

Дослідження HOPE: зміна парадигми лікування артеріальної гіпертензії

На сьогодні проведено чимало рандомізованих клінічних досліджень (РКД) ефективності препаратів, зокрема для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ). Більшість із них мають більшу чи меншу наукову вагу, відкривають для лікарів-практиків грані та нюанси клінічного процесу. Та є випробування, що змінюють терапевтичну парадигму й розуміння причинно-наслідкових зв'язків перебігу захворювання. До таких можна долучити дослідження HOPE (2000), що вперше було опубліковане 20 років тому та досі не втрачає своєї актуальності, в якому вивчали ефективність інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприлу в осіб із високим серцево-судинним (СС) ризиком. Чому ж дана тема й досі на топових позиціях, а результати роботи цитують на профільних конференціях та використовують у сучасних настановах авторитетних наукових товариств?

За даними ВОЗ (2014), ССЗ є однією із провідних причин смерті у світі: коло-сальна частка у 30% від загальної летальності припадає саме на цю групу захворювань. Артеріальна гіпертензія (АГ) – один із найважливіших факторів ризику ССЗ. Поширеність АГ теж вражає – 40% населення страждають на цю недугу (Figueiredo et al., 2009). Проте досі лише 34% хворих на АГ вдається контролювати рівень артеріального тиску (АТ). Слід зазначити, що даний показник суттєво гірший у країнах із низьким рівнем розвитку (Chobanian et al., 2003). В Україні статистика щодо поширеності АГ серед хворих на ССЗ теж маловідома – майже половина (46,8%) пацієнтів цієї когорти мають підвищений АТ (Долженко та співавт., 2018).

З іншого боку, зниження АТ може попереджати прогресування і виникнення СС-ускладнень. Так, у метааналізі S. Thomopoulos et al. (2014) було показано, що зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. і діастолічного (ДАТ) – на 5 мм рт. ст. скорочує ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) на 16%, інсульту – на 33%. За досягнення цільових показників АТ можна попередити коронарні події на >20%, інсульту – ще на 35%.

Відповідно до рекомендацій щодо терапії АГ Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), серед антигіпертензивних препаратів іАПФ є засобами першої лінії та показали ефективне зниження АТ і відсутність поширених побічних явищ у РКД (I, A). Крім того, у минулорічних настановах ESC із лікування хронічного коронарного синдрому з'явилися положення щодо доцільності застосування іАПФ при серцевій недостатності (СН), АГ, цукровому діабеті (ЦД). Призначення цих препаратів слід розглядати в осіб із ІХС при високому СС-ризиком.

Раміприл – представник іАПФ, чий фармакологічний властивості вигідно відрізняються порівняно з іншими лікарськими засобами даного класу. Під час проходження через печінку раміприл відносно швидко гідролізується в активний метаболіт раміприлат. Завдяки виразній ліпофільності, що визначає здатність препарату розчинятися в жирах, раміприл входить до трійки лідерів серед усіх іАПФ разом із периндоприлом і беназеприлом (Brown, Vaughan, 1998). Саме тому він легко проникає у 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-то судини, міокард, нирки (Kwakernaak et al., 2017).

Своєю чергою пригнічення АПФ під впливом його інгібіторів реалізується у два етапи: спершу відбувається швидке зв'язування активного препарату із зазначеним ферментом, після чого дане з'єднання трансформується у стабільний ізомерний комплекс, швидкість дисоціації якого

визначає тривалість дії іАПФ у тканинах. Константа дисоціації ізомерного комплексу раміприлат-АПФ є дуже низькою, оскільки період його напіврозпаду становить 640 хв, тоді як комплексів, наприклад, каптоприл-АПФ і еналаприлат-АПФ – 29 та 105 хв відповідно. Саме тому період напіввиведення раміприлу в дозах 5-10 мг досягає 17 год, а 80% раміприлату зберігається в організмі через 24 год.

Слід зауважити, що раміприл (раміприлат) характеризується швидким настанням піку пригнічення АПФ (1-2 год), що можна порівняти з таким для каптоприлу (1 год), і перевершує даний показник для еналаприлу (3-4 год). Раміприл та його метаболіти мають збалансований (60% – із сечею, 40% – через кишечник) подвійний шлях виведення. Необхідність коригувати дозу препарату в бік зменшення виникає за порушення функції нирок (кліренс креатиніну <50 мл/хв) (Bunning, 1987; Воронков, 2018).

Як зазначалося вище, у дослідженні HOPE було доведено високу ефективність раміприлу та його вплив на суттєве покращення прогнозу тяжкого ССЗ при тривалому застосуванні (Sleight et al., 2000). У РКД, що проводилося на базі 267 медцентрів у 19 країнах, взяли участь 9297 осіб із ознаками ІХС, інсультом в анамнезі або атеросклеротичним ураженням периферичних судин. Середній вік хворих склав 65,9 року, серед них було 26,7% жінок. У 89,6% пацієнтів були ознаки коронарного атеросклерозу, 38,3% страждали на ЦД. Усім учасникам, окрім базової терапії, призначали раміприл по 10 мг/добу, вітамін Е або плацебо.

Первинною кінцевою точкою було визначено комбінацію інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або смерті через СС-причини. При цьому кожен із випадків аналізували окремо. Вторинними кінцевими точками були смерть від будь-яких причин, випадки

реваскуляризації міокарда, нестабільної стенокардії та СН (для обох включно з госпіталізацією), зупинки серця, а також нові випадки ЦД і його ускладнення. Встановлено, що у хворих із високим ризиком СС-ускладнень тривале застосування іАПФ раміприлу приводило до зменшення вірогідності їхнього розвитку за первинною кінцевою точкою на 22% (рис. 1). Крім того, по кожному проаналізованому показнику (смерть від СС-причин, ІМ, інсульт) було продемонстровано позитивну дію препарату: зниження ризику вказаних подій порівняно із плацебо склало 26, 20 і 32% відповідно (p<0,001). Імовірність летальних наслідків через усі причини при лікуванні раміприлом знизилася на 26%.

Варто зазначити, що іАПФ раміприл в осіб із високим ризиком СС-подій викликав достовірне зниження потреби в реваскуляризації міокарда (на 15%, p=0,002), частоти випадків зупинки серця (на 38%, p=0,02), прогресування стенокардії (на 11%, p=0,004), розвитку СН (на 23%, p<0,001), але не госпіталізацій із приводу даного стану (на 12%, p=0,25), а також нових випадків

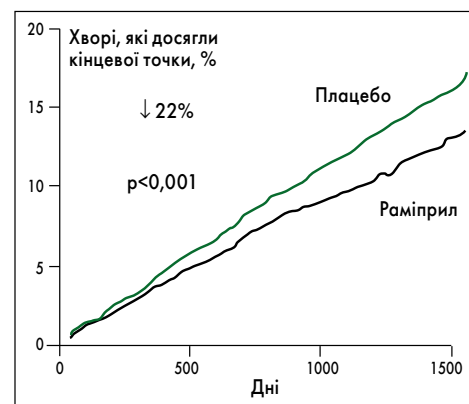


Рис. 1. HOPE: лікування раміприлом сприяло достовірному зниженню ризику розвитку ІМ, інсульту або смерті від СС-причин
Примітка: Адаптовано за The HOPE Study Investigators. N Engl J Med, 2000; 342: 145-153.

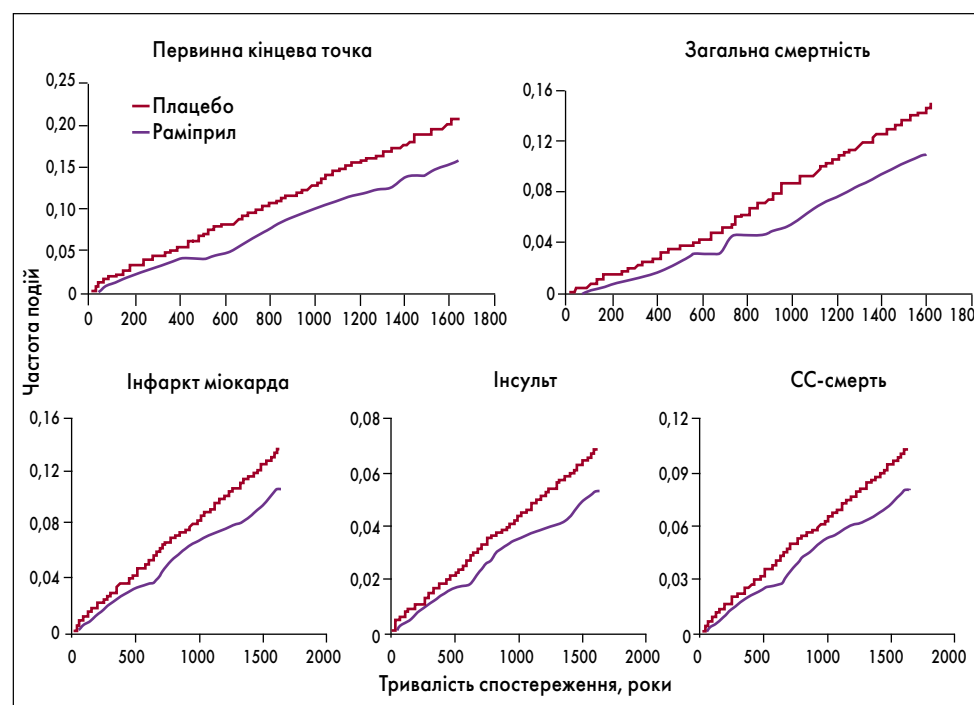


Рис. 2. Частота несприятливих подій у динаміці спостереження за пацієнтами у дослідженні MICRO-HOPE: ранній прояв захисного ефекту раміприлу, що наравстав у міру продовження лікування

ЦД (на 34%, p<0,001) і ускладнень, пов'язаних із ним (на 16%, p=0,03). Цікаво, що сприятливий вплив раміприлу щодо розвитку ІМ, інсульту або СС-смерті був порівнянний у підгрупах пацієнтів з/без ЦД, чоловіків і жінок, що страждали і не страждали на ССЗ, АГ, ІХС, віком молодше і старше 65 років, які перенесли і не перенесли ІМ. Ефект лікування не залежав від супутньої терапії (аспірин та інші антитромбоцитарні засоби, β-блокатори, гіполіпідемічні й антигіпертензивні препарати).

Основними причинами припинення терапії у хворих із високим ризиком, що отримували раміприл, стали кашель (7,3% проти 1,8% у контрольній групі), гіпотонія або запаморочення (1,9% проти 1,5% у контрольній групі). Своєю чергою плацебо частіше відміняли через неконтрольовану АГ (3,9% проти 2,3% у групі раміприлу). Значимим є той факт, що частка пацієнтів, які продовжували приймати раміприл по 10 мг/добу, через один рік склала 82,9%, через 2, 3 і 4 роки – 74,6, 70,9 та 62,4% відповідно, а наприкінці дослідження – 65%. Це свідчить про високий комплаєнс із боку хворих.

Із метою вивчити, чи зберігається досягнутий ефект раміприлу, дослідники вирішили продовжити спостереження за хворими, що взяли участь у випробуванні HOPE. До РКД тривалістю 2,6 року, що отримало назву HOPE-TOO, увійшли 4528 пацієнтів (72% у групі раміприлу та 68% – плацебо) (Bosch et al., 2005). Хворі із групи плацебо були переведені на лікування раміприлом, решта продовжили терапію.

На тлі продовження терапії раміприлом сумарний ризик виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (ІМ, інсульт, СС-смерть) додатково знизився на 17%. Цікаво, що в когорті хворих, які від початку були рандомізовані до групи раміприлу, виявляли додаткове зменшення вірогідності розвитку ІМ на 19% порівняно із пацієнтами, які у дослідженні HOPE отримували плацебо, реваскуляризації – на 16%, ЦД – на 34%. Частота інсульту на тлі застосування раміприлу знизилася на 21%, СС-смерті – на 14%. Тобто чим раніше розпочати ефективне лікування та що триваліше його продовжувати, тим кращого результату можна очікувати у майбутньому.

Частина хворих (n=3654), які були включені у дослідження, мали ЦД 2-го типу та мікроальбумінурію. Аналіз даних пацієнтів, оприлюднений під назвою MICRO-HOPE, показав не лише зниження за первинною кінцевою точкою (на 25%) (рис. 2), але й нефропротекторний ефект раміприлу (Gerstein et al., 2001). Так, лікування раміприлом протягом більше як чотири роки сприяло достовірному зниженню розвитку протеїнуричної стадії діабетичної нефропатії на 24% незалежно від антигіпертензивної активності препарату.

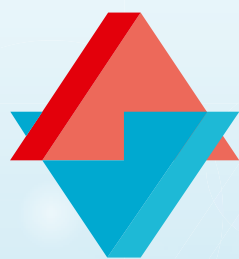
Таким чином, результати дослідження HOPE принципово змінили сучасну клінічну практику. Крім того, раміприл має найширший спектр показань (згідно з інструкціями до медичного застосування препаратів) та найвищу прихильність у пацієнтів серед усіх іАПФ (Maniccia et al., 2011).

Підготувала **Наталія Нечипорук**

SAUA.RAH.20.04.0306

ТРИТАЦЕ®

раміприл



Дослідженню HOPE² 20 років!

24
ГОДИНИ
КОНТРОЛЬ
АТ*

86%
пацієнтів
досягають
цільового
рівня
АТ¹

1
таблетка
на добу*



Інформація про лікарський засіб ТРИТАЦЕ®

Діюча речовина: раміприл; 1 таблетка 5 мг містить раміприлу 5 мг. 1 таблетка 10 мг містить раміприлу 10 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності і смертності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця чи інсульту або захворювання периферичних судин);
- діабетом, котрі мають принаймні один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів принаймні з одним фактором серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії >3 г/добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення смертності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту) (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Період вагітності (див. розділ «Використання в період вагітності та годування груддю»). Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпертензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Тритаце® містить дані про постійний кашель і реакції, викликані артеріальною гіпертензією. До серйозних побічних реакцій відносяться ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу: 1. Тритаце®, таблетки по 5 мг, Р.П. №UA/9141/01/02. Наказ МОЗ України № 1979 від 31.10.2018. 2. Тритаце®, таблетки по 10 мг, Р.П. №UA/9141/01/03. Наказ МОЗ України № 1979 від 31.10.2018. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь із повною інструкцією.

Інформація про лікарській засіб ТРИТАЦЕ ПЛЮС® 5 мг/12,5 мг та ТРИТАЦЕ ПЛЮС® 10 мг/12,5 мг

Діюча речовина: раміприл, гідрохлоротіазид; 1 таблетка містить раміприлу 5 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг або раміприлу 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Застосування цієї фіксованої комбінації показане пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при монотерапії раміприлом або гідрохлоротіазидом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), гідрохлоротіазиду, інших тiazидних діуретиків, сульфамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Застосування методів екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз. Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»). Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлоротіазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпертензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротіазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів і сечової кислоти. Обидві речовини мають необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактичні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу: 1. Тритаце Плюс® 5мг/12,5мг, таблетки, Р.П. №UA/10164/01/01. Наказ МОЗ України № 1820 від 16.08.2019. 2. Тритаце Плюс® 10мг/12,5мг, таблетки, Р.П. №UA/10165/01/01. Наказ МОЗ України № 1820 від 16.08.2019. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь із повною інструкцією.

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТРИТАЦЕ® таблетки по 5 мг і 10 мг

1. Kaplan NM et al. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. Clin Ther 1996;18:658-670.
2. The HOPE Study Investigators. N Engl J Med.2000;342:145-153.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00. www.sanofi.ua

SANOFI