

# Раміприл: надійний контроль артеріального тиску з додатковими перевагами

## Фокус на органопротекцію

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

### Резюме

#### **Раміприл: надійний контроль артеріального тиску з додатковими перевагами. Фокус на органопротекцію**

О.Н. Барна

Стаття посвячена вопросу применения ингибитора АПФ рамиприла как кардиопротекторного препарата, рекомендованного Европейским руководством по кардиологии. Эффективность рамиприла доказана на основании данных ряда проведенных клинических исследований, в частности HOPE, AIRE, REIN, ADAPT и др.

Рамиприл демонстрирует выраженную антигипертензивную активность и позволяет достигать целевых уровней артериального давления у большинства пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Препарат имеет дополнительные преимущества в основном за счет выраженных органопротекторных эффектов. Наиболее важное место среди них принадлежит кардиопротекции, особенно его способность снижать массу гипертрофированного миокарда левого желудочка, а также нефропротекции, сосудистой протекции. Показаны преимущества терапии АГ на основе рамиприла по сравнению с терапией диуретиками у пациентов с предиабетом, поскольку препарат предупреждает развитие новых случаев сахарного диабета у пациентов с АГ. Данные исследований свидетельствуют, что рамиприл достоверно улучшает выживаемость пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью, особенно в случаях, когда препарат назначают в ранние сроки после острого инфаркта миокарда. На основании проведенных данных показаны преимущества применения рамиприла у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Поэтому препарат рамиприл можно рассматривать как одно из важных составляющих первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** органопротекторное действие, сердечно-сосудистый риск, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рамиприл

### Summary

#### **Ramipril: Reliable Blood Pressure Control and Additional Advantages. The Focus on Organoprotection**

O.M. Barna

The article covers the issue of therapy by an angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor, ramipril, with cardioprotection purposes, as it was recommended by the European Society of Cardiology's Guidelines. The efficacy of ramipril was proved on the base of such large-scale clinical studies as HOPE, AIRE, REIN, ADAPT, etc.

The ramipril shows clinically apparent antihypertensive activity and makes it possible to achieve target blood pressure levels in most patients with arterial hypertension (AH). The medicine has additional advantages due to its explicit organoprotective properties. Among such properties, the most important are its cardioprotective effects, including the ability to induce regression of left ventricular hypertrophy, as well as its nephro- and vascular protective effects. The article provides arguments in favor of AH treatment by ramipril compared to diuretics in patients with pre-diabetes, as it prevents new diabetes cases in patients with AH. The studies data show that ramipril significantly improves the survival rate in patients with post-myocardial infarction (MI) heart failure, especially when prescribed in early terms after MI. Based on provided data, the advantages of ramipril prescription for patients with high cardiovascular risk have been shown. Thus, ramipril might be considered as an important component in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

**Key words:** organoprotective properties, cardiovascular risk, angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors, ramipril

Несульфгідрильний інгібітор ангіотензин-І-перетворюючого ферменту раміприл був отриманий на початку 1980-х років і продовжив низку інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), до якої належать лізиноприл, еналаприл, каптоприл та інші.

Втім, раміприл дещо відрізняється від них за хімічною структурою та фармакокінетичними властивостями і належить до ліпофільних проліків. Належність до цієї групи означає, що раміприл перетворюється на активні діацидні метаболіти (раміприлат) внаслідок

Препарати компанії КРКА користуються довірою лікарів у понад 70 країнах світу



Копія: "Амприл", таблетки по 2,5 мг. Рп. UA4903/01/02 від 16.09.2011 р. Амприл, таблетки по 5 мг. Рп. UA4903/01/03 від 16.09.2011 р. Амприл, таблетки по 10 мг. Рп. UA4903/01/04 від 16.09.2011 р. Амприл HD, таблетки по 5 мг/25 мг. Рп. UA4903/02/01 від 06.08.2007 р. Амприл HL, таблетки по 2,5 мг/12,5 мг. Рп. UA4903/02/02 від 06.08.2007 р.

 **амприл**<sup>®</sup>  
раміприл  
таблетки 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг і 10 мг

 **амприл**<sup>®</sup> **HL**  
раміприл і гідрохлоротіазид  
таблетки 2,5 мг/12,5 мг

 **амприл**<sup>®</sup> **HD**  
раміприл і гідрохлоротіазид  
таблетки 5 мг/25 мг

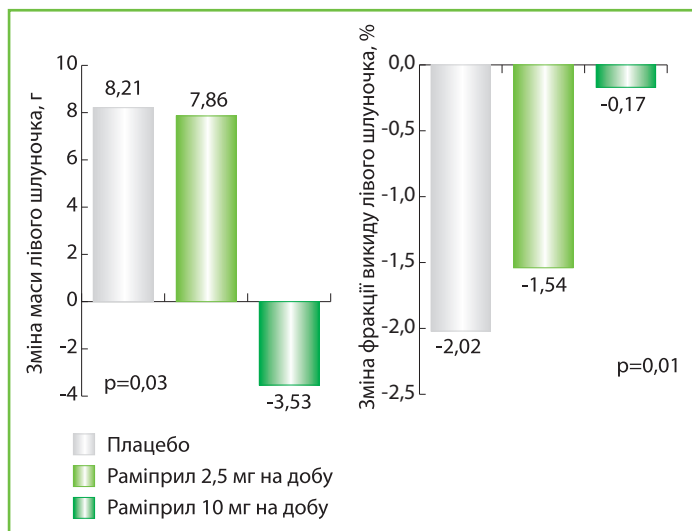
**Амприл – надійний контроль  
з додатковими перевагами**

 **KRKA**

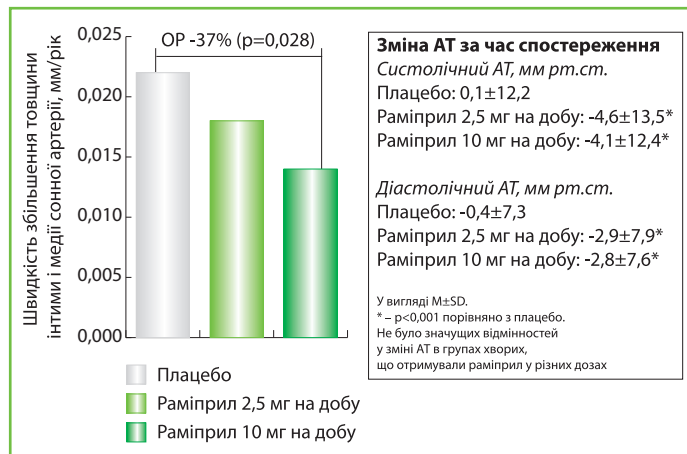
*Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.*

гідролізу. Щодо ефективності та безпечності раміприлу було проведено чимало досліджень, в тому числі рандомізованих плацебо-контрольованих, серед яких – дослідження HOPE. В усіх дослідженнях раміприл демонстрував високу ефективність у хворих з високим серцево-судинним ризиком (з артеріальною гіпертензією [АГ] та без неї, цукровим діабетом [ЦД] і без нього), а також у пацієнтів з постінфарктною серцевою недостатністю та хворобами нирок. Доведена і висока ефективність раміприлу як антигіпертензивного засобу. Він знижує артеріальний тиск (АТ) в середньому на 5–44/5–30 мм рт.ст. залежно від дози препарату та ступеня АГ. Щодо інших властивостей раміприлу, дослідження HOPE, в якому взяли участь понад 9500 хворих дуже високого серцево-судинного ризику, показало, що раміприл не тільки контролює АТ, а й збільшує тривалість життя, знижує ризик інфаркту міокарда та інсульту. За сім років (4,5 років тривало дослідження HOPE, і ще 2,6 року проводилося дослідження HOPE-TOO) раміприл продемонстрував ефективність в усіх категоріях пацієнтів високого ризику, в тому числі у хворих на ЦД. До особливостей дії раміприлу при ЦД ми ще повернемося, однак зазначимо, що на окрему увагу заслуговує органопротекторна (в тому числі кардіопротекторна) дія раміприлу, зокрема здатність помітно зменшувати масу гіпертрофованого міокарда лівого шлуночка (рис. 1).

Це особливо цінна властивість ІАПФ, в тому числі раміприлу, зважаючи на те, що гіпертрофія міокарда є серйозним фактором ризику інфаркту, серцевої недостатності та смерті внаслідок серцево-судинної події, і враховувати цю дію раміприлу можна й потрібно в кардіології як з метою вторинної, так і первинної профілактики серцево-судинних подій. Ще у середині 1990-х років у деяких дослідженнях було продемонстровано, що навіть низькі дози раміприлу, які не мали вираженої антигіпертензивної дії, здатні викликати зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, і пов'язано це з безпосередньо тканинними ефектами раміприлу, зумовленими високою ліпофільністю препарату та його широким поширенням у тканинах. Тож раміприл вже давно розглядається як препарат з вираженою органопротекторною дією (рис. 2).



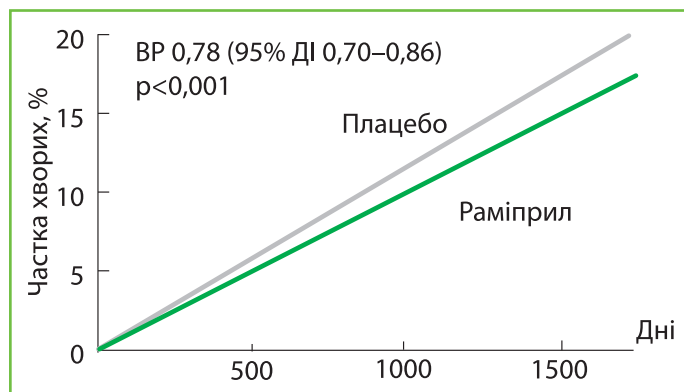
**Рис. 1.** Показники маси міокарда та фракції викиду лівого шлуночка в дослідженні HOPE



**Рис. 2.** Вплив раміприлу на атеросклероз сонних артерій в дослідженні HOPE

Раміприл, як уже було зазначено, має різноманітні фармакологічні властивості, тому широко застосовується в клінічній практиці. Загально визнаним є призначення раміприлу для лікування артеріальної гіпертензії; хронічної серцевої недостатності, зумовленої систолічною дисфункцією лівого шлуночка; вторинної профілактики у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда (переважно за наявності систолічної дисфункції лівого шлуночка); лікування діабетичної нефропатії та деяких інших паренхіматозних хвороб нирок. При лікуванні м'якої та помірної АГ раміприл застосовують як засіб монотерапії в дозі від 2,5 до 10 мг на добу – таке призначення дозволяє досягти цільових рівнів у 50–70% випадків. У разі тяжкої АГ необхідні вищі дози препарату (до 20 мг на добу), які зазвичай розподіляють на два прийоми. Додавання невеликих доз тіазидних діуретиків значно посилює дію раміприлу. Втім, його важливою перевагою залишається здатність ефективно знижувати АТ на 24 години при прийомі один раз на добу.

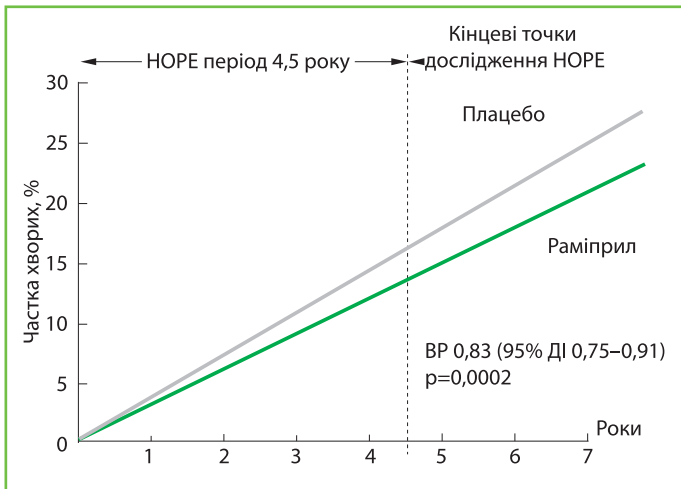
Повертаючись до результатів дослідження HOPE, зупинимось на доведених перевагах застосування раміприлу у хворих високого серцево-судинного ризику. Лікування раміприлом зумовило зниження частоти серцево-судинної смерті на 26%, інфаркту міокарда – на 20%, інсульту – на 32%, смерті від будь-яких причин – на 16%, реваскуляризації – на 15%, зупинки серця – на 37%, серце-



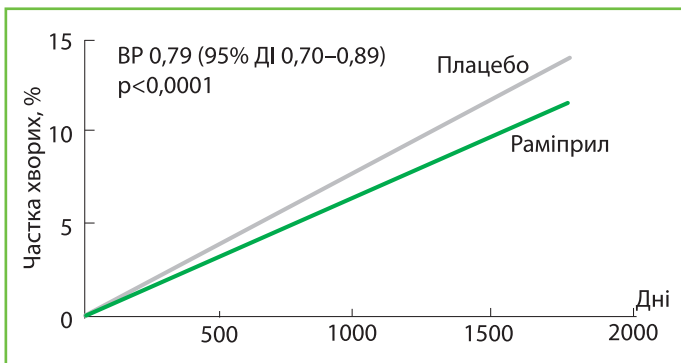
**Рис. 3.** Комбінована кінцева точка в дослідженні HOPE (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт)

вої недостатності – на 23%, ускладнень ЦД – на 16%. Отже, позитивні впливи раміприлу виходять далеко за рамки лише антигіпертензивної дії і є наслідком пригнічення дії ангіотензину, що спричиняє гіпертрофію міокарда та гладеньких м'язів, поліпшення функції ендотелію та зменшення тромбоутворення (рис. 3–6).

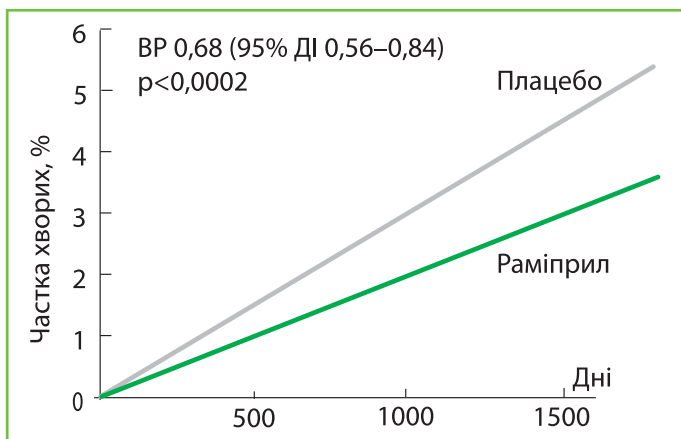
Важливе значення для клінічної практики мають дані, які свідчать про здатність раміприлу підвищувати толерантність хворих із



**Рис. 4.** Комбінована кінцева точка в дослідженнях HOPE та HOPE-TOO (серцево-судинна смерть, інфаркт, інсульт)



**Рис. 5.** Фатальний і нефатальний інфаркт міокарда в дослідженні HOPE

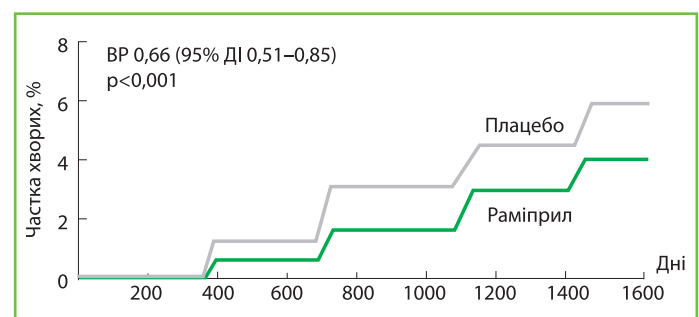


**Рис. 6.** Інсульт в дослідженні HOPE

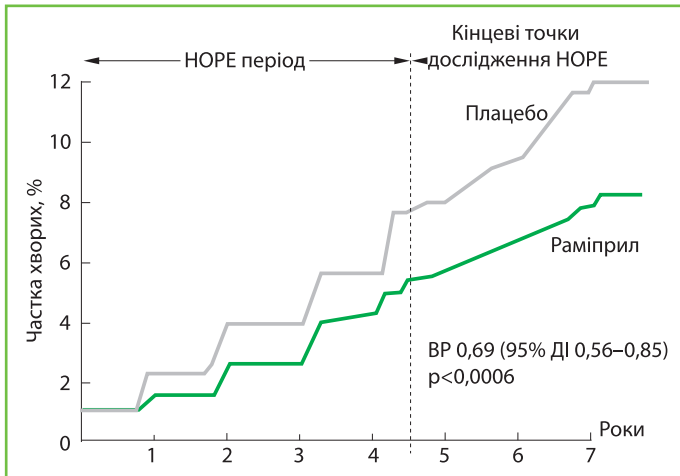
хронічною серцевою недостатністю до фізичного навантаження. У клінічних дослідженнях препарат, зокрема, продемонстрував високу клінічну ефективність у хворих, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, ускладнений розвитком серцевої недостатності. За даними дослідження AIRE за 30 днів смертність у групі пацієнтів, що отримували раміприл із 3–10-го дня після інфаркту міокарда, в середньому була на 30% нижче, ніж у контрольній групі. На стільки ж зменшився ризик раптової серцево-судинної смерті (за весь період спостережень). Ці та інші результати дослідження AIRE доводять, що раміприл достовірно поліпшує виживання хворих з постінфарктною серцевою недостатністю, особливо у випадках, коли препарат призначають у ранні терміни після гострого інфаркту міокарда.

Останніми роками все частіше ІАПФ застосовують при лікуванні недіабетичних хвороб нирок, спираючись на дані багатьох нетривалих досліджень, які показали, що ІАПФ порівняно з плацебо чи іншими антигіпертензивними препаратами, мають переважну здатність зменшувати протеїнурію у хворих з ураженнями нирок недіабетичної етіології. Одним із найбільш показових у цьому відношенні є дані дослідження REIN, згідно з якими раміприл виявив не лише антигіпертензивну дію, а й уповільнював прогресування недіабетичної хвороби нирок до стадії термінальної хронічної ниркової недостатності.

Звичайно, не можна оминати увагою результати застосування і ефекти раміприлу при ЦД. У 2012 році в журналі Cardiovascular Diabetology була опублікована стаття, присвячена результатам дослідження ADAPT, що вивчало ефективність терапії на основі раміприлу проти терапії на основі діуретиків в антигіпертензивному лікуванні раніше не лікованих пацієнтів у переддіабетичному стані. У дослідженні взяли участь 2011 пацієнтів (середній вік становив  $69,1 \pm 10,3$  року; 51,6% жінок). За 4 роки дослідження початкові прояви ЦД були менш поширеними в групі раміприлу порівняно з групою діуретика. Обидва типи лікування були однаково ефективними щодо зниження АТ (відповідно у 38,6% і 39,7% пацієнтів у різних групах АТ був нижчим за 130/80 мм рт.ст.). При цьому у групі раміприлу спостерігалось статистично достовірне зниження показників серцево-судинної захворюваності та смертності ( $p=0,033$ ). За час спостереження не було виявлено жодних суттєвих відмінностей у змінах рівня глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ), а також рівня глюкози натще. Тож дослідження ADAPT засвідчило переваги терапії АГ на основі раміприлу порівняно з терапією діуретиками у пацієнтів у переддіабетичному стані, оскільки він перешкоджає розвитку нових випадків ЦД. Щодо



**Рис. 7.** Розвиток цукрового діабету в дослідженні HOPE



**Рис. 8.** Розвиток цукрового діабету в дослідженнях HOPE та HOPE-TOO

цього показовими є також результати вже згаданого дослідження HOPE (рис. 7, 8). Вони допомогли сформулювати концепцію профілактики ЦД 2-го типу за допомогою ІАПФ, зокрема раміприлу.

Таким чином, раміприл, виявляючи значну антигіпертензивну активність і дозволяючи досягати цільових рівнів АТ у більшості пацієнтів з АГ, має додаткові переваги, насамперед, за рахунок виражених органопротекторних ефектів, серед яких важливе місце належить кардіопротекції, нефропротекції, судинній протекції та можливості певною мірою запобігати розвитку ЦД у пацієнтів з АГ. Все це дає можливість розглядати препарат раміприл як один із важливих у сфері первинної та вторинної профілактики. Серед показань для призначення ІАПФ, зазначених Європейським керівництвом з використання препаратів, раміприл належить до препаратів, які рекомендується використовувати в кардіології з кардіопротекторною метою.

*Перелік літератури знаходиться в редакції*



## Випуск 1/2012

Модератор: Асоціація превентивної і антиейджинг медицини

## Анкета учасника Школи превентивної кардіології

1. ПІБ \_\_\_\_\_  
Прізвище, ім'я, по батькові

## 2. Професійні дані

Спеціальність \_\_\_\_\_ Посада \_\_\_\_\_

## 3. Місце роботи

Повна назва закладу \_\_\_\_\_

Повна адреса закладу \_\_\_\_\_

## 4. Домашня адреса

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_ Будинок \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

## 5. Контактні телефони

Домашній \_\_\_\_\_ Робочий \_\_\_\_\_ Мобільний \_\_\_\_\_

6. E-mail \_\_\_\_\_

Особистий підпис \_\_\_\_\_

Я, \_\_\_\_\_ (ПІБ), надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети.

\_\_\_\_\_ Ваш підпис

## Позначити вірне:

є дійсним членом Асоціації превентивної і антиейджинг медицини

бажаю стати дійсним членом Асоціації превентивної і антиейджинг медицини