

Е.Г. Купчинская, д.м.н., ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Рамиприл в практике кардиолога: выбор, который не станет ошибкой

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) и ее основное эффекторное звено – ангиотензин II (АТ II) – участвуют во множестве процессов, в том числе в регуляции водно-солевого обмена, артериального давления (АД), иммунного ответа, репарации тканей, ремоделировании миокарда и сосудистой стенки, включая гипертрофию кардиомиоцитов и сосудистых гладкомышечных клеток, пролиферацию фибробластов, усиленный синтез и интерстициальное накопление коллагена. Именно АТ II отводится ключевая роль в поражении органов-мишеней и развитии сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии (АГ), в свое время этот факт подтолкнул исследователей к поиску агентов, обладающих способностью снижать образование АТ II.

Образование АТ II из его предшественника АТ I происходит при участии ангиотензинпревращающего фермента, что позволило рассматривать последний как важнейшую терапевтическую мишень в лечении АГ. Для воздействия на эту мишень был создан целый класс антигипертензивных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые согласно современным международным рекомендациям по лечению АГ являются не только препаратами первой линии антигипертензивной терапии, но и обязательным компонентом (при отсутствии противопоказаний) лечения пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. В настоящее время ИАПФ наиболее широко используются в лечении АГ – заболевания, систематическое лечение которого, к сожалению, чаще всего начинается уже на стадии поражения (субклинического или клинического) органов-мишеней. Современные ИАПФ не только эффективно снижают АД, но и позволяют достигнуть главной цели лечения – регрессии поражения органов-мишеней и уменьшения риска развития кардиоваскулярных осложнений и смерти.

ИАПФ успешно применяются для лечения больных АГ высокого и очень высокого риска – с гипертрофией и дисфункцией левого желудочка, в том числе постинфарктной, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом (СД), диабетической и недиабетической нефропатией, протеинурией, при нарушениях мозгового кровообращения, стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС), в острой фазе инфаркта миокарда (ИМ). Представители этого класса различаются между собой химической структурой и фармакокинетическими свойствами (липофильностью, аффинностью к тканевой РАС, способностью связываться с белками, путями элиминации, продолжительностью действия и пр.). Оптимальное соотношение вышперечисленных параметров во многом определяет характеристики антигипертензивного действия конкретного препарата (выраженность, длительность, равномерность в течение суток). Кроме того, наличие индивидуальных свойств и эффектов обуславливает способность определенных ИАПФ оказывать более выраженное влияние на жесткие конечные точки в клинических исследованиях по сравнению с другими

представителями этого класса, что в свою очередь, обуславливает наличие особых показаний, отраженных в международных рекомендациях. Например, только два ИАПФ – рамиприл и периндоприл – применяются для лечения стабильных форм ИБС (стенокардии и/или постинфарктного кардиосклероза). Среди этого класса выделяют также препараты, наиболее предпочтительные для лечения пациентов с СД 2 типа, к их числу относится рамиприл.

Рамиприл (Тритаце) – один из наиболее успешных и широко применяемых ИАПФ. Препарат является изначально активной формой, однако частично метаболизируется в печени в более активное вещество – рамиприлат (в шесть раз активнее рамиприла). И рамиприл, и рамиприлат – вещества липофильные. По липофильности рамиприлат превосходит периндоприлат и несколько уступает фозиноприлату, хорошо проникает в ткани, интенсивнее других ИАПФ связывается с ангиотензинпревращающим ферментом, влияет как на циркулирующую, так и на тканевую РАС. Последнее обуславливает выраженный органопротекторный эффект рамиприла. Период полураспада препарата составляет 23–48 ч, превышая таковой у других представителей этой группы. Клинически важной особенностью рамиприла является двойной путь выведения: 60% препарата выделяется с мочой, 40% – кишечником.

Положительное влияние рамиприла на прогноз пациентов и практически на все элементы сердечно-сосудистого континуума подтверждено рандомизированными многоцентровыми исследованиями у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД и заболеваниями почек. Кроме того, рамиприл уменьшает риск развития АГ у пациентов с исходным высоким нормальным АД, что доказано в исследовании PHARAO. Уменьшение частоты развития АГ при применении рамиприла по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, было существенным: АГ развилась у 30,7% лиц, принимавших рамиприл, и 42,9%, которые получали плацебо.

По данным субисследования HOPE, рамиприл не только оказывает выраженный антигипертензивный эффект, но и способствует нормализации суточного ритма АД, существенно не влияя на его исходные показатели. В исследовании CARE 8-недельная монотерапия рамиприлом позволила достичь целевого уровня

АД у 87,2% пациентов пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ и у 70,4% лиц с изолированной систолической АГ. Среднее снижение систолического и диастолического АД составило соответственно 21 и 13 мм рт. ст.

Лечение рамиприлом пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в масштабном исследовании HOPE приводило к достоверному ($p < 0,001$) снижению риска развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта) на 22%, сердечно-сосудистой смертности – на 26%, смерти от всех причин – на 16%, ИМ – на 20%, инсульта – на 32%, в том числе фатального инсульта – на 61%, СД – на 30%, снижению потребности в реваскуляризации – на 15%, а также предупреждало остановку сердца, развитие нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо. У пациентов, перенесших нефатальный инсульт на фоне приема рамиприла, были менее выражены когнитивные и моторные нарушения.

Известно, что поражение органов-мишеней у пациентов с АГ существенно ухудшает прогноз, а наличие гипертрофии левого желудочка является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Прием рамиприла способствует регрессии поражения органов-мишеней, в частности уменьшению массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), что продемонстрировано в исследованиях HUCAR, RACE. Следует отметить дозозависимый эффект препарата по влиянию на ММЛЖ. Так, 16-месячный прием рамиприла в дозе 1,25 мг/сут способствовал лишь тенденции к уменьшению ММЛЖ на $13,0 \pm 7,8$ г, в то время как у пациентов, принимавших рамиприл в дозе 5,0 мг/сут, наблюдали достоверное уменьшение ММЛЖ – на $20,3 \pm 6,6$ г. В обоих исследованиях уменьшение ММЛЖ не было связано с динамикой АД, а следовательно, было обусловлено дополнительными свойствами препарата. Достоверное уменьшение индекса ММЛЖ наблюдали и в исследовании PART-2 – у пациентов с ИБС и/или атеросклерозом периферических артерий.

Рамиприл в дозе 10 мг/сут способствовал замедлению прогрессирования ремоделирования и атеросклеротического поражения сонных артерий у больных с высоким сердечно-сосудистым риском: на фоне его



Е.Г. Купчинская

приема отмечено уменьшение прироста толщины комплекса интимамедиа (ТКИМ) сонных артерий на 37% по сравнению с группой, принимавшей плацебо (исследование SECURE в рамках HOPE). Во влиянии рамиприла на ТКИМ сонных артерий также наблюдали дозозависимый эффект. В исследовании L. Fang et al. (2002) было выявлено улучшение функции эндотелия под влиянием рамиприла.

Рамиприл обладает выраженным нефропротекторным эффектом, что было показано в ряде исследований. Нефропротекторный эффект ИАПФ связывают с подавлением влияния тканевого АТ II, расслаблением эфферентных артериол и снижением гидростатического давления в клубочках, а также улучшением функции эндотелия.

У пациентов с АГ и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (от 65 до 20 мл/мин/1,73 м²) применение рамиприла способствовало уменьшению риска конечной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) на 22% по сравнению с метопрололом и на 38% – по сравнению с амлодипином (исследование AASK, продолжавшееся 3–6,5 года). В исследовании REIN, в которое были включены пациенты с хронической недиабетической нефропатией, в группе лечения рамиприлом риск развития конечной стадии ХПН уменьшился в два раза, экскреция белка – на 55%. В подгруппе пациентов с экскрецией белка более 7 г/сут прием рамиприла уменьшал необходимость проведения диализа до 20%, в то время как в аналогичной подгруппе не принимавших рамиприл в гемодиализе нуждались 70% лиц. У пациентов с начальными стадиями почечной дисфункции трехлетний прием рамиприла позволял достичь стабилизации скорости клубочковой фильтрации и избежать развития конечной стадии ХПН. Нефропротекторный эффект рамиприла так же, как и кардиопротекторный, не был связан с динамикой АД.

У пациентов с диабетической нефропатией (исследование MICRO-NOPE) прием рамиприла в дозе 10 мг/сут приводил к снижению риска развития протеинурии (от 300 мг/сут и более), в то время как применение низкой дозы препарата (1,25 мг/сут) у больных СД лишь несколько уменьшало протеинурию, но не оказывало влияния на сердечно-сосудистую смертность, частоту развития нефатального ИМ, сердечной недостаточности, конечной стадии ХПН (исследование DIAVHUCAR).

В исследовании AIRE, которое длилось 15 месяцев, оценивали влияние раннего назначения рамиприла на прогноз пациентов с острым ИМ и признаками сердечной недостаточности. Снижение общей смертности по сравнению с группой плацебо составило 27%, внезапной смерти – 30%, причем снижение смертности наблюдалось на 30-е сутки от начала лечения. В другом исследовании – AIREX, сходном по дизайну с исследованием AIRE и являвшемся его продолжением (пациенты наблюдались в течение еще 5 лет после окончания AIRE), был продемонстрирован долгосрочный эффект рамиприла, который реализовался в снижении смертности на 36% в группе пациентов, принимавших рамиприл, по сравнению с группой плацебо.

Данные многоцентрового регистра MITRA PLUS подтвердили эффективность рамиприла у больных ИМ по сравнению не только с плацебо, но и с другими ИАПФ. Сравнительный анализ эффективности разных ИАПФ у пациентов в возрасте от 65 лет с ИМ, проведенный в рамках канадского когортного ретроспективного исследования, показал, что при применении эналаприла, каптоприла, фозиноприла, лизиноприла, квинаприла уровень смертности значительно превышает таковой в группе приема рамиприла (L. Pilote et al., 2004).

В исследовании APRES (2000) с участием 159 больных после реваскуляризации миокарда с бессимптомной умеренной дисфункцией ЛЖ изучали эффективность рамиприла в отношении снижения частоты сердечных осложнений. Длительность терапии в среднем составила 33 месяца. Согласно полученным результатам лечение рамиприлом способствовало снижению риска развития комбинированной конечной точки (сердечная смерть, острый ИМ или застойная сердечная недостаточность) на 58%.

В настоящее время длительный прием рамиприла у пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе после инвазивных или хирургических вмешательств на сердце, рассматривается как эффективный метод вторичной сердечно-сосудистой профилактики, способствующий предотвращению серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти.

Таким образом, высокая эффективность рамиприла в лечении АГ, других сердечно-сосудистых заболеваний и улучшении прогноза пациентов с различными факторами риска доказана в контролируемых многоцентровых исследованиях. Крайне важно, что рамиприл обладает доказательной

базой эффективности и безопасности у пациентов с АГ высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска: с ИМ, ИБС, сердечной недостаточностью, СД 2 типа, поражением почек. Лечение рамиприлом отвечает всем современным требованиям к антигипертензивной терапии и позволяет существенно снизить риск у самых тяжелых пациентов.

В повседневной работе врача назначение рамиприла пациенту с АГ и дополнительными факторами риска является безошибочным выбором как в случае монотерапии, так и в ситуациях, когда пациент нуждается в комбинированном лечении.

Одной из наиболее широко используемых в клинической практике антигипертензивных комбинаций является комбинация ИАПФ с тиазидными диуретиками. В многочисленных контролируемых исследованиях доказана способность тиазидных диуретиков предотвращать серьезные сердечно-сосудистые события и достоверно снижать сердечно-сосудистую и общую смертность. Метаанализ результатов 16 рандомизированных контролируемых плацебо исследований, в которых оценивали антигипертензивную эффективность тиазидных диуретиков, показал, что у больных АГ при длительной терапии диуретиками достоверно снижается риск развития ИМ (в среднем на 34-51%), застойной сердечной недостаточности (на 42-73%) и сердечно-сосудистой смерти (на 22-24%). Диуретики эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ как среднего, так и пожилого возраста. Комбинации тиазидных диуретиков в низких дозах с другими блокаторами РАС являются оптимальным выбором в лечении больных с исходно высокими цифрами АД, у которых крайне трудно достигнуть целевых цифр этого показателя. Кроме того, сочетание антигипертензивных препаратов различных групп позволяет одновременно воздействовать на различные механизмы АГ и, следовательно, в более короткие сроки добиться не только оптимизации АД, но и снижения кардиоваскулярного риска. Использование в клинической практике фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида (Тритаце плюс), помимо вышеперечисленных преимуществ, в лечении пациентов с АГ высокого и очень высокого риска обеспечивает простоту назначения и удобство применения двух высокоэффективных компонентов терапии. Наличие различных дозировок препарата позволяет сделать антигипертензивную терапию более гибкой, а также расширить круг пациентов, которым можно назначить такую комбинацию. Комбинация рамиприла (5 и 10 мг) и гидрохлортиазида (12,5 и 25 мг) может быть назначена пациентам с СД 2 типа, поскольку тиазидные диуретики в низких дозах не оказывают неблагоприятных метаболических эффектов. Кроме того, данная дозировка гидрохлортиазида существенно снижает риск развития гипокалиемии.

Список литературы находится в редакции.



С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор, Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, г. Киев

Гипогликемия как фактор риска сердечно-сосудистых нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа

Сахарный диабет (СД) – основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и основная причина смерти у пациентов с СД 2 типа. 80% больных погибают от инфаркта миокарда или инсульта.

При СД не только гипергликемия, но и гипогликемия – серьезные факторы риска ССЗ. Основным условием снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при СД считается достижение нормогликемии, что осуществляется с помощью использования интенсивной лекарственной терапии, которая в то же время связана с опасностью развития гипогликемий и, как следствие, возрастанием риска осложнений. Наряду с интенсивным снижением гипергликемии необходимо предотвращать развитие гипогликемии, которая является лимитирующим фактором в достижении длительной нормогликемии, так как вызывает постгипогликемические гипергликемии и другие негативные эффекты и рассматривается как значимый фактор риска кардиоваскулярной смерти.

На основе результатов недавно проведенных клинических исследований установлена роль гипогликемий у больных СД 2 типа в развитии сердечно-сосудистых осложнений и увеличении смертности среди пациентов, получающих интенсивную терапию в сравнении со стандартной терапией.

В настоящее время в клинической практике при ведении больных СД 2 типа имеются две проблемы. Первая связана с тем, что значительная часть больных принимает препараты сульфонилмочевины (ПСМ), способствующие развитию гипогликемий, вторая – недостаточный контроль гликемии.

ПСМ являются секреторагами, стимулирующими секрецию инсулина посредством закрытия калиевых АТФ-зависимых (КАТФ) каналов на плазматической мембране β-клеток поджелудочной железы. КАТФ-каналы имеются также в тканях других органов, включая миокард и гладкомышечные клетки сосудов. Эти препараты комплексируются с соответствующими рецепторами, локализованными на мембранах β-клеток, изменяя активность КАТФ-каналов, закрывая их, что приводит к увеличению соотношения АТФ/АДФ в цитоплазме и деполяризации мембраны. Для большинства производных ПСМ характерным является связывание с родственными рецепторами в сердце (SUR2), которые играют существенную роль в реализации вазоспастических реакций, что может привести к клинически значимой ишемии миокарда. Кроме того, большинство ПСМ способствуют высвобождению общего и тканевого ренина, повышающего образование ангиотензина и, как результат, повышению тонуса периферических и коронарных сосудов.

Данные проспективных исследований показали значимую связь состояния контроля гликемии, отражаемого уровнем гликозилированного гемоглобина, с ССЗ. В недавно опубликованном анализе четырех крупнейших исследований (UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE), проведенных с участием 27 049 больных СД, продемонстрировано, что снижение HbA_{1c} на 0,9% сопровождается снижением риска макрососудистых осложнений на 0,9%, инфаркта миокарда на 25%.

Установлена связь риска развития микро- и макроангиопатий, а также связанных с ними осложнений с уровнем гликемии, что диктует необходимость достижения ею нормального уровня и



С.Т. Зубкова

остается одной из основных целей терапии СД 2 типа. Для достижения контроля СД современные руководства Американской диабетической ассоциации (ADA), Международной диабетической федерации (IDF) рекомендуют поддерживать уровень гликозилированного гемоглобина менее 7%, показатель гликемии натощак – менее 7,2 ммоль/л, при этом уровень глюкозы в крови на пике постпрандиальной гликемии (через 2 ч после еды) не должен превышать 10 ммоль/л.

Проблема гипогликемий возникла с начала использования инсулина (1922), и изучение влияния гипогликемических состояний на прогноз заболевания продолжается по настоящее время.

Термином «гипогликемия» у больных СД большинство клиницистов обозначают состояние, при котором уровень сахара в плазме крови менее 3,3 ммоль/л, а в цельной крови менее 2,8 ммоль/л. Для пациентов без СД (инсулинома и другие заболевания) уровень глюкозы менее 2,9 ммоль/л считается пограничным. Однако в целом не существует консенсуса по определению гипогликемии, и в клинических исследованиях нет единых уровней гликемии, определяющих ее, что затрудняет достоверную оценку их частоты, которая значительно варьирует по разным данным. Легкие симптомы гипогликемии могут наблюдаться при наличии 3,4-4,0 ммоль/л глюкозы или очень редко при более высоком уровне, когда возникает резкое снижение уровня глюкозы (например, с 30 до 6 ммоль/л).

Причинами гипогликемии являются нарушение баланса между потребностью в инсулине, дозой применяемых препаратов,

Продолжение на стр. 42.