

Раміприл: фармакологічні особливості, ефективність та безпека у лікуванні серцево-судинних захворювань

Артеріальна гіпертензія (АГ) сьогодні є одним із найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ), що асоціюється з високим кардіоваскулярним ризиком, особливо в коморбідних пацієнтів. Навіть помірне підвищення артеріального тиску (АТ) пов'язане зі зменшенням очікуваної тривалості життя. До 40% хворих на АГ не підозрюють у себе недугу, бо це захворювання на початку може мати безсимптомний перебіг. Оптиміальний контроль АТ є вагомим чинником профілактики фатальних серцево-судинних подій (ССП) для забезпечення якісного та повноцінного життя таких хворих.

Підвищений АТ без належного лікування може призвести до інфаркту, інсульту, ниркової чи серцевої недостатності, погіршення зору та інших ускладнень. Відповідно до настанов Американського коледжу кардіологів (ACC, 2017) та Американської асоціації серця (AHA, 2017) для лікування пацієнтів з АГ препаратами першої лінії є тiazидні діуретики, блокатори кальцієвих каналів (БКК) та інгібітори АПФ (іАПФ) або блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА). Серед яких вагоме місце належить іАПФ.

Гіпотензивна активність іАПФ є наслідком інгібування дії ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і посилення ефектів калікреїн-кінінової системи. Блокуючи дію АПФ, іАПФ перешкоджають перетворенню ангіотензину I на ангіотензин II та інактивують брадикінін (Fischer et al., 2021). Внаслідок чого зменшується симпатична активність нервової системи, відбувається зниження зворотного всмоктування натрію і води в нирках, а також розслаблення гладкої мускулатури артерій, що зумовлює

зниження АТ. Проте, як зазначають дослідники, іАПФ мають певні відмінності щодо фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей. Зокрема, застосування антигіпертензивних засобів у вечірній час може покращити загальний контроль АТ і зменшити ризик розвитку серйозних ССП (Hermida et al., 2020). Дані клінічних досліджень підтверджують, що підвищений ризик ССП здебільшого асоціюється з високим АТ у нічний час (Hermida et al., 2010; Hermida et al., 2020).

Як відомо, пік активності РААС припадає на кінець ночі, тож застосування іАПФ двічі на добу сприятиме як додатковому зниженню АТ у нічний час, так і збереженню терапевтичної антигіпертензивної ефективності впродовж дня (Bowles et al., 2018).

Втім, застосування іАПФ двічі на день може призвести до проблем із прихильністю до терапії, що є одним з основних чинників впливу на якість лікування та його ефективність (Crowley et al., 2015; Mathews et al., 2015). Адже є такі категорії пацієнтів, яким цей режим дозування

може бути необхідним, зокрема з високою прихильністю до схем приймання гіпотензивних препаратів двічі на добу, або з неконтрольованим АТ, які не бажають додавати інший препарат. Призначення іАПФ двічі на добу має ґрунтуватися на спільному рішенні лікаря з пацієнтом та оцінюванні його анамнезу, ефективності, безпеки і зручності такої терапії (Fischer et al., 2021).

Нині одним із найвідоміших і найкраще вивчених представників групи іАПФ є раміприл, що має активний метаболіт (раміприлат). Видалення складно ефірної групи з раміприлу перетворює його на раміприлат. Глюкуронізація (поєднання з глюкуроновою кислотою) як раміприлу, так і раміприлату продукує неактивні метаболіти. Раміприл за ступенем виразності ліпофільності серед усіх іАПФ посідає лідируючі позиції поряд із периндоприлом і беназеприлом (Brown et al., 1998). Саме завдяки своїй високій ліпофільності раміприл легко проникає до тканин і, відповідно, має високу здатність зв'язувати тканинний АПФ (Unger et al., 1996). І раміприл, і його активна форма (раміприлат) значною мірою зв'язуються з білками плазми крові. Зв'язування раміприлу з білками плазми становить 73%, а раміприлату – 56%. Раміприл не є інгібітором або індуктором ферментів цитохрому P450 (Hermann et al., 2021).

Спричинене інгібуванням АПФ підвищення рівня брадикініну, який є активним вазодилататором, також може сприяти терапевтичному ефекту раміприлу. Зменшення утворення ангіотензину II і пригнічення розщеплення брадикініну призводять до розширення судин (Borghetti et al., 2023).

Єдиним схваленим методом застосування раміприлу є саме пероральний. Вказаний препарат доступний у різноманітних дозах – 1,25; 2,5; 5 і 10 мг. Згідно з настановами Американської асоціації серця / Американського коледжу кардіологів (AHA/ACC, 2022) щодо лікування пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), рекомендована початкова доза раміприлу має становити від 1,25 до 2,5 мг раз на добу, а цільова – 10 мг раз на добу.

Ефективність дози раміприлу, розподіленої по 5 мг двічі на добу, проти 10 мг раміприлу раз на добу, вивчали в одному з невеликих досліджень (за участю 29 пацієнтів), яке базувалося на даних клінічного дослідження HOPE (2007). Як зазначають дослідники, за результатами цього спостереження не виявлено статистично значущої різниці між двома режимами застосування раміприлу, оскільки обидва підходи демонстрували значне зниження профілю АТ (Goyal et al., 2007).

Пацієнтам з АГ, які не приймають діуретики, рекомендовано застосовувати початкову дозу раміприлу 2,5 мг раз на добу. Надалі, залежно від рівня АТ, можливе титрування дозування препарату до 10 мг на добу (Fischer et al., 2021).

Максимальна концентрація в плазмі крові після приймання препарату досягається протягом години. Раміприл можна

приймати до, під час і після їжі, оскільки вона не має істотного впливу на ступінь всмоктування препарату, хоча він може трохи вповільнитися. Біодоступність раміприлу становить приблизно 50-60%.

Екскреція раміприлу з організму відбувається трьома фазами:

1) початкова – швидке зниження концентрації в плазмі крові, для якої характерний розподіл у тканинах і плазмі з періодом напіввиведення до 2-4 годин;

2) уявна – під час якої виводиться вільний раміприлат (цей період напіввиведення становить до 9-18 годин);

3) кінцева – період напіввиведення триває понад 50 год.

Пікова концентрація раміприлату в плазмі в пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCl) <40 мл/хв/1,73 м² є вдвічі вищою, ніж в осіб без порушеної функції нирок. Рівень препарату в плазмі крові може підвищуватися майже втричі за порушення функції печінки. Тому перед початком застосування раміприлу слід дослідити функцію нирок (Munish Chauhan et al., 2023).

У разі зниження кліренсу креатиніну <40 мл/хв початкова доза раміприлу має становити 1,25 мг/добу, максимальна – 5 мг/добу. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, рекомендовано застосовувати добу дозу раміприлу 1,25-5 мг.

Інгібітори РААС чинять вплив на зменшення поширеності ССЗ і кардіоваскулярної смертності у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) (Dagenais et al., 2006; Balamuthusamy et al., 2008). Так, у проспективному рандомізованому багатоцентровому дослідженні ARCADIA (2021), до якого було залучено дані 28 італійських центрів, вивчали вплив раміприлу на стан серцево-судинної системи (ССС) у пацієнтів з АГ та/або гіпертрофією лівого шлуночка, які перебували на гемодіалізі. Початкова доза раміприлу становила 1,25 мг із подальшою титрацією до максимально переносимої – 10 мг/добу. Було виявлено позитивний вплив раміприлу на ССС – у вигляді зниження індексу маси міокарда, зменшення частоти виникнення нових епізодів або рецидивів фібриляції передсердь (Ruggenti et al., 2021).

У поєднанні з антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів іАПФ мають ренопротекторний ефект у пацієнтів із ХХН. В одному рандомізованому клінічному дослідженні порівнювали рівень зниження альбумінурії за монотерапії раміприлом (10 мг/добу), еплереноном (50 мг/добу) і комбінованої терапії еплереноном / раміприл (50/10 мг) у пацієнтів з АГ I стадії та цукровим діабетом (ЦД) II типу. Зокрема, у групі пацієнтів, які отримували монотерапію раміприлом та еплереноном, спостерігалось значне зниження співвідношення альбумін / креатинін у сечі порівняно з вихідним рівнем (p<0,0001). Водночас в групі осіб, які приймали комбіновану терапію, цей ефект був виразнішим. Також зафіксовано більш значуще зниження систолічного АТ у пацієнтів, які отримували комбінацію раміприлу та еплеренону (p<0,0001) (Mokadem et al., 2020).

Зокрема, у багатоцентровому клінічному дослідженні AIRE (AIRE-S, 2020) вивчали ефективність лікування раміприлом у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та СН, а також вплив

КАРДИПРИЛ® раміприл

**ЕФЕКТИВНИЙ
КОНТРОЛЬ ТИСКУ
ТА ТРИВАЛОСТІ
ЖИТТЯ**



РП. UA52000102, UA52000103, UA52000104

Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу Кардиприл:

Склад і форма випуску: 1 капсула містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг.

Фармакотерапевтична група. Антигіпертензивні засоби. Інгібітори

ангіотензинперетворювального ферменту. Код АТС C09A A05.

Спосіб застосування та дози. Артеріальна гіпертензія, профілактика серцево-судинних захворювань – 2,5-10 мг 1 раз на добу; захворювання нирок – 1,25-10 мг 1 раз на добу; серцева недостатність – 1,25-5 мг 1-2 рази на добу; вторинна профілактика перенесеного гострого інфаркту міокарду при наявності СН – 1,25-5 мг 2 рази на добу, незалежно від прийому їжі.

Протипоказання: підвищена чутливість до діючої або будь-якої з допоміжних речовин чи до інших інгібіторів АПФ; дитячий вік; вагітність. **Побічна дія:** тахікардія, гіпотензія, головний біль, запаморочення, сухий кашель, розлади травлення тощо.

Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Кардиприл.



Інформація про лікарський засіб представлена відповідно зі ст. 26 ЗУ «Про лікарські засоби». Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для поширення виключно на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематиці. Заборонено використання поза спеціалізованих семінарів, конференцій та симпозиумів, присвячених медичній тематиці. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Евітас», 61001, Україна, м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел. +38 (057) 766-07-44.

препарату на смертність і виживаність порівняно з тими, хто приймав плацебо. Цільова доза раміприлу становила в дослідженні 10 мг/добу. Застосування раміприлу в усіх досліджуваних групах осіб із перенесеним ГІМ та такими супутніми захворюваннями, як ЦД, СН, АГ, стенокардія напруги достовірно покращувало очікувану тривалість життя.

Важливо, що виживаність була вищою серед пацієнтів віком >65 років, ніж серед учасників до 65 років (11,3 і 5,7 місяця відповідно). Середній термін виживання становив 8,3 року в групі приймання плацебо та 9,6 року – раміприлу. Результати клінічного дослідження продемонстрували, що призначення раміприлу, особливо на ранніх етапах після перенесеного ГІМ, у пацієнтів із СН асоціюється зі зменшенням смертності від ССЗ (Wu et al., 2020).

Ще в одному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні RAMIC (2021) вивчали ефективність лікування раміприлом (2,5 мг/добу) у 560 дорослих пацієнтів із COVID-19 для запобігання госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) та зменшення летальних випадків. Через коротку тривалість дослідження (14 днів) і для мінімізації

ризик розвитку гіпотензії та гострого ураження нирок у пацієнтів із COVID-19 титрування дози застосування раміприлу не виконували. За даними проведеного дослідження, лікування раміприлом асоціювалося зі зменшенням кількості госпіталізації та зниженням смертності у хворих на COVID-19 (Ajmera et al., 2021).

В іншому подвійному сліпому рандомізованому контрольованому плацебо багатоцентровому дослідженні HOPE (2012) вивчали вплив раміприлу на розвиток фатальних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ССЗ. Раміприл призначали в дозуванні 10 мг/добу. У групі учасників, які отримували раміприл, встановлено значно менше випадків інсульту, ІМ або смерті внаслідок ССЗ, порівняно з групою приймання плацебо (3,4 проти 4,9%; 9,9 проти 12,3% та 6,1 проти 8,1% відповідно). Застосування раміприлу асоціювалося зі зменшенням частоти ревазуляризації, а серед осіб із ЦД – зі зменшенням частоти ускладнень, зокрема і розвитку діабетичної нефропатії. Також у пацієнтів без попереднього діагнозу ЦД порівняно з плацебо приймання раміприлу значно знижувало ризик його розвитку (Warner et al., 2012).

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні ONTARGET (2008)

порівнювали ефективність блокатора рецепторів ангіотензину ІІ телмісартану (80 мг/добу), раміприлу (10 мг/добу) та їх комбінації в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику. Період спостереження в середньому становив 56 місяців. Ефективність застосування раміприлу та телмісартану, за даними дослідження,

виявилася зіставною із частотою виникнення кардіоваскулярних подій. Упродовж чотирьох років спостереження результати застосування комбінації БРА та інгібіторів АПФ не підтвердили переваг монотерапії.

Ще в одному проспективному рандомізованому дослідженні вивчали безпеку та ефективність лікування раміприлом у 91 пацієнта після трансплантації серця. Первинною кінцевою точкою дослідження була смертність, повторна трансплантація, госпіталізація з приводу відторгнення трансплантату або СН і коронарна ревазуляризація. Застосування раміприлу в осіб після трансплантації серця сприяло значному зниженню АТ і асоціювалося зі сприятливими довгостроковими клінічними результатами (Arashi et al., 2020).

Експериментальні, епідеміологічні та клінічні дані свідчать, що раміприл – це сучасний антигіпертензивний препарат із високим профілем безпеки та достовірним зниженням кардіоваскулярного ризику в усіх осіб із ССЗ, зокрема і в коморбідних. У численних клінічних дослідженнях препарат довів свою ефективність у пацієнтів з АГ і як засіб монотерапії, так і комбінованого антигіпертензивного лікування.

Підготувала Людмила Оніщук



ІНФОРМАЦІЯ

ДАЙДЖЕСТ

Вплив статинів на сечову кислоту в сироватці крові у пацієнтів із дисліпідемією

Дисліпідемія – значущий чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), що є основною причиною смерті в усьому світі. Протягом останніх десятиліть поширеність дисліпідемії зростає в країнах, що розвиваються, через зміни способу життя внаслідок економічної експансії (Chen et al., 2020). У пацієнтів із дисліпідемією як потенційний чинник ризику ССЗ розглядають гіперурикемію через її зв'язок з атеросклерозом, підвищеним окислювальним стресом і негативним впливом на адгезію та агрегацію тромбоцитів (Tsouli et al., 2006; Coutinho et al., 2007). У цьому контексті зниження рівня сироваткової сечової кислоти (ССК) може знизити ризик ССЗ.

Нині статини добре відомі як гіполіпідемічні засоби з множинною дією, які підвищують кількість ендотеліальної синтази оксиду азоту, зменшують запалення, стабілізують бляшки, а також мають антиоксидантні, протизапальні та антитромботичні властивості (Lopez-Cuenca et al., 2010; Derosa et al., 2016). Відомо, що фібрати (наприклад, фенофібрат) значно знижують рівень сечової кислоти в крові завдяки посиленню ниркової екскреції уратів (Milionis et al., 2000). Крім гіполіпідемічного ефекту, статини (аторвастатин) мають також гіпоурикемічну дію, однак патофізіологію цього процесу досі не з'ясовано (Kakafika et al., 2001).

Основною метою дослідження A. Palikhey et al. (2023) було оцінити вплив статинів на рівень сечової кислоти в сироватці крові в осіб, які отримували лікування з приводу дисліпідемії в медзакладах третинного рівня допомоги. До інтервенційного довготривалого дослідження було відібрано пацієнтів із дисліпідемією віком від 18 років, у яких рівень загального холестерину в сироватці >200 мг/дл, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) >130 мг/дл і які потребували терапії статинами. Пацієнтів, які приймали алопуринол, пробенецид, аспірин, діуретики, вітамін В₁₂ і піразинамід, а також тих, у кого були порушення функції печінки та нирок, цукровий діабет, проблеми зі щитовидною залозою та інші захворювання, виключили з дослідження. У відібраних пацієнтів із діагностованою дисліпідемією досліджували базові рівні сечової кислоти в сироватці крові та призначали різні дози аторвастатину (10, 20, 40 мг) протягом 6 тижнів, зважаючи на дані ліпідних параметрів. Рівень ССК і рівень ліпідів перевіряли через 6 тижнів від початку приймання аторвастатину. Перед кожним оглядом в учасників брали усну та письмову згоду.

Найбільшу частоту дисліпідемії зафіксовано в групі осіб віком 41–60 років, 61 (50,84%), більшість учасників не були вегетаріанцями за харчовими звичками, 112 (93,30%). Під час дослідження рівень ССК значно знизився: із 6,36±1,02 до 5,12±0,43. Рівні ССК у групах приймання аторвастатину (10, 20 і 40 мг) знизилися із 5,70±0,79 мг/дл до 5,03±0,48 мг/дл, із 6,19±0,67 мг/дл до 5,13±0,41 мг/дл і з 6,94±1,09 мг/дл до 5,16±0,40 мг/дл відповідно.

Суттєвого зниження також зазнали інші показники:

– рівень ЛПНЩ – із 161,28±29,02 мг/дл до 93,20±20,38 мг/дл;

– рівень загального холестерину – із 255,90±35,43 мг/дл до 125,82±35,53 мг/дл.

Автори дослідження вивчали вплив статинів на рівень ССК серед 120 учасників із дисліпідемією, які перебували на обліку кафедри медицини UCMS (Бхайрахава, Непал). Значне зниження рівнів ССК після 6 тижнів лікування аторвастатином свідчить про його клінічно значущу гіпоурикемічну дію. Ці результати зіставні з даними, отриманими в інших дослідженнях (Stella-Maris et al., 2019; Ogata et al., 2010).

Окрім значного зниження рівнів циркулюючого холестерину, статини також чинять плейотропні ефекти, як-от поліпшення ендотеліальної функції та загального стану судин. Як зазначають дослідники, статини знижують рівень ССК, проте серед усіх відомих препа-

ратів такий ефект мають лише аторвастатин і симвастатин (Derosa et al., 2016). І навпаки, лише аторвастатин (але не симвастатин) значуще знижує рівень ССК завдяки збільшенню її фракційної екскреції із сечею (Milionis et al., 2004).

Ці дані підтверджують, що аторвастатин є кращим препаратом вибору для лікування пацієнтів із дисліпідемією та гіперурикемією. Знижуючи проксимальну каналцеву реабсорбцію, аторвастатин суттєво збільшує кількість сечової кислоти, що виділяється із сечею. Це відбувається завдяки активному транспорту, що тісно пов'язаний із каналцевою реабсорбцією натрію (Carruccio et al., 1993). Іншим варіантом є те, що ліпофільні статини, як-от аторвастатин, чинять сильніший ефект на тканини. Наприклад, вони можуть покращувати функцію ендотелію та впливати на васкуляризацію нирок, збільшуючи нирковий кровотік і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), що, своєю чергою, позначається на рівні сечової кислоти (Kose et al., 2014).

Отже, регулярне приймання статинів може значно знизити ризик подагри в осіб із дисліпідемією. Попри те, що кількість цих доказів збільшується, досі не встановлено, наскільки ефективним є лікування безсимптомної гіперурикемії. Терапія аторвастатином (10, 20 і 40 мг) була високоефективною щодо нормалізації показників ліпідів і ССК. Втім, як зазначають дослідники, не виявлено дозозалежного впливу аторвастатину на ССК, оскільки учасники мали різні вихідні її значення. В іншому дослідженні також не зафіксовано зв'язку між дозами статинів і ССК (Stella-Maris et al., 2019). Причиною цього може бути те, що учасники приймали ліки лише впродовж короткого періоду часу. До того ж більшість пацієнтів застосовували статини помірної дії.

Статини є ефективними та безпечними засобами для зниження рівня загального холестерину в сироватці крові та ЛПНЩ. Пацієнти з гіперхолестеринемією, які приймають статини, мають менший ризик майбутніх серцево-судинних подій, смерті від серцево-судинних причин і загальної смертності (Trialists, 2008).

Найчастіше лікарі призначають аторвастатин, оскільки цей препарат ефективніше за інші статини знижує рівень загального холестерину. Використання різних доз аторвастатину протягом шести тижнів лікування значно покращувало всі ліпідні показники в пацієнтів із дисліпідемією. Зокрема, через 6 тижнів терапії аторвастатином було встановлено зниження рівнів ЛПНЩ, тригліцеридів і загального холестерину та збільшення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у сироватці крові. Отримані результати зіставні з даними попередніх досліджень, які виконували P.H. Jones et al. (2005) and H.Schrott et al. (1998). Близько 90% зниження рівня ЛПНЩ проти вихідного рівня відбувається впродовж перших двох тижнів терапії аторвастатином, що свідчить про швидкий початок дії.

Одним із недоліків дослідження A. Palikhey et al. (2023) є відсутність контрольної групи, відносно короткий період спостереження (6 тижнів), єдиний центр дослідження, малий розмір вибірки (120 учасників) і застосування одного статину (аторвастатину). Тож для узагальнення гіпоурикемічної дії статинів необхідне проведення подальших мультицентрових досліджень за участю великої вибірки пацієнтів, які прийматимуть інші види статинів.

Підсумовуючи, автори дослідження зауважують, що гіпоурикемічна дія статинів може бути корисною для запобігання різних серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із дисліпідемією, що змінить клінічну роль статинів. Аторвастатин продемонстрував не лише гіполіпідемічну дію, але й суттєве зниження вихідної концентрації ССК у пацієнтів із дисліпідемією через шість тижнів від початку терапії. Отже, таких осіб слід наполегливо заохочувати до постійного приймання статинів, що, своєю чергою, може бути корисним і для профілактики подагри.

Підготувала Крістіна Дмитрієва