

Раміприл: оптимальний інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту завдяки органопротекції та збільшенню тривалості життя

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) є часто призначуваними препаратами для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) та інших хронічних хвороб, включаючи серцеву недостатність, хронічну хворобу нирок. ІАПФ пригнічують фермент, який перетворює ангіотензин на ангіотензин II (рис. 1). Своєю чергою, інгібування утворення ангіотензину II зумовлює артеріальну та венозну вазодилатацію, натрійурез, зменшення симпатичної активності, отже, зниження артеріального тиску (АТ) (Cutrell S. et al., 2023).

Як відомо, ангіотензинперетворювальний фермент каталізує руйнування брадикініну. Отже, всі ІАПФ блокують це руйнування, в результаті чого накопичується брадикінін. Цей потужний вазодилатувальний пептид чинить позитивний вплив, а саме стимулює продукцію оксиду азоту (NO), покращуючи функцію ендотелію та зменшуючи периферійний опір судин (Boyle S. et al., 2013).

За хімічною природою ІАПФ розподіляють на 3 підкласи: засоби із сульфгідрильною групою (каптоприл), фосфоровмісні засоби (фозиноприл) і засоби з дикарбоксильною групою (беназеприл, еналаприл, лізиноприл, моексиприл, периндоприл, квінаприл, трандолаприл, раміприл) (Guang C. et al., 2012). У сучасній медичній практиці переважно застосовується останній підклас.

Один із найчастіше використовуваних ІАПФ – раміприл; його призначення є доцільним у тому числі за високого кардіо-васкулярного ризику, обумовленого віком, ураженням судин, цукровим діабетом (ЦД), іншими факторами, оскільки в таких випадках цей препарат дозволяє достовірно зменшити смертність та серцево-судинну захворюваність. Лікування раміприлом забезпечує покращення виживаності в пацієнтів із серцевою недостатністю після інфаркту міокарда, із хронічною стабільною стенокардією, після ревазуляризації. Цей ефект зумовлений здатністю раміприлу зменшувати товщину стінки лівого шлуночка, а також підвищувати його фракцію викиду. В пацієнтів із ЦД раміприл зменшує екскрецію альбуміну із сечею, покращує функцію ендотелію ниркових судин (Boyle S. et al., 2013). Раміприл також здатен зменшувати ризик інфаркту міокарда та інсульту в пацієнтів віком >55 років із високим ризиком атеросклеротичних серцево-судинних хвороб (Chauhan M. et al., 2023).

Після прийому таблетки раміприлу активна речовина починає досягати максимальної концентрації у плазмі крові вже через 2 год. Біодоступність раміприлу сягає 50-60%. Препарат метаболізується до активної форми – раміприлату, що (як і сам раміприл) потужно зв'язується з білками плазми (Chauhan M. et al., 2023). Слід зауважити, що раміприл не є ні субстратом, ні інгібітором, ні індуктором системи цитохрому P450, тобто має низький потенціал лікарських взаємодій (Hermann R. et al., 2021).

Раміприл – представник ІАПФ, чий фармакологічні властивості вигідно відрізняються порівняно з іншими лікарськими засобами цього класу. Під час проходження через печінку раміприл відносно швидко гідролізується в активний метаболіт раміприлат. Завдяки вираженій ліпофільності, що визначає здатність препарату розчинятися в жирах, раміприл входить до лідерів серед усіх ІАПФ (Brown, Vaughan, 1998). Саме тому він легко проникає в тканини і, відповідно, має високу здатність зв'язувати тканинний АПФ (Unger et al., 1996). Відомо, що активація саме тканинної ренін-ангіотензинової системи відіграє провідну роль у формуванні ураження органів-мішеней, як-от: судини, міокард, нирки (Kwakernaak et al., 2017).

Порівняння раміприлу з іншими ІАПФ у пацієнтів після інфаркту міокарда виявило, що терапія раміприлом незалежно асоціювалася з нижчою госпітальною

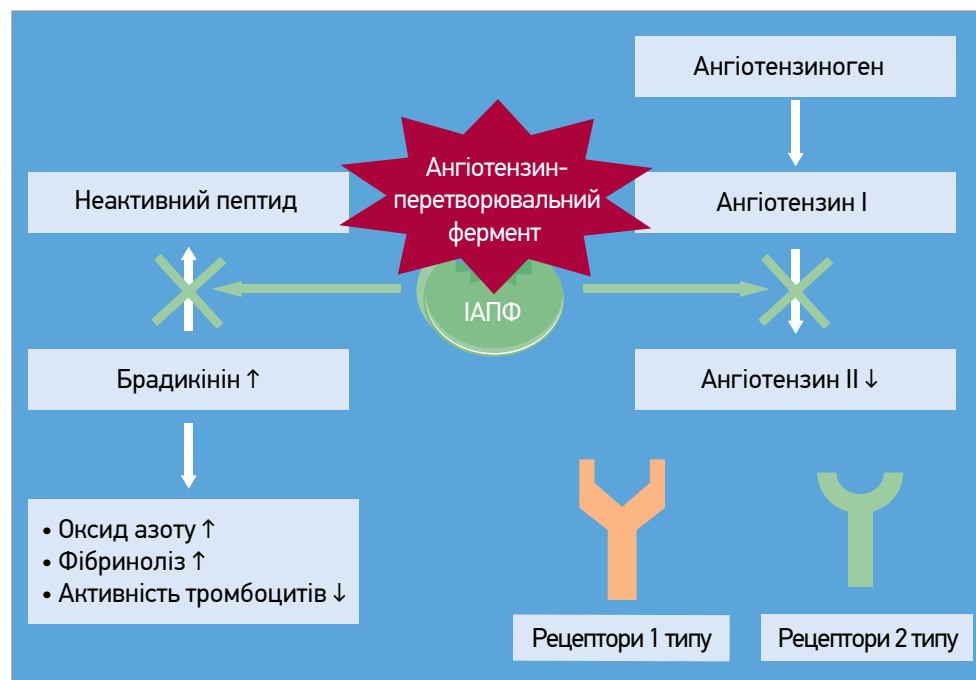


Рис. 1. Механізм дії ІАПФ

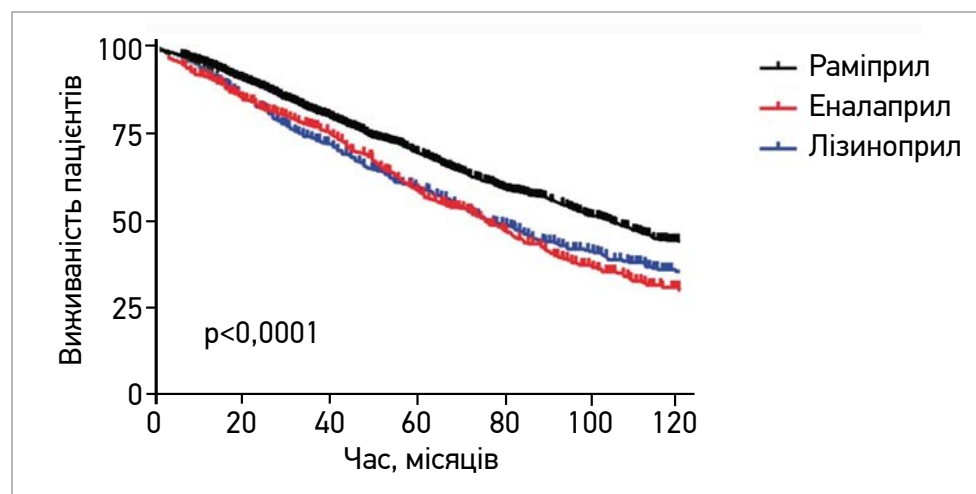


Рис. 2. Переваги раміприлу над еналаприлом і лізиноприлом в аспекті 10-річної виживаності

смертністю (відношення ризиків 0,54) та меншою частотою нефатальних несприятливих коронарних і кардіоваскулярних подій порівняно із застосуванням інших препаратів того самого класу (Wienbergen H. et al., 2002). Аналогічно, в дослідженні за участю 4723 пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду застосування раміприлу забезпечувало меншу смертність за період спостереження (від 28 до 90 міс), ніж використання еналаприлу, лізиноприлу (33,4; 49,5 та 52,4% відповідно) (рис. 2) (Frohlich H. et al., 2017).

Органопротекторний ефект раміприлу

В дослідженні SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in patients treated with ramipril and vitamin E) застосування раміприлу достовірно сповільнювало прогресування атеросклерозу та потовщення комплексу інтима-медія каротидних артерій (за даними ультразвукового обстеження). Ця перевага не залежала від ступеня зниження АТ, що свідчить про безпосередній вазопротекторний вплив раміприлу (Lonn E.M. et al., 2001).

Раміприлу притаманний сприятливий вплив на структуру та функцію серця. Порівняно із фелодипіном (5 мг), раміприл (5 мг) був ефективніший у запобіганні

гіпертрофії та збільшення маси міокарда лівого шлуночка в пацієнтів із незначною АТ (Cacciaruotti F. et al., 1998).

Під час проведення дослідження AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) порівнювали вплив раміприлу, метопрололу й амлодипіну на швидкість клубочкової фільтрації у 1094 пацієнтів із гіпертензивним ураженням нирок. Застосування раміприлу асоціювалося зі зменшенням ризику досягнення кінцевої точки (зниження швидкості клубочкової фільтрації на $\geq 50\%$ порівняно з початковим рівнем, розвиток термінальних стадій хронічної хвороби нирок і смерть) на 22% порівняно з метопрололом та на 38% порівняно з амлодипіном (Sica D.A. et al., 2003).

Отже, раміприлу властива багатогранна органопротекція: здатність покращувати функцію і структуру серця, судин, нирок.

Місце раміприлу в лікуванні пацієнтів із супутньою патологією

Як відомо, ЦД є потужним фактором ризику кардіоваскулярних та ниркових захворювань. Дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, n=3577) включало осіб з анамнезом кардіоваскулярних подій та щонайменше одним іншим фактором

кардіоваскулярного ризику, що раніше не приймали ІАПФ. Цих пацієнтів було рандомізовано до груп раміприлу (10 мг/добу) та плацебо. Комбінованою кінцевою точкою були інфаркт міокарда, інсульт або кардіоваскулярна смерть. Через 4,5 року незалежна моніторингова група передчасно (за 6 міс до планованого завершення) зупинила це дослідження, оскільки раміприл продемонстрував достовірну перевагу над плацебо, знижуючи ризик досягнення комбінованої кінцевої точки на 22% ($p=0,0004$), інфаркту міокарда – на 20%, інсульту – на 32%, кардіоваскулярної смерті – на 26%, загальної смертності – на 16%, розвитку серцевої недостатності – на 23%, потреби в ревазуляризації – на 15%, нових випадків ЦД – на 34% та клінічно вираженої нефропатії на 24% (рис. 3).

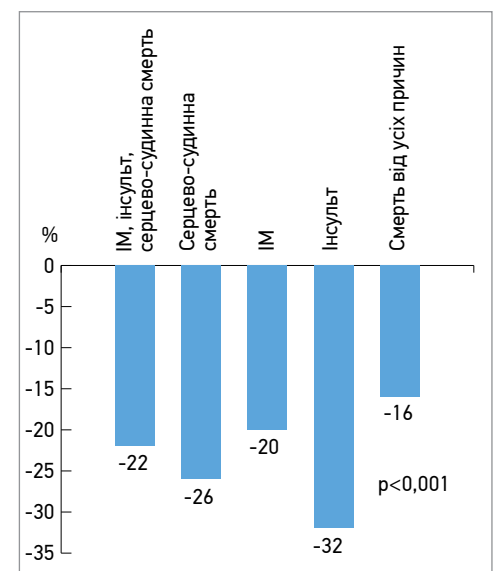


Рис. 3. Покращення серцево-судинних наслідків у пацієнтів, які отримували раміприл у дослідженні HOPE

Після стандартизації груп за рівнем систолічного та діастолічного АТ зменшення ризику комбінованої кінцевої точки серед 3577 хворих на діабет було ще більш вражаючим – 25%, а це свідчить про те, що сприятливий вплив раміприлу на кардіоваскулярне здоров'я опосередкований не тільки антигіпертензивним ефектом, а й іншими механізмами дії, зокрема вазо- та нефропротекцією (HOPE Investigators, 2000). У цьому самому дослідженні продемонстровано, що застосування раміприлу асоціюється з меншою частотою випадків ЦД, що з'явилися вперше, порівняно із плацебо (3,6 проти 5,4%) (рис. 4).

У пацієнтів, які отримували раміприл, відносний ризик підвищення рівня глікованого гемоглобіну до $>110\%$ норми зменшувався на 40%, а ймовірність потреби в глюкознижувальній терапії – на 44% (Yusuf S. et al., 2001). На думку авторів дослідження HOPE/HOPE-TOO, те, що частка осіб із ЦД, який з'явився вперше, після завершення дослідження була вищою в групі раміприлу, свідчить про здатність цього препарату «перезавантажувати» порушений метаболізм глюкози й атерогенез (HOPE/HOPE-TOO Study Investigators, 2005).

Нещодавнє проспективне відкрите рандомізоване дослідження продемонструвало, що включення раміприлу в дозі 2,5 мг/добу до комплексного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу й автономною дисфункцією на 12 міс відновлювало симпатовагальний баланс,

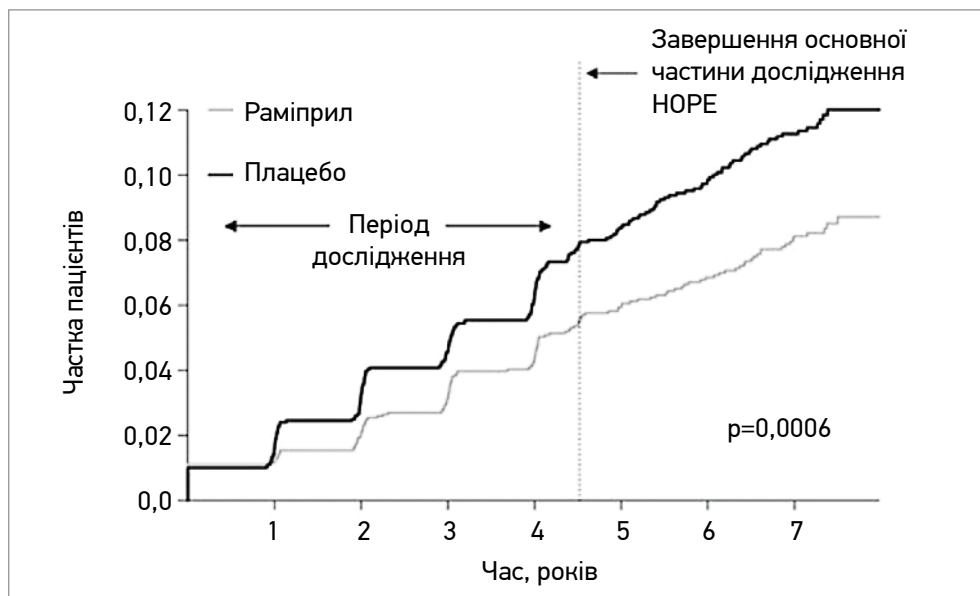


Рис. 4. Частка пацієнтів, у яких розвивується ЦД під час дослідження HOPE та після його завершення (HOPE/HOPE-TOO Study Investigators, 2005)

сприяючи зменшенню вираженості автономної нейропатії серця. Після лікування раміприлом відмінність між максимальною та мінімальною частотою серцевих скорочень на вдиху та на видиху відповідно зросла з $9,77 \pm 1,71$ до $21,44 \pm 8,44$, а співвідношення найдовшого та найкоротшого інтервалу R-R – з $1,23 \pm 0,35$ до $1,29 \pm 0,23$, що свідчить про підвищення парасимпатичного тону і, відповідно, протидію симпатичному овердрайву, який зумовлює розвиток гіпертрофії серця та судин, ремоделювання артерій, ендотеліальної дисфункції та збільшення загального серцево-судинного ризику (Grassi G., 2006). Було зафіксовано також нормалізацію симпатично-вагусного балансу за шкалою Евінга й підвищення варіабельності серцевого ритму, що є сприятливим для перебігу серцево-судинних захворювань. Оскільки автономна кардіонейропатія є чинником ризику німих інфарктів міокарда, злоякісних аритмій і раптової серцевої смерті, протидія її розвитку може покращувати прогноз для пацієнтів. На думку авторів, раміприл може покращувати довгострокові наслідки в пацієнтів із ЦД, особливо при початку лікування на субклінічній стадії (Chindhalore S.A. et al., 2023).

У дослідженні AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), яке розпочалося в 1993 р., взяли участь пацієнти з гострим інфарктом міокарда та клінічно вираженою серцевою недостатністю, рандомізовані до груп раміприлу чи плацебо. Тривалість лікування становила в межах 12,4-13,4 міс, а тривалість подальшого спостереження – 0-29,6 року. Порівняно із плацебо, раміприл сприяв продовженню життя на 14,5 міс (95% ДІ 13,2-15,8), зменшував відносний ризик смерті від усіх причин на 27%. Продовженням цього дослідження є дослідження AIREX. У ньому взяли участь 603 пацієнти, які погодилися продовжити прийом раміприлу в дозуванні 5 мг двічі на добу. Як відомо, до 59-го місяця в групі застосування раміприлу виживаність була на 11,4% вищою, що відповідало достовірному зниженню відносного ризику смерті на 36%. При подальшому спостереженні за пацієнтами дослідники дійшли висновку, що середнє збільшення продовження життя в групі раміприлу становило 1,45 року. Найвираженішим подовження життя на тлі прийому раміприлу було в пацієнтів із ЦД, гострим інфарктом міокарда в анамнезі, АГ, стенокардією, анамнезом серцевої недостатності та віком >65 років. Вважається, що через методологічні особливості дослідження істинний сприятливий ефект раміприлу щодо виживаності може бути недооцінений на $\approx 1/3$ (28%) (Wu J. et al., 2021).

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю дітей та підлітків на гемодіалізі виявило, що застосування 2,5 мг раміприлу 1 р/добу протягом 16 тиж достовірно зменшувало вміст асиметричного диметиларгініну (маркера ендотеліальної дисфункції) та С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини (маркерів та ефektorів запалення). Зниження систолічного та діастолічного АТ також було вираженішим у групі раміприлу.

Тяжких випадків гіперкаліємії чи інших тяжких побічних ефектів не спостерігалось (Ateya A.M. et al., 2022).

Отже, лікування раміприлом забезпечує пацієнтам не лише антигіпертензивний ефект, а й низку органопротекторних і метаболічних переваг, а також збільшення очікуваної тривалості життя. Довготривала терапія раміприлом є доцільною в усіх пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями незалежно від початкового рівня ризику. Із клінічного погляду раміприл слід призначати більшості хворих із кардіоаскулярною патологією або діабетом і додатковими кардіоаскулярними факторами ризику (HOPE/HOPE-TOO Study Investigators, 2005).

Препарат Хартил® (ЗАТ «Фармацевтичний завод «ЕГІС», Угорщина) являє собою добре відомий українським лікарям європейський раміприл. Хартил® – раміприл, яким користуються лікарі в Україні вже понад 15 років.

Важлива перевага Хартилу – зручність для пацієнтів. Хартил® можна приймати до, під час та після вживання їжі, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність діючої речовини. Для забезпечення належної дози таблетки можна розділити на рівні дози вздовж ділильної риски. Наявні на фармацевтичному ринку України дозування 5 та 10 мг надають можливість забезпечити належну терапію раміприлом у дозовому діапазоні від 2,5 до 10 мг (при застосуванні 0,5-1 таблетки).

За потреби фіксованої комбінації раміприлу з іншим антигіпертензивним засобом першої лінії доцільно призначати Хартил®-АМ (раміприл/амлодіпін), який має широку лінійку доз: 5/5; 5/10; 10/5 та 10/10 мг. Наявність чотирьох варіантів дозування дозволяє оптимально пристосувати лікування до особливостей і потреб кожного пацієнта.

Підготувала Лариса Стрільчук



Лікування артеріальної гіпертензії та профілактика серцево – судинних захворювань*

Хартил®. Показання: Артеріальна гіпертензія, профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності, лікування серцевої недостатності, вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда, лікування захворювання нирок (діабетична та недіабетична нефропатія). **Спосіб застосування та дози.** Хартил® рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки слід ковтати цілими. Максимальна доза 10 мг на добу. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами та ін.** **Побічні реакції.** Кашель, гіпотензія та ін.** **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

Хартил® АМ. Показання: Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Максимальна добова доза – 10 мг раміприлу та 10 мг амлодіпину. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, або до будь-якої допоміжної речовини; одночасне застосування препарату з препаратами, що містять аліскірен, сакубітрілом/валсартаном; виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки; артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани та ін.** **Побічні реакції.** Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін.** **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03.

* Інструкція для медичного застосування.

** Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

