видимому, начинало проявляться через 1 год лечения, затем кумулятивные кривые накопления острых состояний в двух группах больных продолжали расходиться в течение всего оставшегося срока исследования. Различие основного регистрируемого показателя в двух группах больных было достоверно через 3 года лечения и позже. Постепенное появление и прогрессирование эффекта со временем согласуется с антиатеросклеротическим и гипотензивным действием иАПФ.

В нескольких исследованиях показано, что иАПФ влияют на различные аспекты процесса атеросклероза за счет торможения синтеза ангиотензина II и ослабления расщепления брадикинина [14-18, 27-29]. Ангиотензин II усиливает перекисное окисление липидов и образование радикалов кислорода, а также стимулирует экспрессию генов, кодирующих факторы воспаления, в частности белки-хемокины и молекулы адгезии лейкоцитов, что приводит к нарушению функций эндотелия. Кроме того, ангиотензин II усиливает пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и синтез ингибитора активатора плазминогена PAI-I. Наоборот, брадикинин нейтрализует негативные эффекты ангиотензина II и улучшает функции эндотелия за счет усиления экспрессии и активности конституциональной NO-синтазы, синтезирующей оксид азота. Брадикинин также подавляет экспрессию молекул адгезии и активность моноцитов, обладает антипролиферативным действием и стимулирует синтез тканевого активатора плазминогена. Улучшая баланс ангиотензина II и брадикинина, иАПФ способствуют поддержанию функций эндотелия сосудов и противодействуют появлению и прогрессированию атеросклероза. Однако эффекты разных иАПФ отличаются в количественном отношении. Ингибиторы тканевого АПФ (в том числе периндоприл) высоко липофильны и обладают высоким сродством к ферменту; такие иАПФ, вероятно, лучше проникают в атеросклеротическую бляшку.

У больных с артериальной гипертонией длительное снижение АД с помощью различных гипотензивных препаратов может уменьшать риск последующего развития острых сердечно-сосудистых осложнений [30]. Однако у больных с нормальным АД влияние снижения АД на риск развития сердечно-сосудистых осложнений неясно. Исследователи обнаружили одинаковый эффект периндоприла у больных с артериальной гипертонией и без нее. Кроме того, наблюдавшееся уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений при применении периндоприла было более глубоким, чем этого можно ожидать при наблюдавшемся снижении АД (в среднем 5/2 мм рт.ст.). Это свидетель-

ствует о том, что специфическое антиатеросклеротическое действие иАПФ нельзя не учитывать. Эти данные будут, вероятно, уточнены в спутниковом исследовании EUROPA, которое будет сфокусировано на развитии атеросклероза и функции эндотелия [24, 32].

Описанный благоприятный эффект периндоприла наблюдался при применении препарата совместно с другими средствами профилактики, в том числе с аспирином,  $\beta$ -блокаторами и гиполипидемическими препаратами, и выявлен во всех подгруппах больных. По оценкам, для предотвращения развития одного серьезного острого сердечно-сосудистого состояния примерно 50 больных должны получать лечение в течение 4 лет. Полученные результаты являются существенным аргументом в пользу того, что возможность применения периндоприла вместе с другими средствами профилактики должна рассматриваться для всех больных с ишемической болезнью сердца.

Кроме того, для лучшего понимания механизмов улучшения прогноза на фоне периндоприла у больных стабильной ИБС в рамках исследования EUROPA были организованы дополнительные исследовательские проекты [32]. Они предназначены для уточнения последствий ингибирования АПФ с помощью периндоприла на нейрогуморальную активность, тромбообразование, эндотелиальную дисфункцию, маркеры воспаления и состояние коронарного русла. Эти проекты включают:

- PERSUADE - оценка влияния периндоприла на клиническое течение заболевания у больных с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом (около 12% включенных в исследование EUROPA больных). Одновременно будет анализироваться риск развития диабетической нефропатии в данной группе;
- PERSPECTIVE - изучение эффекта периндоприла на течение атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования;
- PERFECT - оценка влияния периндоприла на функциональное состояние эндотелия плечевой артерии по результатам ультразвукового исследования высокого разрешения и пробы с реактивной гиперемией;
- PERTINENT - исследование прогностического значения определения некоторых сывороточных и плазменных маркеров, ассоциированных с развитием атеросклероза (воспалительные факторы и др.), и влияние периндоприла на их уровень;
- PERGENE - изучение генетических показателей у больных, включенных в исследование EUROPA.



## Abstract

Treatment with angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors reduces the rate of cardiovascular events among patients with left-ventricular dysfunction and those at high risk of such events. Investigators assessed whether the ACE inhibitor perindopril reduced cardiovascular risk in a low-risk population with stable coronary heart disease and no apparent heart failure. Investigators recruited patients from October, 1997, to June, 2000. 13 655 patients were registered with previous myocardial infarction (64%), angiographic evidence of coronary artery disease (61%), coronary revascularization (55%), or a positive stress test only (5%). After a run-in period of 4 weeks, in which all patients received perindopril, 12 218 patients were randomly assigned perindopril 8 mg once daily (n=6110), or matching placebo (n=6108). The mean follow-up

was 4,2 years, and the primary endpoint was cardiovascular death, myocardial infarction, or cardiac arrest. Analysis was by intention to treat. Mean age of patients was 60 years (SD 9), 85% were male, 92% were taking platelet inhibitors, 62% b-blockers, and 58% lipid-lowering therapy. 603 (10%) placebo and 488 (8%) perindopril patients experienced the primary endpoint, which yields a 20% relative risk reduction (95% CI 9–29, p=0,0003) with perindopril. These benefits were consistent in all predefined subgroups and secondary endpoints. Perindopril was well tolerated. Among patients with stable coronary heart disease without apparent heart failure, perindopril can significantly improve outcome. About 50 patients need to be treated for a period of 4 years to prevent one major cardiovascular event. Treatment with perindopril, on top of other preventive medications, should be considered in all patients with coronary heart disease.

## ЛИТЕРАТУРА

- Murray C., Lopez A. The Global Burden of Disease. Cambridge: Harvard University Press, 1996.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–89.
- Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Beiser A. et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89–92.
- Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
- Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
- The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
- Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–28.
- Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670–76.
- Wing L., Reid C., Ryan P. et al for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Yusuf S., Pepine C.J., Garces C. et al. Effects of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173–78.
- Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *Circulation* 1994; 90: 1731–38.
- Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D., et al. Pathophysiology and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 149–60.
- Matsumoto K., Morishita R., Moriguchi A. et al. Inhibition of neointima by angiotensin-converting enzyme inhibitor in porcine coronary artery balloon-injury model. *Hypertension* 2001; 37: 270–74.
- Hornig B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115–18.
- Brown N.J., Agirbasli M.A., Williams G.H., Litchfield W.R., Vaughan D.E. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 1225–32.
- Candido R.A., Jandeleit-Dahm K., Cao Z., et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2000; 106: 246–53.
- Dyker A.G., Grosset D.G., Lees K.R. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 580–83.
- Bartels G.L., Van den Heuvel AFM, Van Veldhuisen D.J., Van der Ent M., Remme W.J. Acute anti-ischemic effects of perindopril in men with coronary artery disease and their relation with left ventricular function. *Am J Cardiol* 1999; 83: 332–36.
- Myers M.G. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects of blood pressure 6 and 24 hours after dosing. *Can J Cardiol* 1996; 12: 1191–96.
- Asmar R.G., Pannier B., Santoni J.P. et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting-enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 941–50.
- Thybo N.K., Korsgaard N., Eriksen S. et al. Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and small-artery structure. *Hypertension* 1994; 23: 659–66.
- Gomma A.H., Fox K.M. on behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 169–79.
- Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–13.
- O'Brien P.C., Fleming T.R. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35: 549–56.
- Britten M.B., Zeiber A.M., Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245: 315–27.
- Marui N., Offermann M.K., Swerlick R. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1866–74.
- Vaughan D.E., Lazos S.A., Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; 95: 995–1001.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- 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: 782–788.
- Gomma AH and Fox KM on behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudies. *Cardiovasc Drug Ther* 2001; 15: 169–79.

# ПРЕСТАРИУМ®

ПЕРИНДОПРИЛ

1 раз в день

## НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ ИБС

Присоединение **Престариума 8 мг**  
к современной терапии ИБС уменьшает риск  
развития неблагоприятных исходов  
заболевания:<sup>1</sup>



сердечно-сосудистую смертность,  
нефатальный ИМ и остановку сердца  
на **20%**



фатальный и нефатальный ИМ  
на **24%**



госпитализацию по поводу ХСН  
на **39%**



[www.europa-trial.org](http://www.europa-trial.org)

1. Lancet. 2003; 362: 782-788.