

## Престариум: 20 лет безупречной клинической практики в Республике Беларусь

Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Trisvetova E.L.

Belarusian State Medical University, Minsk

### Prestarium: 20 years of excellent clinical practice in the Republic of Belarus

**Резюме.** Несмотря на одинаковое снижение артериального давления антигипертензивными препаратами пяти основных классов, периндоприл (Престариум) имеет свои преимущества, доказанные в многоцентровых клинических исследованиях. Структурные особенности молекулы периндоприла обуславливают влияние препарата на функцию эндотелия, состояние артериальной стенки, атеро- и тромбогенез, ремоделирование сердца, обеспечивая профилактическую направленность в лечении и улучшение прогноза у пациентов с артериальной гипертензией среднего и высокого риска развития осложнений.

**Ключевые слова:** периндоприл, престариум, сердечно-сосудистые заболевания, клинические исследования, эффективность, переносимость, безопасность.

**Медицинские новости.** – 2015. – №6. – С.

**Summary.** Despite the same reduction in blood pressure with antihypertensive drugs five major classes, perindopril (Prestarium) has its advantages, proven in multicenter clinical trials. Structural features of the molecule are responsible for the effect of the drug perindopril on endothelial function, the state of the arterial wall and atherosclerotic thrombogenesis, heart remodeling, providing preventive orientation in the treatment and improve the prognosis of patients with hypertension, medium and high risk of complications.

**Keywords:** perindopril, Prestarium, cardiovascular diseases, clinical studies, efficacy, tolerability, safety.

**Meditsinskie novosti.** – 2015. – №6. – P.

Выбор антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) сегодня достаточно велик – от диуретиков до препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Мировым медицинским сообществом достигнуто соглашение об основном механизме положительного действия антигипертензивной терапии – снижении артериального давления (АД). Влияние разных классов препаратов на связанные с АГ исходы одинаково или различается лишь в минимальной степени. Вместе с тем отмечено, что все антигипертензивные средства имеют свои преимущества и противопоказания [1].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), созданные более тридцати лет назад как антигипертензивные средства, являются одним из важнейших классов препаратов, применяемых в кардиологии. В современных международных и национальных рекомендациях по применению ингибиторов АПФ отмечают доказанную эффективность препаратов **этого** класса при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, среди которых АГ (класс I, уровень доказательности A), хроническая сердечная недостаточность (класс I, уровень доказательности A), бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка (класс I, уровень доказательности A), острый инфаркт миокарда (класс IIa, уровень доказательности A), пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском [1–3]. Препараты **этого** класса применяют при сосудистых осложнениях у пациентов с наруше-

ниями углеводного обмена (сахарный диабет), при хронических паренхиматозных заболеваниях почек, при цереброваскулярной болезни.

Многолетнее применение ингибиторов АПФ показало, что антигипертензивный эффект является типичным для всего класса, механизм действия препаратов, несмотря на различную химическую структуру, включающую фосфонильную, карбоксиалкильную или сульфгидрильную группу, одинаков – подавление активности РААС, одной из важнейших систем в регуляции АД [4]. Вместе с тем существуют фармакодинамические и фармакокинетические особенности, присущие препаратам класса, отличающимся друг от друга по типу связывания и прочности связывания с ферментом, наличию или отсутствию пролекарства, степени липофильности, длительности действия, путям элиминации или экскреции [5, 6].

В 2014 г. исполнилось 20 лет со дня введения в клиническую практику в Республике Беларусь ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла – Престариума (Les Laboratoires Servier). В юбилейный год подведены итоги проведенного в Республике Беларусь трехэтапного исследования ПРЕСТИЖ (Приверженность к антигипертензивной терапии для снижения риска осложнений) с участием более 1400 пациентов, получавших Престариум 5 и 10 мг [7]. Исследователи использовали обучение пациентов с помощью программ модификации образа жизни и самоконтроля АД, а также в связи с неэффективной антигипертензивной терапией на предыдущем этапе лечения; назначали периндоприл в дозе 5–10 мг/сут. Через год лечения большинство (72,2%) пациентов достигло целевого уровня АД, при этом к концу периода наблюдения в два раза (96% против 42%) возросло число пациентов, регулярно принимавших препарат. Результаты исследования ПРЕСТИЖ, помимо эффективности и безопасности препарата, продемонстрировали доверие врачей и пациентов к Престариуму.

Периндоприл является пролекарством, превращающимся в результате гидролиза после всасывания в желудочно-кишечном тракте в активный диацидный метаболит в печени. Биодоступность периндоприла составляет 75–95% и не зависит от приема пищи [4]. Пролекарства лучше всасываются, действуют медленнее и продолжительнее по сравнению с лекарством и проявляют индивидуальную вариабельность эффективности в зависимости от активности ферментов печени. Периндоприлат существует в виде двух фракций: свободной и связанной с АПФ, последняя и обеспечивает клинический эффект. Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, характеризуется «эффективным» периодом полувыведения, равным 25 часам, на протяжении которого обеспечивается равномерный и надежный круглосуточный контроль АД при однократном приеме препарата [4, 6]. В то же время у периндоприла отсутствует риск кумуляции.

Основным путем элиминации активного метаболита является почечная экскреция. Выведение лекарственных препаратов почками из организма зависит от интенсивности процессов гломерулярной фильтрации, которые оценивают по величине клиренса креатинина. Под влиянием периндоприла почечный кровоток обычно не изменяется или слегка усиливается, а величина клубочковой фильтрации может снижаться, что имеет клиническое значение у пациентов с почечной недостаточностью. Лечение таких пациентов следует начинать с более низких доз ингибитора АПФ, постепенно наращивая дозу до эффективной, поскольку нефропротекторное действие препаратов усиливается с возрастанием вводимой дозы лекарственного средства [4, 6].

В структуре метаболита – периндоприлата содержится карбоксиалкильная группа, взаимодействующая с ионом цинка в активных центрах ангиотензин-І-превращающего фермента. В результате взаимодействия уменьшается образование основного эффекторного пептида ангиотензина II и тем самым ослабляются основные сердечно-сосудистые эффекты активации РААС. Под влиянием периндоприла, с одной стороны, замедляется образование или высвобождение вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ (альдостерон, норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1), с другой стороны, увеличивается содержание в тканях и крови вазодилатирующих и натрийуретических веществ (брадикинин, простагландин E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, эндотелиальный фактор расслабления, предсердный натрийуретический пептид) [8].

Ингибирование АПФ в органах и тканях (сердце, сосуды, почки) по сравнению со снижением уровня фермента в плазме крови при длительном лечении имеет более важное значение в определении фармакологических эффектов ингибиторов АПФ. Периндоприл относится к препаратам с сильным взаимодействием с АПФ, константа ингибирования фермента препаратом в несколько десятков раз больше, чем у препаратов со слабой связью (каптоприл) [6, 9]. Тканевая специфичность периндоприла, прочность его связи с АПФ определяют влияние на органы, способность проникновения в стенку сосудов и атеросклеротическую бляшку, возможность коррекции эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Выраженное ингибирование эндотелиального АПФ и АПФ, содержащегося в адвентиции стенки сосуда, наблюдают при кратковременном и длительном пероральном применении, при этом отмечают дозозависимый эффект [4, 8–10].

Созданная первоначально **трет-бутиламинная соль** периндоприла в последующие годы заменена на биоэквивалентную **соль периндоприла аргинин**, позволившую увеличить срок хранения препарата и улучшить стабильность действующих веществ Престариума, обеспечивающих неизменно высокую антигипертензивную эффективность. Обоснованием изменения химической структуры Престариума послужили исследования, пока-

завшие участие аргинина в процессе ферментации оксида азота. Молекулярный вес периндоприла аргинина почти на 26% больше по сравнению с периндоприлом терт-бутиламином, соответственно изменилась доза периндоприла аргинина (5,0 и 10,0 мг/сут против 4,0 и 8,0 мг/сут) [10–12].

Терапевтическая эффективность периндоприла показана во многих многоцентровых клинических исследованиях (PROGRESS, EUROPA, ADVANCE и др.), результаты которых свидетельствовали о благоприятном влиянии препарата на прогноз заболевания [13–15].

В исследовании PROGRESS (Perindopril protection against recurrent stroke study) доказано влияние периндоприла на снижение АД и риск развития повторного инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [13]. В исследование включили 6 105 пациентов с/без АГ, перенесших инсульт (71% ишемический) или транзиторную ишемическую атаку в течение последних 5 лет. Женщины составляли 30%, средний возраст пациентов – 64 года. Сахарный диабет диагностирован у 12,5%, ИБС – у 16% участников. Величина среднего АД составила 147/86 мм рт. ст.

Первичными конечными точками считали развитие любого инсульта (фатального или нефатального, ишемического или геморрагического). К вторичным конечным точкам отнесли фатальный или ведущий к инвалидности инсульт, тяжелые сосудистые исходы (нефатальный инсульт или инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых событий, общая смертность, необходимость в госпитализации).

Рандомизированные в группы пациенты получали активную терапию – периндоприл; при необходимости добавляли индапамид или плацебо. Всего по результатам четырехлетнего наблюдения 1770 пациентов получили периндоприл + индапамид, 1281 – периндоприл, 1774 – двойное плацебо, 1280 – плацебо. В группе периндоприл + индапамид снижение АД наблюдали на 12,3/5,0 мм рт. ст., в группе периндоприла – на 4,9/2,8 мм рт. ст.

Инсульты наблюдали у 10% пациентов в группе с активной терапией и у 14% в группе плацебо (ОР 28%, 95%ДИ 17–38%,  $p < 0,0001$ ). Относительный риск наиболее распространенного ишемического инсульта уменьшился под влиянием лечения на 24%. На фоне терапии значительно уменьшилась частота нефатального инфаркта миокарда (снижение относительного риска на 38%), риска смерти, обусловленного инсультом (на 16%). По сравнению с группой плацебо относительный риск госпитализации снизился на 9%, средняя продолжительность пребывания в стационаре – на 2,5 дня.

Комбинированная терапия периндоприл + индапамид ассоциировалась с выраженным снижением относительного риска повторного инсульта в целом (на 43%) и каждого

из его типов по сравнению с подгруппой двойного плацебо. Исследователи отметили уменьшение относительного риска фатального или инвалидизирующего инсульта на 46%, ишемического – на 36%, геморрагического – на 76%. В подгруппе комбинированной терапии относительный риск тяжелых сосудистых исходов снизился на 40%, нефатального инфаркта миокарда – на 42%, сосудистой смерти – на 28%.

Престариум как монотерапия снижал совокупный относительный риск тяжелых сосудистых исходов на 4%. Различия между эффектами комбинированной терапии и эффектами периндоприла в монотерапии на риск инсульта и любых тяжелых сосудистых исходов были статистически значимым ( $p < 0,001$ ). По окончании исследования 88% пациентов продолжили лечение периндоприлом, что указывало на хорошую переносимость препарата [13].

Таким образом, основные результаты исследования PROGRESS свидетельствовали о положительном влиянии периндоприла и комбинации периндоприл + индапамид на снижение АД и риск развития повторного инсульта и других сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, комбинация угрожающих жизни сердечно-сосудистых событий). Анализ данных показал, что независимо от уровня АД Престариум целесообразен для вторичной профилактики инсульта. В случае назначения лечения, включавшего периндоприл, **наблюдали** предотвращение одного инсульта среди 14 леченых пациентов и **одно любое сердечно-сосудистое осложнение** среди 11 леченых пациентов в течение 5 лет [13]. По результатам этого исследования периндоприл был рекомендован Европейским обществом кардиологов для вторичной профилактики инсульта [2].

В ходе исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial) сравнили влияние двух режимов терапии: амлодипин с/без периндоприла и ателолол с/без диуретика на первичную профилактику кардиоваскулярных осложнений, обусловленных ИБС (нефатальный инфаркт миокарда и смертность от ИБС) у пациентов с АГ [16]. В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании со «слепой» оценкой конечных точек участвовало 9 257 пациентов возрасте 40–80 лет (средний возраст 63 года) с АГ и, как минимум, тремя факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (в среднем 3,7 фактора риска).

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний включали мужской пол, возраст 55 лет и старше, гипертрофию левого желудочка, сахарный диабет 2 типа, поражение периферических артерий, анамнез инсульта или транзиторной ишемической атаки, микроальбуминурию / протеинурию, курение, уровень холестерина плазмы крови  $\geq 6,0$ , отягощенный семейный анамнез. Среднее АД при включении в исследование – 164/95 мм рт. ст.

Пациенты рандомизированы в группы периндоприл + амлодипин или атенолол + бендрофлуметиазид.

Исследование завершено досрочно по этическим причинам, поскольку выявлено статистически значимое преимущество комбинации периндоприл + амлодипин (Престанс, Les Laboratoires Servier) перед комбинацией бета-блокатор + диуретик по следующим конечным точкам: общая смертность – 11% ( $p=0,02$ ); сердечно-сосудистая смертность – 24% ( $p=0,001$ ); инсульт (фатальный и нефатальный) – 23% ( $p=0,0003$ ); риск развития диабета – 30% ( $p < 0,0001$ ); коронарные осложнения – 13%; почечные события – 15%. Первичная конечная точка (нефатальный инфаркт миокарда + смертность от ИБС) – **снижение на 10%** – не достигла достоверной разницы в связи с досрочным завершением исследования [17].

Результаты исследования свидетельствовали о том, что у всех пациентов с АГ комбинация периндоприл + амлодипин по сравнению с комбинацией атенолол + бендрофлуметиазид эффективнее в предупреждении сердечно-сосудистых, почечных, цереброваскулярных событий, а также в снижении общей смертности.

В субисследовании ASCOT-CAFÉ (Conduit artery functional endpoint study) с участием 2 199 пациентов при сравнении двух режимов терапии, несмотря на сходный уровень АД на плечевой артерии, выявлены значительные различия в снижении центрального аортального давления (ЦАД). В группе периндоприл + амлодипин отмечено более выраженное снижение ЦАД: систолическое АД меньше на 4,3 мм рт. ст. (95% ДИ 3,3–5,4,  $p=0,0001$ ); пульсовое АД меньше на 3,0 мм рт. ст. (95% ДИ 2,1–3,9,  $p=0,0001$ ).

Таким образом, комбинация периндоприл + амлодипин эффективнее влияла на ЦАД по сравнению с комбинацией атенолол + тиазидный диуретик. Поскольку ЦАД может быть детерминантой клинических исходов,<sup>?</sup> в исследовании ASCOT,<sup>?</sup> к причинам достигнутых клинических преимуществ относится более выраженное влияние на показатели ЦАД комбинации периндоприл + амлодипин [18, 19].

Целью самого крупного исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа ADVANCE (Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron MR controlled evaluation) считали эффективность влияния интенсивной антигипертензивной терапии периндоприлом / индапамидом на риск макро- и микрососудистых осложнений [15]. В исследовании приняли участие 11 140 пациентов (средний возраст 65,8 лет) с сахарным диабетом 2 типа (среднее значение гликированного гемоглобина 7,5%), диагностированным в возрасте 30 лет и старше, с высоким риском и сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, с одним и более факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений: макро- или микрососудистое заболевание в анамнезе, другие факторы риска (курение, уровень общего холестерина крови  $> 6,0$  ммоль/л, уровень холестерина ЛПВП

<1,0 ммоль/л или микроальбуминурия), возраст 65 лет и старше. У 75% пациентов диагностирована АГ. Исходный уровень АД на фоне предшествующей терапии составил 145/81 мм рт. ст. – величина, которая для других исследований была конечной целью. Участникам исследования назначали периндоприл / индапамид или плацебо как дополнение к исходной терапии: 75% пациентов получали антигипертензивное лечение одним или более препаратами (ингибиторы АПФ – 43%, гиполипидемические препараты – 37%, антикоагулянты и аспирин – 48% пациентов).

В группе пациентов, получавших периндоприл / индапамид по сравнению с группой плацебо наблюдали снижение систолического АД до 134,7 мм рт. ст. против 140,3 мм рт. ст. (95%ДИ 5,2–6,0,  $p<0,001$ ); диастолического АД – 74,8 мм рт. ст. против 77,0 мм рт. ст. (95%ДИ 2,0–2,4,  $p<0,001$ ). В этой же группе достоверно снизился риск общей смертности на 14% ( $p=0,03$ ) и смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% ( $p=0,03$ ). Макро- и микрососудистые осложнения возникали реже – относительный риск достоверно снизился на 9% ( $p=0,04$ ), риск развития коронарных осложнений – на 14% ( $p=0,02$ ). В результате лечения периндоприлом / индапамидом риск развития почечных осложнений снизился на 21% ( $p<0,0001$ ), в основном за счет снижения микроальбуминурии на 21% ( $p<0,0001$ ). При этом отметили регресс микроальбуминурии в 16% и восстановление до нормоальбуминурии в 15% случаев.

Результаты исследования показали, что применение комбинации периндоприл / индапамид (Нолипрел, Les Laboratoires Servier) независимо от исходного уровня АД сопровождалось снижением риска развития микро- и макрососудистых осложнений, общей и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых и почечных событий, влияющих на появление и прогрессирование нефропатии [20, 21].

С целью оценки долгосрочных эффектов проведенной терапии в исследовании ADVANCE-ON (Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron MR controlled evaluation post trial observational study) продолжили наблюдение за 8 494 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, участвовавших в исследовании ADVANCE. Средний возраст пациентов составил 65,5 года, 43% – женщины. Пациенты находились под наблюдением своих лечащих врачей и могли принимать любую антигипертензивную терапию, исследователи не влияли на дальнейшее лечение участников. Во время 1-го визита 39% пациентов не принимали антигипертензивные препараты, 23% принимали по одному антигипертензивному препарату, 21% – по два антигипертензивных препарата, остальные – более трех антигипертензивных препаратов. При наблюдении в течение 6 лет у пациентов в группе активной терапии и в контрольной группе АД сохранялось на одинаковом уровне 137/75 мм рт. ст [22, 23].

Десятилетнее наблюдение показало, что в группе пациентов, принимавших с начала исследования периндоприл с индапамидом, риск смерти от любых причин достоверно снизился на 9%, риск смерти от сердечно-сосудистых событий – на 12% по сравнению с соответствующими показателями участников контрольной группы, получавших другие антигипертензивные препараты [23].

Таким образом, результаты ADVANCE-ON, первого и единственного долгосрочного наблюдения за пациентами с АГ и сахарным диабетом 2 типа, изучавшего влияние на прогноз жизни длительной антигипертензивной терапии, свидетельствовали об улучшении структуры макро- и микрососудистого русла, сердца и других органов-мишеней у пациентов, получавших периндоприл и индапамид с начала исследования. Исследователи отметили важность раннего назначения и продолжительного применения периндоприла / индапамида (Нолипрела) для оптимального контроля АД и улучшения прогноза жизни.

В крупном многоцентровом исследовании EUROPA (European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease) участвовало более 12 000 пациентов из 400 центров 24 стран Европы с документированной ИБС (перенесенный инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование (АКШ) либо стеноз коронарной артерии > 70%) без признаков хронической сердечной недостаточности [24]. Пациенты получали стандартное лечение ИБС (бета-адреноблокаторы, статины, антитромбоцитарные препараты и др.), после двойного слепого метода рандомизации на две группы в 1-й группе добавили периндоприл 8 мг/сут, во второй – плацебо. Продолжительность наблюдения составила 4,2 года.

На фоне лечения периндоприлом АД снизилось в среднем на 5/2 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо, вместе с тем при анализе АД-снижающего действия и благоприятного влияния на прогноз пациентов, не было обнаружено связи между уровнем исходного систолического АД и эффектом лечения. В группе, получавшей периндоприл, суммарный риск развития первичной конечной точки – нефатального инфаркта миокарда, остановки сердца с успешной реанимацией, смерти от сердечно-сосудистых причин снизился на 20% ( $p=0,0003$ ) по сравнению с плацебо. Наибольшее снижение относительного риска осложнений (первичная конечная точка) наблюдали при более низком исходном уровне АД (менее 120 мм рт. ст.). Исследователи отметили улучшение прогноза во всех возрастных группах, независимо от снижения АД, наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее инфаркта миокарда [24].

Эффекты лечения Престариумом 10 мг ассоциировались с уменьшением риска развития вторичных конечных точек: достоверно на 14% снизилась первоначальная суммарная конечная точка – смерть от всех причин, нефатального инфаркта миокарда, неста-



бильной стенокардии, остановки сердца с успешной реанимацией. Необходимость в госпитализации пациентов, получавших периндоприл, в связи с развитием сердечной недостаточности, снизилась на 39% ( $p=0,002$ ), риск развития инфаркта миокарда уменьшился на 24% по сравнению с группой плацебо. От исходного количества факторов риска, уровня АД, перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и реваскуляризации миокарда снижение относительного риска первичной и вторичных конечных точек у пациентов, получавших периндоприл, не зависело [24].

Анализ результатов исследования показал, что благоприятное действие объяснялось не только антигипертензивными свойствами препарата (снижением уровня АД), но имели место и другие механизмы, включая антиатеросклеротические и вазопротективные, обусловленные высокой аффинностью периндоприла к тканевой АПФ. Проекты PERSPECTIVE, PERFECT, PERSUADE, PERGENE, PERTINENT в рамках исследования EUROPA свидетельствовали о дополнительных свойствах Престариума 10 мг, объясняющих улучшение прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, независимо от уровня снижения АД [25–28].

Влияние периндоприла на состояние коронарных артерий по данным коронароангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования изучали в проекте PERSPECTIVE (Perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation) у 118 пациентов в течение трех лет. **Изменение** средней площади просвета коронарных артерий в сегменте с наибольшим поражением в группе периндоприла составило **минус?**  $0,18 \pm 2,4 \text{ мм}^2$ , в группе плацебо –  $0,19 \pm 2,4 \text{ мм}^2$ . Отрицательное ремоделирование наблюдали в группе периндоприла **реже – в 34,4%** сегментов коронарных артерий, в группе **плацебо – в 24,5%** сегментов ( $p=0,004$ ), а положительное ремоделирование встречали в группе плацебо в 31,3% сегментов, в группе периндоприла **реже – в 28,3%** ( $p=0,001$ ) сегментов коронарных артерий [25].

Стабилизация атеромы, как известно, сопровождается отрицательным ремоделированием сосуда, нестабильная уязвимая атеросклеротическая бляшка, склонная к разрыву, – положительным ремоделированием. Полученные в исследовании PERSPECTIVE данные свидетельствуют о том, что снижение риска развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ИБС, получавших периндоприл, обусловлено повышением стабильности атеросклеротических бляшек и уменьшением риска коронарного тромбоза [26].

В субисследовании PERFECT (The Perindopril – Function of the endothelium in coronary artery disease trial) оценивали влияние периндоприла на состояние эндотелия плечевой артерии у 288 больных со стабильной ИБС без клинических признаков хронической сердечной недостаточности. В ходе плацебо-контролируемого двойного слепого исследо-

вания у пациентов, получавших периндоприл, **через 6 месяцев лечения** отмечен достоверный прирост эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии по данным УЗИ высокого разрешения [27, 28].

Влияние периндоприла на исходы ИБС у пациентов с сахарным диабетом изучали в проекте PERSUADE (Perindopril substudy in coronary artery disease and diabetes). В исследовании принимали участие 1502 пациента, срок наблюдений – 4 года. Периндоприл у пациентов с сахарным диабетом оказался таким же активным, как и у пациентов без нарушений углеводного обмена. В результате лечения периндоприлом уменьшился риск сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и внезапной смерти на 19%, нефатального инфаркта миокарда – на 34%, фатального и нефатального инфаркта миокарда – на 23%, сердечной недостаточности – на 46%. Исследователи рассчитали, что для предотвращения одного крупного коронарного события нужно пролечить 27 пациентов с сахарным диабетом в течение 4 лет, а в общей группе – 50 пациентов в течение 4 лет. Таким образом, при применении периндоприла у пациентов с сахарным диабетом эффективность препарата оказалась более высокой. Этот факт объясняется тем, что исходный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете выше по сравнению с риском в популяции, вследствие этого при назначении адекватной терапии можно достичь более выраженного эффекта лечения [29].

Оценку влияния периндоприла на маркёры воспаления и тромбоза, ассоциированные с атеросклерозом (С-реактивный протеин, фибриноген, D-димер, фактор Виллебранда, NO-синтаза), проводили в исследовании PERTINENT (Perindopril – trombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial). Анализ результатов исследования показал, что длительное применение периндоприла у пациентов со стабильной стенокардией приводит к снижению уровня ангиотензина II и увеличению брадикинина, снижению фактора некроза опухоли альфа, что свидетельствует об уменьшении воспаления в сосудистой стенке. Увеличение уровня брадикинина приводит к возрастанию экспрессии NO-синтазы, тем самым уменьшается эндотелиальная дисфункция, увеличивается фибринолиз, усиливаются антиоксидантные эффекты, уменьшается сердечно-сосудистое ремоделирование [30, 31].

Результаты основных клинических исследований, выполненных с применением Престариума (периндоприл аргинин 5 и 10 мг), убедительно показывают, что помимо антигипертензивной эффективности, обеспечивающей 24-часовой контроль АД, препарат проявляет дополнительные свойства при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Уникальный профиль действия Престариума, включающий влияние на молекулярном уровне на функцию эндотелия, жесткость артериальной стенки, атеро- и тромбогенез, ре-

моделирование **сосудов, сердца** обеспечивает профилактическую направленность в лечении и улучшении прогноза в отношении сердечно-сосудистых событий у пациентов с/без сахарного диабета, с/без ИБС разных возрастных групп с высоким риском развития осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO – OSH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol.17. – P.151–183.
2. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol.27. – P.2121–2158.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2013: **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**
4. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. – Изд. 4-е. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. –С.392–395.
5. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. // *Eur. Heart. J.* – 2006. –Vol.25, N16. – P.1454–1470.
6. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. – М., 2006. –С.297–301.
7. Нечесова Т.А., Забаровская О.В. // *Лечеб. дело.* – 2014. – Т.6, №40. – С.23–30.
8. Dzau V.J., Berstien K., Celermajer D. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol.88 (Suppl.). – P.1L–20L.
9. Seconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2007. – Vol.21, N6. – P.423–429.
10. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D. et al. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2002. – Vol.16. – P.149–160.
11. Письмо РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» №03-05/2795 от 13.04.06; инструкция и описание препарата Престариум, одобренные Министерством здравоохранения Республики Беларусь 31.03.2006.
12. Telejko E. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol.23. – P.953–960.
13. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* – 2001. – Vol.358. – P.1033–1041.
14. European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) / K.M.Fox // *Lancet.* – 2003. – Vol.362. – P.782–788.
15. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 diabetes mellitus // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol.19. – P.21–28.
16. ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial / P.S.Sever, B.Dahlof, N.R.Poulter et al. // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol.19. – P.1139–1147.
17. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac. Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial / B.Dahlof, P.S.Sever, N.R.Poulter et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol.366. – P.895–906.
18. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // *Circulation.* – 2006. – Vol.113. – P.1213–1225.
19. Williams B., O'Rourke M. // *J. Hum. Hypertens.* – 2001. – Vol.15 (Suppl. 1). – P.S69–73.
20. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2007. – Vol.370. – P.828–840.
21. Keane W.F., Shapiro B.E. // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol.65. – P.491–553.

22. Shlomain G., Grossman E. // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol.15. – P.2131—2140.
23. Standards of Medical Care in Diabetes-2015 // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol.38 (Suppl. 1). – P.S1–S93.
24. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet.* – 2003. – Vol.362. – P.782–788.
25. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril’s prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] Study) / G.A.Rodriguez-Granillo, J.Vos, N.Bruining et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol.100. – P.159–163.
26. Rodriguez-Granillo G.A., de Winter S., Bruining N. et al. // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol.28. – P.2326–2331.
27. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial Cardio-vasc / M.L.Bots, W.J.Remme, T.F. Luscher et al. // *Drugs Ther.* – 2007. – Vol.21, N4. – P.269–279.
28. Silvestre J.S., Levy B.I. // *Eur. Heart. J.* – 2009. – Vol.11(Suppl.E) E17–E21. – Vol.doi. – P.10.1093/eurheartj/sup 020
29. Perindopril in diabetes: perspective from the EUROPA substudy, PERSUADE / S.Verma, L.A.Leiter, E.M.Lonn et al. // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol.26, N14. – P.1347-1349.
30. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT / C.Ceconi, K.Fox, W.Remme et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol.73. – P.237–246.
31. Francolini G., Bastianon D. et al. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2007. – Vol.21, N6. – P.423–429.

Поступила 19.03.2015 г.

*Электронная версия статьи  
доступна на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by)  
в журнале «Международные обзоры:  
клиническая практика и здоровье» №?? 2015 г.*