

Исследование MICRO-HOPE: доказательства важной роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Исследование MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes – Heart Outcomes Prevention Evaluation) является субисследованием крупного испытания HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). В ходе наблюдения 3577 лиц с сахарным диабетом (СД) (большинство – 2 типа) в возрасте 55 лет и старше были рандомизированы в группы рамиприла и плацебо на 5 лет.

Было отмечено, что применение рамиприла привело к общему снижению относительного риска кардиоваскулярной смерти, развитию нефатального инсульта или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 25%, а также к уменьшению относительного риска смерти от всех причин на 24%. Частота повышения соотношения альбумина к креатинину в моче была достоверно ниже в группе рамиприла. Таким образом, данное исследование, вместе со многими другими, помогло установить роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) как важного компонента комплексного лечения пациентов с СД, особенно при наличии микроальбуминурии (МАУ).

Исследование HOPE является рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), начатым еще 20 лет тому назад. Дизайн данного РКИ позволяет оценить эффекты витамина Е и ИАПФ рамиприла по отдельности и в сочетании у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий. На момент набора участников исследования ИАПФ уже были одобрены в качестве препаратов для лечения артериальной гипертензии, но ученые поставили цель оценить наличие специфического вазопротекторного действия, обеспечиваемого медикаментами этой группы независимо от снижения артериального давления. Таким образом, авторы исследования HOPE задавались вопросом, позволяет ли добавление ИАПФ рамиприла к стандартному терапевтическому режиму больных с высоким риском развития кардиоваскулярных событий снизить риск этих событий. Критериями включения в исследование были возраст 55 лет или старше, наличие кардиоваскулярных заболеваний или СД, минимум один дополнительный фактор коронарного риска [1]. Субисследование MICRO-HOPE включало 3577 лиц того же возраста с СД (преимущественно 2 типа; 1 тип был диагностирован

лишь у 81 участника), рандомизированных в группы рамиприла и плацебо на 5 лет [3].

ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

1. Рамиприл, представитель группы ИАПФ, достоверно снижает частоту смерти, ИМ и инсульта у лиц с высоким риском кардиоваскулярных событий.
2. Добавление рамиприла к другим профилактическим мерам с доказанной эффективностью еще больше снижает риск кардиоваскулярных и микрососудистых событий, в т. ч. нефропатии, у людей с диабетом.
3. Рамиприл способен предупреждать прогрессирование МАУ до протеинурии.
4. Лечение рамиприлом предупреждает появление впервые диагностированных случаев СД, снижая вероятность развития этого заболевания на 34%.

Дизайн исследования

Исследование HOPE включало 9297 участников с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или СД в сочетании с минимум еще одним фактором кардиоваскулярного риска. В качестве первичной конечной точки рассматривалось развитие ИМ, инсульта или смерть от сердечно-сосудистых причин. Данная конечная точка в общем схожа с точкой 3P-МАСЕ (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), одобренной Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для современных исследований исходов кардиоваскулярных заболеваний. Также планировалось проанализировать, способен ли рамиприл отсрочить/предупредить МАУ или клинически выраженную нефропатию у участников с СД. Через некоторое время комитет мониторинга хода исследования рекомендовал досрочно завершить эксперимент в связи с четкими доказательствами благоприятного воздействия рамиприла.

Протокол РКИ HOPE предусматривал подготовительный период, позволяющий оценить переносимость лечения. Во время этого периода все 10576 участников, включенные в исследование, получали 2,5 мг рамиприла на протяжении 7-10 дней; после чего им назначалось плацебо в течение 10-14 дней. Данный подход был применен с целью выявления лиц, склонных к раннему

появлению побочных эффектов, и/или тех, у кого отмечались изменения сывороточных электролитов или креатинина. По данным причинам было исключено около 10% стартового контингента (1035 участников). Остальные пациенты (9541 испытуемый) были рандомизированы в группы рамиприла и плацебо. Лечение начиналось с фазы титрации (2,5 мг/сут на протяжении 1 нед, далее – 5 мг/сут на протяжении 3 нед), после чего участники получали 10 мг/сут до завершения исследования. Именно 10 мг/сут было выбрано терапевтической дозой данного испытания.

Результаты

Исследование HOPE продемонстрировало, что в группе рамиприла относительный риск достижения первичной конечной точки был снижен до 0,78, а риск смерти от всех причин – до 0,84. Свойство рамиприла снижать вероятность развития кардиоваскулярных конечных точек не зависело от наличия или отсутствия МАУ, наблюдавшейся примерно у 21% пациентов каждой группы (1956 участников общей когорты HOPE). Лечение рамиприлом предупреждало появление впервые диагностированных случаев СД, снижая вероятность развития этого заболевания на 34% [2]. Следует отметить, что РКИ HOPE не являлось исследованием артериальной гипертензии и не предусматривало доведения артериального давления до какого-либо установленного целевого уровня, т. е. благоприятные эффекты рамиприла не зависели от его антигипертензивного действия.

При оценке ветви исследования, в которой пациенты получали витамин Е, был сделан вывод, что ежедневное назначение людям среднего и пожилого возраста с СД, кардиоваскулярными заболеваниями и дополнительными факторами коронарного риска 400 МЕ этого витамина на протяжении в среднем 4,5 года не сопровождалось каким-либо влиянием на количество сердечно-сосудистых событий и развитие нефропатии [3].

Результаты, полученные для 3577 лиц с СД (участники MICRO-HOPE), оказались еще более убедительными, чем результаты основной когорты. У этой подгруппы пациентов было обнаружено высокодостоверное снижение относительного риска достижения комбинированной первичной конечной точки (на 25%), уменьшение вероятности развития ИМ на 22%, инсульта – на 33% и кардиоваскулярной смерти – на 37% (рис. 1, 2). Хотя прямо сравнивать эти исследования невозможно, следует отметить, что рамиприл снижал риск кардиоваскулярной смерти у пациентов с СД на уровне противодиабетических средств эмпаглитозина (в испытании EMPA-REG) и лираглутида (в испытании LEADER), показавших

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



Коллин Кенни, врач общей практики, Великобритания:

– Использование ИАПФ в наше время стало неотъемлемой частью лечения СД 2 типа, особенно для пациентов с артериальной гипертензией, МАУ или сочетанием этих состояний. Важность применения ИАПФ подтверждается включением назначения этих препаратов в

Систему контроля качества и результатов лечения (Quality and Outcomes Framework) в роли критерия качества лечения СД.

Именно исследование MICRO-HOPE катализировало включение ИАПФ в схемы лечения СД и кардиоваскулярных заболеваний, показав значительные преимущества рамиприла над плацебо в снижении заболеваемости и смертности лиц с высоким риском развития кардиоваскулярных событий. Особенно весомыми оказались снижения рисков для людей с СД. Ранее было доказано, что терапия ИАПФ сопровождается улучшением исходов заболевания у пациентов с дисфункцией левого желудочка, артериальной гипертензией и СД с протеинурией, но MICRO-HOPE впервые показало важность применения ИАПФ на более раннем этапе – стадии появления МАУ.

Исследование MICRO-HOPE подчеркнуло потребность в снижении кардиоваскулярного риска у людей, живущих с СД, и в назначении ИАПФ с целью защиты от прогрессирования МАУ и уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Применение ИАПФ у этого контингента позволяет достичь значительных преимуществ (уменьшения кардиоваскулярной смертности, снижения вероятности развития ИМ и инсульта).

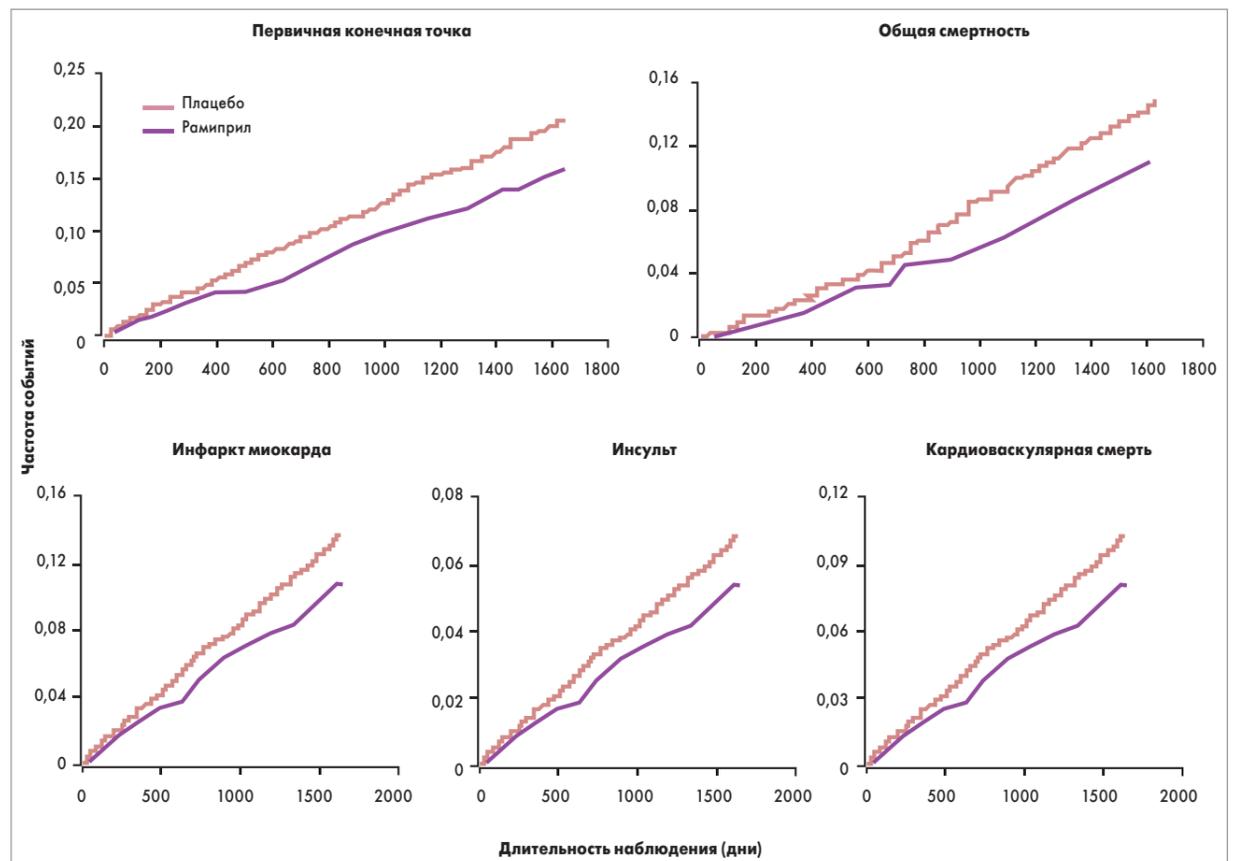


Рис. 1. Частота неблагоприятных событий в динамике наблюдения за пациентами в исследовании MICRO-HOPE: защитный эффект рамиприла проявлялся рано и нарастал по мере продолжения лечения

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



Доменик Сика, нефролог, США:

– Исследование HOPE является ключевым в изучении ИАПФ рамиприла в популяции пациентов с высоким риском сосудистых событий. Данное исследование применило новый подход: изучаемый препарат – рамиприл – у большинства пациентов добавляли к другим медикаментам с доказанной эффективностью, что могло снизить степень влияния на общий результат.

Исследование HOPE показало, что рамиприл хорошо переносится, поскольку большинство пациентов на протяжении длительного времени принимали полную терапевтическую дозу – 10 мг. Данная доза рамиприла значительно снижала частоту всех летальных исходов, инфарктов миокарда, инсультов и смерти от сердечно-сосудистых причин на 22% по сравнению с плацебо. Результаты, полученные для подгруппы участников с сахарным диабетом (n=3577), оказались еще более значительными.

Улучшение прогноза не может быть полностью объяснено дополнительным снижением АД с помощью рамиприла: разница между группами лечения и плацебо составила лишь 3-4 мм рт. ст. систолического и 1-2 мм рт. ст. диастолического АД. Однако испытание HOPE не было создано с целью изучения АД, и частота проведенных в его ходе измерений АД не позволяет точно интерпретировать полученные различия. Лечение рамиприлом в данном исследовании отличалось от других испытаний по трем параметрам. Во-первых, исходное АД участников было нормальным или незначительно повышенным. Во-вторых, снижение АД вследствие терапии было незначительным. В-третьих, пациенты исследования широко применяли другие антигипертензивные, антитромбоцитарные и липидоснижающие препараты (с одинаковой частотой в группах рамиприла и плацебо).

Эти факты четко свидетельствуют о том, что механизм благоприятного воздействия рамиприла не связан с АД, но предположительно ассоциирован с блокадой ренин-ангиотензиновой оси на тканевом уровне.

Результаты HOPE и MICRO-HOPE демонстрируют специфическое вазопротекторное действие рамиприла, отличное от ожидаемых результатов снижения АД. Этот быстро возникающий положительный эффект, полученный у участников HOPE, играет важную роль в стабилизации атеросклеротических бляшек.

Важно, что результаты исследования HOPE были получены на фоне классической стандартной терапии и вследствие этого широко применимы в клинической практике, в частности у пациентов с сахарным диабетом.

уменьшение этого показателя на 38 и 22% соответственно.

Кроме того, в группе рамиприла частота клинически выраженной нефропатии снизилась на 24%. Как было показано в основном исследовании, преимущества рамиприла над плацебо фиксировались во всех подгруппах и не зависели от возраста, пола, приема бета-блокаторов, ацетилсалициловой кислоты и липидоснижающих агентов.

Литература

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators (2000a). Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-9.
2. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000b). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 342: 145-53.

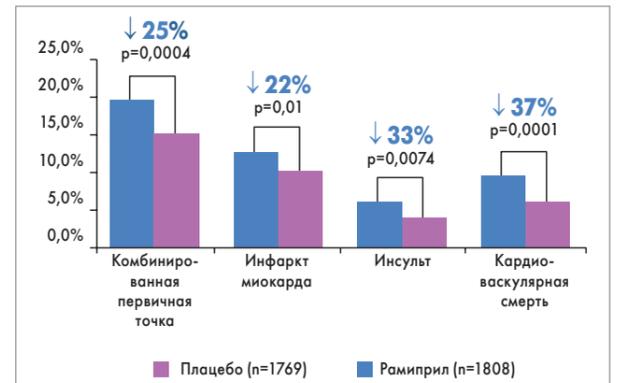


Рис. 2. Исследование MICRO-HOPE: снижение относительного риска первичной конечной точки и ее компонентов при лечении рамиприлом по сравнению с плацебо

3. Lonn E., Yusuf S., Hoogwerf et al.; on behalf of the HOPE Investigators (2002) Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 25: 1919-27.

Evidence for an important role for ACE inhibitors.
Diabetes & Primary Care Vol 20 No 1 2018.

Перевела с англ. Лариса Стрильчук

СПРАВКА «ЗУ»

В Украине зарегистрирован рамиприл фармацевтической компании Egis (Венгрия) – Хартил® таблетки 5 мг и 10 мг, № 28. Для пациентов, нуждающихся в назначении комбинированной антигипертензивной терапии, доступные комбинации на основе рамиприла – Хартил®-Н (рамиприл/гидрохлортиазид таблетки 2,5 мг / 12,5 мг и 5 мг / 25 мг, № 28) и Хартил®-АМ (рамиприл/амлодипин капсулы 5 мг / 5 мг, 5 мг / 10 мг, 10 мг / 5 мг и 10 мг / 10 мг, № 30). Хартил® – препарат европейского качества, выпускается в виде монотерапии и в виде фиксированных комбинаций с другими гипотензивными препаратами, что дает возможность выбрать оптимальную схему лечения для каждого пациента.



Хартил®

рамиприл

Контроль артеріального тиску та запобігання небезпечних ускладнень*



Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів із вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин); діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г/на добу. Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умов початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. Препарат для перорального застосування. Препарат Хартил® рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки Хартил® слід ковтати цілими, запиваючи водою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Значний двобічний стеноз ниркових артерій або одобічний стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Вагітні або жінки, які планують завагітніти та ін. **Побічні реакції.** ангіоневротичний набряк, кашель, аритмія, головний біль, реакції, спричинені артеріальною гіпотензією та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря.
Р. П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.
Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.
*Інструкція для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС» ЮТІКАЛС ПЛС в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

