



Шановні лікарі, читачі журналу «Ліки України»!

Продовжуємо рубрику Школа превентивної кардіології на сторінках журналу «Ліки України». Нагадуємо активним учасникам, що перші троє наших читачів, які дадуть правильні відповіді на ці запитання та надішлють їх за адресою редакції журналу «Ліки України», отримають тонометри; а 15 читачів, які першими надішлють листи із правильними відповідями, отримають безкоштовну річну передплату на 2012 рік на журнал «Ліки України». Ви також можете стати дійсним членом Асоціації превентивної та антиейджинг медицини і отримати від цього всі переваги, а саме – найновішу інформацію в галузі медицини доволіття на Вашу електронну адресу, а також інформацію про всі наші заходи та заходи наших партнерських організацій.

Тож чекаємо на Вашу активну участь у даному проекті!

Щиро Ваша,
О.М. Барна,

Голова правління ВГО «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини»,
доктор медичних наук, професор

Раміприл: класика кардіопротекції при артеріальній гіпертензії

О.М. БАРНА¹, д. мед. н., професор; А.Я. БАЗИЛЕВИЧ², д. мед. н.; О.В. ГРИНЕВИЧ³

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ;

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;

³Клінічна лікарня «Феофанія», ВГО «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини», Київ/

Резюме

Раміприл: класика кардіопротекції при артеріальній гіпертензії

О.Н. Барна, А.Я. Базилевич, О.В. Гриневич

В статье рассмотрены основные патофизиологические механизмы, через которые реализуется кардиопротекторное действие ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла. Представлены клинические, доказательные данные относительно способности препарата снижать сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиопротекция, рамиприл

Summary

Ramipril as the Gold Standard of Cardioprotective Therapy in Patients with Arterial Hypertension

O.N. Barina, A.Ya. Bazylevych, O.V. Grynevych

The article covers the most important pathophysiological mechanisms, which ensure cardioprotective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. The author presents clinical evidence data on the ability of ramipril to decrease cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, cardioprotection, ramipril

Лікування артеріальної гіпертензії вже давно не сприймається як нормалізація артеріального тиску (АТ). Основною метою вважається максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у віддаленій перспективі. У цьому плані нормалізація АТ є лише одним із інструментів досягнення бажаної мети. Інше важливе завдання – корекція супутніх факторів ризику, в тому числі кардіопротекція. Звичайно, усім нам відомо, що АТ

необхідно знижувати щонайменше до показника 140/90 мм рт.ст. Для пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику рівень АТ не повинен перевищувати 130/80 мм рт.ст. Проте, як уже було сказано, це лише частина шляху, що веде до поставленої мети – зниження серцево-судинного ризику та ймовірності тяжких ускладнень артеріальної гіпертензії (АГ), а саме – ураження органів-мішеней. Тож сучасна антигіпертензивна терапія

передбачає обов'язкову органопротекцію. Причому органопротекція на нишньому етапі розглядається не лише як можливість захистити органи-мішені від уражень, ймовірність яких підвищується при АГ, а й як шанс вплинути на вже наявні структурні та функціональні зміни. Зокрема, серцю як органу-мішені загрожує гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ), фіброз, різні варіанти ремоделювання, апоптоз. Запобігання цим змінам – тобто кардіопротекція – надає можливість ефективно зменшувати ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ.

Якщо говорити про гіпертрофію міокарда, ця патологія є результатом структурної адаптації лівого шлуночка до підвищеного навантаження. За даними Фремінгемського дослідження 5–49% жінок і 8–33% чоловіків у віці 30–70 років мають ехокардіографічні ознаки ГМЛШ. Гіпертрофія міокарда є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, а саме – стенокардії напруження, аритмії, інфаркту міокарда та серцевої недостатності. При ГМЛШ порушується діастолічне наповнення лівого шлуночка, а з часом знижується і систолічна функція, порушується коронарний кровообіг, що призводить до зниження коронарного резерву та недостатньої перфузії субендокардіальних шарів міокарда. За умови збільшення маси міокарда на 50% ризик розвитку коронарної недостатності і шлуночкових порушень серцевого ритму підвищується щонайменше вдвічі; у групі з вираженою ГМЛШ ризик серцевої недостатності збільшується у 5 разів. Окрім спадкових та конституційних факторів (стать та вік), а також харчування, маси тіла, на розвиток ГМЛШ впливає стан симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ретроспективний аналіз клінічних досліджень продемонстрував, що антигіпертензивна терапія, що зменшує або принаймні гальмує ступінь ГМЛШ, дає позитивну динаміку в зниженні ризику серцево-судинних ускладнень. Тож саме з цієї причини, призначаючи антигіпертензивну терапію, ми повинні зважати на кардіопротекторні властивості лікарських засобів та на їхній вплив на ГМЛШ.

Відомо, що регрес ГМЛШ супроводжується покращенням систолічної функції, зменшенням міокардіального фіброзу та поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка. Доведено також збільшення коронарного резерву, нормалізацію локальної нервової системи та зниження ймовірності аритмій. Усі ці зміни здатні знизити ризик серцево-судинних ускладнень для пацієнта з АГ та поліпшити прогноз (рисунок). Тож якщо антигіпертензивний препарат надає можливість впливати на ГМЛШ, цією можливістю необхідно користуватися в щоденній кардіологічній практиці.

Чим більш вираженою є здатність антигіпертензивного лікарського засобу з кардіопротекторними властивостями знижувати ГМЛШ, тим більшою є здатність таких препаратів впливати і на жорсткі кінцеві точки (серцево-судинну смертність та інші показники серцево-судинного ризику). Ми знаємо, що підвищений АТ сприяє (і, власне, є пусковим механізмом) розвитку гіпертрофії міокарда; можна припустити, що будь-який засіб, який знижує АТ, може впливати і на процеси ГМЛШ. Нині вплив антигіпертензивних препаратів на зміни в лівому шлуночку залишаються в центрі уваги, адже, незважаючи на всі зусилля лікарів і фармакологів, смертність від серцево-судинних захворювань залишається надзвичайно високою у всьому світі. За результатами чоти-

рьох найбільших мета-аналізів можна зробити висновок, що найбільш ефективно на ступінь регресу ГМЛШ впливають антигіпертензивні препарати, які знижують активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) на 11,8–15% від початкового рівня. Зрозуміло, що препарати, які впливають через РААС, мають найбільш виражені кардіопротекторні властивості порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів, оскільки РААС є сукупністю складних процесів, що регулюють сольовий та водний гомеостаз у здорових людей. Хронічна активація цієї системи підтримує постійний атерогенний, прозапальний і протромботичний вплив, а це, в свою чергу, призводить до підвищення серцево-судинного ризику та серцево-судинного ураження нирок.

Щодо впливу на ступінь ГМЛШ показовими є результати дослідження HYGAR, в якому у пацієнтів з АГ та ГМЛШ порівнювали ефекти ІАПФ раміприлу та антигіпертензивної терапії з використанням діуретика. Дослідження продемонструвало, що раміприл при застосуванні дози 5 мг на добу протягом 6 місяців лікування викликав ефективну регресію ГМЛШ на фоні суттєвого антигіпертензивного ефекту, однак навіть при використанні низьких доз 1,25 мг на добу, навіть при недостатньому контролі АТ, регрес ГМЛШ був все-таки достовірним. Цей факт може ще раз свідчити на користь того, що кардіопротекторні властивості раміприлу визначаються не лише і, можливо, не перш за все – його антигіпертензивними властивостями, а іншими патофізіологічними чинниками. Основну роль в цьому слід надавати, звичайно, блокаді РААС з подальшим каскадом серцево-судинних ефектів, які вона здатна викликати.

Інше дослідження, в якому оцінювали кардіопротекторні властивості раміприлу в дозі 5 мг на добу, – RACE продемонструвало переваги його перед блокатором β-адренорецепторів (ББ) атенололом у достатній дозі – 100 мг на добу за впливом на ГМЛШ. Ці дані є ще більш важливими порівняно з результатами дослідження HYGAR, оскільки патофізіологічний вплив ББ через симпатoadrenalову систему дозволяє очікувати достатні кардіопротекторні ефекти (порівняно з діуретиком як групою порівняння у дослідженні HYGAR).

Дані російських авторів (А.Л. Верткин, А.С. Сотников, 2008), які оцінювали раміприл компанії KRKA Амприл, демонструють здатність препарату викликати достовірний регрес ГМЛШ ще у коротші терміни – вже протягом 3 місяців прийому.

Щодо тривалості прийому раміприлу показовими і цікавими є результати дослідження HOPE-TOO (HOPE-The Ongoing Outcomes), що ставило за мету оцінити профілактичні властивості раміприлу в плані серцево-судинного ризику і цукрового діабету (ЦД) у когорті пацієнтів дослідження HOPE у віддалені (2,6 року після завершення останнього) терміни. Основним результатом дослідження HOPE-TOO є те, що сприятливий ефект раміприлу, який був досягнутий у дослідженні HOPE, спостерігався і в «пасивну» фазу спостереження (2,6 року після закінчення HOPE). Крім того, було встановлене не лише утримання позитивного ефекту, а і його наростання за рахунок зниження частоти нових випадків ЦД, а також інфаркту міокарда та ревазуляризацій, хоча частота призначень раміприлу була такою самою, як і в попередньому дослідженні. Фактично раміприл продемонстрував, з одного боку, сприятливий вплив на метаболізм глюкози зі зниженням частоти

розвитку ЦД, з іншого – було встановлено, що раміприл за рахунок покращення функції судин та ендотелію може призводити до пригнічення механізмів атерогенезу. У віддалені терміни раміприл викликав більш значні профілактичні ефекти при тривалішому застосуванні. А оскільки препарати, що мають кардіопротекторні, профілактичні ефекти, повинні призначатися пожиттєво, така теза слушна і для раміприлу.

Крім того, в ході дослідження HOPE-TOO було продемонстровано, що чим раніше призначається раміприл з профілактичною (кардіопротекторною чи превентивною в плані виникнення нових випадків ЦД) метою, тим вищими є його профілактичні результати: раннє застосування раміприлу забезпечувало більший протективний ефект, ніж «пізніша» терапія.

Такі дані є особливо цікавими для кола читачів спеціалізованого випуску «Діабет і серце» від журналу «Ліки України», оскільки категорія пацієнтів високого серцево-судинного ризику, до якого відносять і хворих із метаболічним синдромом, потребують найбільшої уваги в даному відношенні.

Нагадаємо, що ще в дослідженні HOPE було продемонстровано здатність раміприлу знижувати кількість серцево-судинних ускладнень та нефропатії у пацієнтів з ЦД, що детальніше описано в 1-й лекції циклу «Превентивна кардіологія» (журнал «Ліки України» №1/2012).

Зниження частоти розвитку нових випадків ЦД (в середньому на 34%) вказує на те, що препарат може бути корисним не лише у хворих з ЦД 2-го типу, а й за наявності високого ризику його розвитку (метаболічний синдром, наявність ЦД у близьких родичів).

Такі ефекти автори дослідження пов'язують не тільки з властивостями, опосередкованими антигіпертензивним ефектом, а насамперед – з прямою протективною дією препарату на нирки і судини у хворих з ЦД.

Кардіопротекторні властивості раміприлу досліджуються і на клітинному рівні. Так, робота Wu Y.N. та співавторів (2009) продемонструвала, що вони пов'язані зі впливом на функцію ендотелію, структуру мітохондрій та кардіоміоцитів за даними електронної мікроскопії. Інше дослідження (Kim J.S. та співавт., 2008) підтвердило, що в експерименті на фоні раміприлу можливий захист від пошкоджуючої дії вільних радикалів, що утворюються в підвищеній кількості за наявності хронічної гіперперфузії органів (як еквіваленту ішемії). Особливо важливими є антиішемічні ефекти препарату і його здатність попереджувати частоту реваскуляризацій у хворих з ішемічною хворобою серця, що було продемонстровано в ряді багатоцентрових клінічних досліджень, а в експерименті найбільше пов'язується з протизапальними механізмами впливу препарату (Radaelli A., Ferrari A.U., 2007), в тому числі під час кардіохірургічних втручань.

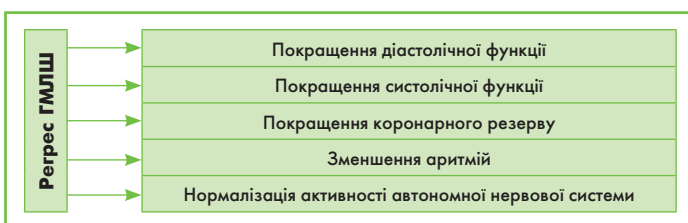


Рисунок. Серцево-судинні ефекти регресу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ)

В цілому, не випадково класикою кардіопротекції серед антигіпертензивних препаратів, які впливають на РААС, залишається на сьогодні раміприл, застосування якого має найбільше доказів органопротекторної (насамперед кардіопротекторної) дії, в тому числі порівняно з іншими ефективними класами антигіпертензивних препаратів.

Логічно, що нові класи препаратів, які впливають на РААС, порівнюють у дослідженнях саме з раміприлом, зокрема в дослідженні ONTARGET. Це рандомізоване контрольоване дослідження порівнювало ефект прийому телмісартану (80 мг на добу) та раміприлу (10 мг на добу) в монотерапії або в комбінації у пацієнтів, схожих на популяцію пацієнтів у дослідженні HOPE. За результатами дослідження ONTARGET телмісартан при застосуванні у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику (в тому числі пацієнтів із ЦД та ураженнями органів-мішеней) забезпечує рівень кардіопротекції, що відповідає рівню кардіопротекції раміприлу. Втім, раміприл все ж залишається «класикою органопротекції», цьому сприяють його особливі властивості. Завдяки їм вислів «класика кардіопротекції» щодо раміприлу може застосуватися не лише в теоретичних викладах. На практиці цей антигіпертензивний засіб також залишається оптимальним препаратом, адже ефективно виконує органопротекторну (власне кардіопротекторну) функцію.

Дослідження HOPE, а згодом дослідження ONTARGET продемонстрували, що раміприл знижує серцево-судинний ризик у різних категорій пацієнтів – від низького до дуже високого серцево-судинного ризику, при цьому раміприл був ефективнішим у хворих високого серцево-судинного ризику і підтвердив свою репутацію препарату, що є «золотим стандартом» у забезпеченні кардіопротекції. Втім, не заперечується і є доказовим та обґрунтованим використання препарату у хворих з низьким та помірним серцево-судинним ризиком для кардіопротекції – адже досягнення результатів при нижчому ризику потребує більш тривалого застосування.

Ще одне нещодавно опубліковане дослідження порівнювало вплив терапії раміприлом та телмісартаном на штучно індуковану підвищенням навантаженням ГМЛШ, при цьому дослідники оцінювали ймовірні переваги, пов'язані з комбінованим застосуванням обох цих препаратів. Автори роботи (Muller P., Kazakov A., Semenov A., Jagoda P., Friedrich E.B., Bohm M., Laufs U.), результати якої було опубліковано в *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 24 лютого 2012 р., ставили за мету охарактеризувати відмінні впливи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину-1 (БРА) на мишачих моделях. Піддослідні миші отримували інгібітор АПФ раміприл, або БРА телмісартан, або комбінацію цих препаратів. Кардіальна гіпертрофія, індукована поперечним звуженням аорти (ТАС), зменшилася в усіх трьох досліджуваних групах, хоча найбільш виражений ефект спостерігався в групі телмісартану. Утім, після одного дня ТАС лише раміприл збільшував число клітин-попередників (ЕРС). Автори дійшли висновку, що і інгібітори АПФ, і БРА чинять позитивний вплив на процеси ремоделювання при підвищеному навантаженні на міокард лівого шлуночка. Відмінності між цими двома терапевтичними підходами виявилися незначними, однак комбінована терапія не показала додаткової користі.

Препарати компанії КРКА користуються
довірою лікарів у понад 70 країнах світу



 **амприл**[®]
раміприл
таблетки 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг і 10 мг

амприл[®] **HL**
раміприл і гідрохлоротіазид
таблетки 2,5 мг/12,5 мг

амприл[®] **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.*

При цьому немає сумнівів щодо високого антигіпертензивного ефекту застосування раміприлу – як і інші ІАПФ, він знижує АТ в середньому на 5–44/5–30 мм рт.ст. При м'якій та помірній АГ (при АТ <160/100 мм рт.ст.) цільових рівнів АТ можна досягти в 50–70% випадків за умови монотерапії раміприлом в дозі від 2,5 до 10 мг на добу. Вираженість антигіпертензивного ефекту раміприлу не зменшується з віком і є приблизно однаковою як для жінок, так і для чоловіків. Посилити антигіпертензивну дію раміприлу можна шляхом додавання тiazидних діуретиків.

Серед важливих переваг раміприлу – його здатність за умови прийому один раз на добу ефективно знижувати АТ протягом 24 годин і запобігати підвищенню АТ в ранкові години. Водночас, раміприл здатен викликати зворотний розвиток ГМЛШ у хворих на АГ. Це було продемонстровано в рандомізованому дослідженні RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation), в рамках якого раміприл у дозі до 5 мг на добу та атенолол в дозі до 100 мг на добу однаковою мірою ефективно знижували систолічний та діастолічний АТ у хворих на АГ, однак після шести місяців лікування атенололом маса міокарда лівого шлуночка у пацієнтів змінилася мало, натомість в групі раміприлу відмічено значне її зменшення. За даними інших досліджень, в яких однак пряме порівняння між препаратами не проводилося, раміприл призводив до більш вираженої регресії ГМЛШ порівняно з каптоприлом, периндоприлом та еналаприлом. Ймовірно, це може пояснюватися вищою ліпофільністю раміприлу, завдяки якій він має більш виражений вплив на РААС та серце.

Слід нагадати, що ІАПФ мають виражені антиішемічні властивості, підтверджені низкою клінічних досліджень. У вже згаданому дослідженні HOPE з раміприлом було включено 9297 пацієнтів віком старше 55 років з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Через 4,5 роки спостережень дослідники відзначили достовірне зниження ризику розвитку гострого інфаркту міокарда, інсульту та інших коронарних подій, які зазвичай супроводжують прогресуючий атеросклероз. Результати цього дослідження зайвий раз підтвердили доцільність концепції, яка передбачає профілактику ускладнень серцево-судинних захворювань та серцево-судинної смертності шляхом блокади РААС на тканинному рівні, насамперед із застосуванням раміприлу.

Цікаві дані щодо здатності раміприлу попереджувати випадки пароксизмів фібриляції передсердь (ФП) у пацієнтів з ідіопатичною ФП і нормальним рівнем АТ було опубліковано у 2009 р. італійськими вченими – Belluzzi F. та співавторами. Вони довели, що такі ефекти не були пов'язані зі впливом раміприлу на жодні параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ і, як вказувалося вище, хворі були нормотензивними, тобто здатність раміприлу попереджувати епізоди ФП не можна пов'язати з антигіпертензивними ефектами. Очевидно, рано говорити про наявність антиаритмічних властивостей у раміприлу – однак доцільність його застосування з профілактичною метою у хворих з ідіопатичною ФП для зменшення частоти пароксизмів видається авторам цілком обґрунтованою.

Попри той факт, що в клінічній практиці накопичено значний позитивний досвід використання раміприлу, постійно з'являються

нові публікації щодо його лікувальних властивостей, зокрема в плані кардіопротекції. Так, пошук джерел у мережі Pubmed за ключовими словами «раміприл» і «кардіопротекція» пропонує за даною тематикою близько 60 робіт з початку 2012 року.

Зокрема, вплив терапії раміприлом на порушення функції лівого шлуночка був предметом нещодавно опублікованого клінічного дослідження (Asker M., Timucin O.B., Asker S., Karadag M.F. // *J. Int. Med. Res.* – 2012. – Vol. 39 (6). – P. 2429–2435). Було продемонстровано, що терапія раміприлом статистично значуще знижує середні показники систолічного і діастолічного тиску. Вихідні показники швидкості кровотоку через вихідний тракт лівого шлуночка були нижчими за цільові параметри, скориговані за віком пацієнтів, що свідчило про порушення функції лівого шлуночка. Після лікування раміприлом показники швидкості наповнення і вивільнення лівого шлуночка суттєво підвищилися. Згідно з висновком авторів, зниження АТ і позитивні гемодинамічні зміни внаслідок прийому раміприлу зумовлюють покращення функції лівого шлуночка у пацієнтів з АГ і нормальною систолічною функцією лівого шлуночка при синусовому ритмі.

Відомо, що ІАПФ зменшують діастолічну дисфункцію, гіпертрофію кардіоміоцитів і вираженість серцевого фіброзу, що було продемонстровано в експерименті на мишачій моделі ЦД 2-го типу. Такий висновок зробили дослідники Huynh K., Kiriazis H., Du X.J., Love J.E., Jandeleit-Dahm K.A., Forbes J.M., McMullen J.R., Ritchie R.H., які ставили за мету оцінити, якою мірою застосування коензиму Q10, відомого своїми антиоксидантними властивостями, та інгібітора АПФ раміприлу буде знижувати серцеву дисфункцію та ремоделювання лівого шлуночка. При цьому автори порівнювали ефективність коензиму та інгібітора АПФ раміприлу. Звіт про дослідження було опубліковано в журналі *Diabetologia* 29 лютого 2012 р. Результати показали, що застосування коензиму Q10 і раміприлу зменшувало генерацію супероксидних радикалів, пом'якшувало діастолічну дисфункцію і зменшувало кардіоміоцитну гіпертрофію та фіброз. Автори припускають, що захист кардіопротекторної сигнальної дії протеїнкінази В може бути тим механізмом, який захищає при АГ від патологічної серцевої гіпертрофії. Ці дані показали, що досліджувані препарати послаблюють оксидативний стрес, а також зменшують діастолічну дисфункцію лівого шлуночка та ремоделювання серця при цукровому діабеті. Показово, що у подібних дослідженнях досить часто як препарат порівняння застосовується саме раміприл, що свідчить про його утверджену репутацію «золотого стандарту».

Усі ці результати численних досліджень створюють переконливий масив доказових даних, які однозначно свідчать про значну ефективність раміприлу в групах пацієнтів, перш за все, високого та дуже високого серцево-судинного ризику. Разом з тим, слід пам'ятати, що раміприл є визнаною стандартною терапією артеріальної гіпертензії, яка знижує ризик серцево-судинних подій і в групах пацієнтів низького та помірною ризику.

Перелік літератури знаходиться в редакції



АСОЦІАЦІЯ ПРЕВЕНТИВНОЇ
ТА АНТИЕЙДЖИНГ МЕДИЦИНИ

Випуск 2/2012

Модератор: Асоціація превентивної та 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 вірно:

є дійсним членом Асоціації превентивної та антиейджинг медицини

бажаю стати дійсним членом Асоціації превентивної та антиейджинг медицини