

Переваги терапії раміприлом у пацієнтів з інфарктом міокарда та серцевою недостатністю

Забезпечення виживання після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) залишається ключовою метою для медичних працівників і служб охорони здоров'я у усьому світі. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) поліпшують прогноз та сприяють зниженню смертності пацієнтів після ГІМ. Проте дані щодо довгострокових переваг іАПФ у цій популяції обмежені. Це зумовлює особливу актуальність досліджень, метою яких є з'ясування переваг терапії іАПФ для пацієнтів, які перенесли ГІМ, щодо збільшення тривалості життя та поліпшення його якості.

Попри досягнення, які допомагають підвищити ефективність невідкладного лікування пацієнтів із ГІМ та його вторинної профілактики, у значної частини хворих розвивається серцева недостатність (СН) (Torabi et al., 2008). Це призводить до високої захворюваності, смертності та витрат на охорону здоров'я (Ziaei and Fonaow, 2016; Koudstaal et al., 2017; Conrad et al., 2018). Власне, переконливі докази підтверджують переваги лікування іАПФ після ГІМ щодо зменшення смертності пацієнтів із СН (Køber et al., 1995; Pfeffer et al., 1997).

Міжнародні настанови рекомендують призначати іАПФ після ГІМ (Ibanez et al., 2018).

Доведено, що поряд зі зниженням артеріального тиску (АТ) препарати класу іАПФ мають також інші корисні в терапевтичному сенсі властивості, а саме:

- метаболічні (поліпшення обміну глюкози);
- кардіопротекторні (зниження перед- і постнавантаження, зменшення маси міокарда лівого шлуночка та регрес процесу його ремоделювання, зниження симпатичної стимуляції, мінімізація реперфузійного пошкодження);
- вазопротекторні (пряма антиатерогенна дія, посилення ендогенний фібриноліз, запобігання агрегації тромбоцитів, антипроліферативна та антиміграторна дія на лейоміоцити, зменшення утворення колагенового матриксу, поліпшення ендотеліальної функції, протизапальний та антиоксидантний ефекти, підвищення тону артерій, запобігання розриву атеросклеротичних бляшок) (Lonn et al., 2003).

Власне, іАПФ не лише ефективно знижують АТ, а й сприяють зменшенню захворюваності й смертності пацієнтів із СН та післяінфарктних хворих. Утім, переваги щодо терапевтичних властивостей та покращення прогнозу не є однаковими для представників цієї групи лікарських засобів.

Найбільший інтерес становлять препарати з підвищеною спорідненістю до тканинного АПФ, які можуть мати переваги щодо захисту органів-мішеней: серця, нирок, судин, головного мозку (так званої органопротекції).

Одним із таких препаратів є раміприл.

Ефективність раміприлу

За даними метааналізу W.P Sun et al. (2016), який охоплював 29 досліджень, застосування лізіноприлу порівняно з плацебо та раміприлом асоціювалося з вищою частотою смерті від усіх причин. Моноваріантний порівняльний аналіз застосування різних іАПФ у пацієнтів із хронічною СН виявив, що пацієнти, яким призначали еналаприл і лізіноприл, мали вищі показники смертності проти відповідних значень учасників, котрі приймали раміприл (Frohlich et al., 2017).

Дослідження HOPE

Наріжним каменем доказової бази ефективності раміприлу є дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Його результати мали величезний вплив на клінічні рекомендації та практику в усьому світі. Понад 9200 залучених до дослідження пацієнтів віком ≥ 55 років страждали на серцево-судинні захворювання (ішемічну хворобу серця, інсульт, захворювання периферичних артерій) або цукровий діабет (ЦД), але не мали СН. Протягом 4,5 року хворі отримували раміприл (10 мг/добу) або плацебо. За даними дослідження, раміприл зменшував частоту кардіоваскулярної смерті (відношення ризиків [ВР] 0,74; $p < 0,001$), інфаркту міокарда (ВР 0,80; $p < 0,001$), смерті від усіх причин (ВР 0,84; $p = 0,005$) і пов'язаних із ЦД ускладнень (6,4 проти 7,6%; ВР 0,84; $p = 0,03$) порівняно з плацебо (Yusuf et al., 2000).

Мета дослідження HOPE – з'ясувати також вплив раміприлу на частоту інсультів і транзиторних ішемічних атак. Зменшення частоти інсультів у групі раміприлу фіксували вже протягом першого року лікування, надалі ця тенденція зберігалася. Крім того, у групі застосування раміприлу рідше спостерігали множинні інсульти, ніж у групі плацебо, а функціональні розлади після інсульту були менш виразними.

Зниження ймовірності інсульту відзначалося в різних підгрупах дослідження, зокрема в учасників з анамнезом цереброваскулярних і коронарних захворювань, хвороб периферичних артерій чи ЦД, а також не залежало від супутнього лікування (антитромбоцитарні та ліпідознижувальні засоби). На думку авторів дослідження, пацієнтам із високим ризиком розвитку інсульту слід призначати раміприл незалежно від вихідного рівня АТ (Bosch et al., 2002).

Власне, завдяки чітким перевагам раміприлу, дослідження було припинено достроково. Цікаво, що після стандартизації

за змінами систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) кардіоваскулярні переваги препарату підтвердилися.

Отже, раміприл не лише чинить антигіпертензивну дію, а й має вазо- та нефропротекторний ефекти (HOPE investigators, 2000).

Переваги раміприлу щодо тривалого виживання пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ускладненим серцевою недостатністю

Використання іАПФ, які сприяють зниженню смертності й тяжкості стану в пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка та ішемічною хворобою серця, стало загальноприйнятною стратегією лікування пацієнтів із ГІМ та СН (Garg and Yusuf, 1995; Yusuf et al., 2000; Yusuf, 2003).

Дослідження AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) підтвердило, що терапія іАПФ сприяла значущому зниженню смертності від усіх причин у середньому через 15 міс. після рандомізації (AIRE study Investigators, 1993). За даними додаткового дослідження AIREX (AIRE Extension), ці переваги збереглися через 3 роки (Hall et al., 1997).

Малоймовірно, що надалі будуть проводитися контрольовані плацебо дослідження впливу іАПФ на виживаність пацієнтів із ГІМ та СН, оскільки відмова від призначення ефективного лікування була б неетичною. Тому J. Wu et al. (2021) здійснили дослідження AIRE-S (AIRE survival), щоб оцінити довгостроковий (упродовж 29,6 року після рандомізації) вплив терапії раміприлом на тривалість виживання, проаналізувавши дані учасників випробування AIRE.

Матеріали та методи дослідження

Метою багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого контрольованого плацебо дослідження AIRE в паралельних групах було виявити потенційні переваги лікування раміприлом (цільова доза 10 мг/добу) для пацієнтів після ГІМ, ускладненого клінічними ознаками СН.

Під час дослідження всі пацієнти з ГІМ (підтвердженим даними електрокардіографії та визначення рівнів серцевих ферментів), а також з ознаками транзиторної або персистувальної СН (підтверджені даними рентгеноскопії грудної клітки щодо лівошлуночкової недостатності або аускультативними даними про набряк легенів, або наявності третього тону серця за стійкої тахікардії), отримували терапію діуретиками або вазодилататорами.

Особи з ознаками клінічної нестабільності, протипоказаннями до застосування терапії іАПФ, вродженою або спричиною вадами клапанів СН, а також із клінічно вираженою СН, що потребувала відкритого лікування іАПФ, не брали участь у дослідженні. Загалом у дослідженні брали участь 2006 пацієнтів із ГІМ та клінічними ознаками серцевої недостатності (у 144 центрах із 14 країн).

Лікування починалося в стаціонарі у проміжку між 3 і 10-ми днями після ГІМ. Пацієнти спочатку отримували 2,5 мг раміприлу або плацебо двічі на день. За умови хорошої переносимості вони приймали цю дозу протягом 2 днів із наступним переходом на 5 мг раміприлу або плацебо двічі на день до завершення дослідження.

Усіх рандомізованих пацієнтів обстежували в динаміці через 4 та 12 тижнів після рандомізації та згодом – через кожні 12 тижнів до завершення дослідження. На кожному візиті реєстрували ускладнення, побічні ефекти, прихильність до терапії, а також супутнє лікування. Пацієнти могли продовжувати або розпочинати будь-яке інше необхідне лікування, за винятком застосування іАПФ. Їм було рекомендовано обов'язковий контроль рівня калію, особливо при використанні калійзберігаючих діуретиків або препаратів калію.

Первинною кінцевою точкою була смертність від усіх причин. Криві виживання отримували за допомогою методу Каплана–Меєра.

Вторинною кінцевою точкою був час до першої підтвердженої вторинної події, зокрема смерті, прогресування до тяжкої резистентної серцевої недостатності, повторного ІМ або інсульту.

Зокрема, 1004 пацієнти були рандомізовані для лікування раміприлом і 982 – плацебо. Середній час до рандомізації становив 5,4 дня після ГІМ в обох групах. Групи були добре збалансовані щодо всіх демографічних аспектів. Загалом 58% пацієнтів отримали тромболітичну терапію.

Середній період спостереження в динаміці становив 15 міс., а мінімальний – шість.

На рисунку 1 наведено показники смертності від усіх причин. Розбіжність кривих смертності виникла рано, криві продовжували розходитися до завершення дослідження. Зареєстровано 170 смертей (17%) у групі застосування раміприлу та 222 смерті (23%) – у групі плацебо, що становило зниження ризику смерті на 27% (статистично високий показник; $p = 0,002$).

Для аналізу вторинних подій використовували лише дані, отримані для першої підтвердженої події кожного окремого пацієнта, а саме смерть, повторний ІМ, інсульт або розвиток тяжкої/резистентної серцевої недостатності. Аналіз зазначених вторинних результатів виявив зниження ризику на 19% для першої підтвердженої події, що є статистично високим показником.

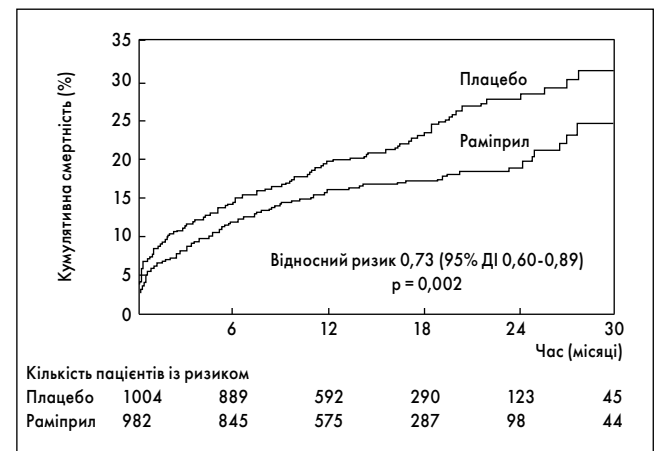
Раміприл, який призначали пацієнтам із клінічними ознаками серцевої недостатності після ГІМ упродовж 15 місяців, забезпечував високозначне і суттєве зниження смертності від усіх причин. Криві смертності для раміприлу та плацебо почали чітко розходитися вже через кілька тижнів після початку лікування і цей процес продовжувався до завершення дослідження.

Зокрема, було виявлено значний, хоча трохи менший ефект препарату на вторинну кінцеву точку, а саме час до виникнення першої підтвердженої клінічної події (смерть, прогресування до тяжкої/резистентної СН, повторний ІМ або інсульт).

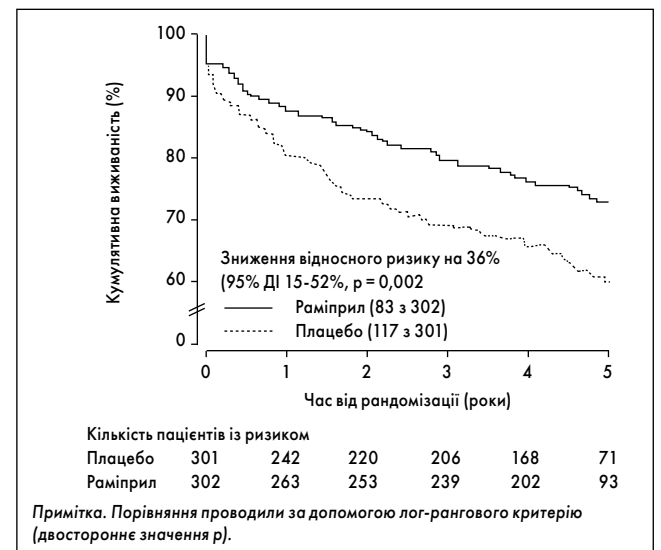
Продовження цього дослідження – AIREX (AIRE Extension, 1997). У ньому взяли участь 603 пацієнти, які погодилися продовжити приймання раміприлу в дозуванні 5 мг двічі на добу. Як відомо, до 59-го місяця в групі застосування раміприлу виживання було на 11,4% вище, що відповідало достовірному зниженню відносного ризику смерті на 36% (рис. 2).

Середнє збільшення продовження життя в цій групі становило 1,45 року. Отже, було підтверджено не тільки високу ефективність препарату, але і її збереження у часі. Також було зроблено висновок про те, що лікування раміприлом після ГІМ має продовжуватися невизначено довго.

Для дослідження AIRE-S було отримано інформацію про смертність від будь-яких причин для всіх учасників із Великої Британії.



Рисунку 1. Криві смертності, які ілюструють частоту первинної кінцевої точки (смертність від усіх причин), проаналізовану для всіх рандомізованих пацієнтів
Адаптовано за Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study Investigators. Lancet. 1993; 342: 821–8.



Рисунку 2. Оцінка за методом Каплана-Меєра виживаності пацієнтів, які приймали раміприл або плацебо
Адаптовано за Hall A.S. et al. Follow-Up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE extension (AIREX) study. acute infarction ramipril efficacy. Lancet. 1997; 349: 1493–7.

Статистичний аналіз

Статистичну значущість відмінностей частки пацієнтів, які з різних причин припиняли лікування, порівнювали для груп плацебо та раміприлу за допомогою точного критерію Фішера та кривих виживання Каплана–Меєра. Показник середньої виживаності (restricted mean survival time – RMST) використовували для вимірювання середнього часу виживання від рандомізації до будь-якої точки часу спостереження. RMST обрали для моделювання даних, оскільки криві виживання для груп раміприлу та плацебо перетиналися під час спостереження і відношення ризиків (BP) залежало від часу.

Різницю між показниками очікуваної тривалості життя (life expectancy difference – LED, різниця між RMST) і коефіцієнт очікуваної тривалості життя (life expectancy ratio – LER, відношення RMST) розраховували для кожного моменту часу для кількісного оцінювання ефектів лікування раміприлом.

Окремо розраховували RMST для груп раміприлу та плацебо, зважаючи на базові характеристики пацієнта (вік, стать, історія хвороби та тип ГІМ).

Середню тривалість життя, представлену середнім часом виживання, оцінювали за кривими Каплана–Меєра. Передбачалося, що протягом 5 років після закінчення дослідження пацієнти групи плацебо будуть отримувати терапію раміприлом або іншим іАПФ, ефект лікування яким буде подібним до такого в групі раміприлу.

Оцінювали скориговані BP для кожного сценарію кожні 5 років із моменту рандомізації впродовж 25 років, а 95% довірчий інтервал (ДІ) визначали за допомогою спеціальної методики для визначення помилки вибірки (бутстрепінгу).

Результати та обговорення

Статус щодо виживаності для всіх 603 пацієнтів встановлювали через 27,6 року після закінчення дослідження AIRE. Зокрема, середній вік пацієнтів обох груп сягав 64,7±9,6 року. «Сліпий» період випробування для пацієнтів тривав у середньому 12,9 міс. (для групи раміприлу 12,4 міс.; для групи плацебо 13,4 міс.). Припинення лікування через його непереносимість (21,9% проти 9,3%, $p < 0,001$) та відмову пацієнтів (9,3% проти 3,3%, $p = 0,002$) траплялося частіше в групі застосування раміприлу, а через смерть (11,0% проти 6,3%, $p = 0,021$) або розвиток тяжкої клінічної СН (13,6% проти 7,3%, $p = 0,008$) – у групі плацебо.

Загалом було зафіксовано 541 (89,7%) випадок смерті (266 у групі застосування плацебо та 275 – у групі раміприлу), середній час до настання смерті становив 7,9 року (0,0–28,7 року) після включення до дослідження. Виживаність наприкінці періоду спостереження не відрізнялася між групами раміприлу та плацебо (BP 0,96; 95% ДІ 0,81–1,15), оскільки майже всі пацієнти померли наприкінці періоду спостереження.

Середній час виживання – 8,3 року (95% ДІ 6,2–10,2) для групи плацебо та 9,6 року (95% ДІ 8,3–10,9) для групи раміприлу; подовження тривалості життя в групі раміприлу порівняно з групою плацебо, як різниця медіан часу виживання, – 14,5 міс. (95% ДІ 13,2–15,8). Перетин кривих виживаності припав на момент часу через 14 років після рандомізації, а найбільша різниця між показниками очікуваної тривалості життя для груп раміприлу та плацебо – на момент часу приблизно через 15 років після рандомізації (LED 11,6 міс.; 95% ДІ 0,7–22,6).

Величина LER була найбільшою приблизно через 7 років із моменту рандомізації (1,14; 95% ДІ 1,05–1,23). Наприкінці спостереження LED і LER між групами раміприлу і плацебо становили 7,4 міс. (95% ДІ від -10,0 до 24,9) і 1,06 (95% ДІ 0,93–1,21) відповідно.

Лікування раміприлом порівняно з прийманням плацебо ефективніше сприяло збільшенню очікуваної тривалості життя пацієнтів віком ≥ 65 років, ніж осіб віком < 65 років (11,3 проти 5,7 міс.), а також поліпшувало цей показник для осіб усіх груп із супутніми захворюваннями:

- ЦД (LED 32,1 проти 5,0 міс.);
- попереднім ІМ (20,1 проти 4,9 міс.);
- СН в анамнезі (19,5 проти 4,9 міс.);
- артеріальною гіпертензією (АГ) (16,6 проти 8,3 міс.);
- стенокардією (16,2 проти 5,0 міс.).

Завдяки терапії раміприлом спостерігалось абсолютне та відносне збільшення очікуваної тривалості життя для всіх категорійних моментів часу рандомізації та всіх підгруп пацієнтів (за винятком осіб, у яких був ГІМ із зубцем Q у віці ≤ 25 років). Продемонстровано, що переваги лікування раміприлом щодо подовження тривалості життя пацієнтів із ЦД, стенокардією, СН в анамнезі та ІМ без зубця Q збільшувалися зі зростанням

часу після рандомізації. Користь лікування раміприлом щодо подовження тривалості життя була більш значущою для пацієнтів із супутніми захворюваннями, особливо із ЦД (LED 32,1 міс., 95% ДІ від -6,8 до 71,0; LER 1,54; 95% ДІ 0,9–2,61), ніж для учасників без коморбідних патологій.

Отже, за даними рандомізованого дослідження ефекту раміприлу в пацієнтів із ГІМ та клінічно визначеною СН із періодом спостереження майже 30 років, лікування препаратом сприяло значущому збільшенню виживаності. Цей ефект зберігався протягом 15 років після сліпого розподілу (лікування раміприлом чи приймання плацебо). Хоча його величина була найбільшою для пацієнтів із ЦД, продемонстровано перевагу щодо виживаності для всіх досліджуваних підгруп учасників із супутніми захворюваннями. **Загалом за кожен день, коли пацієнт отримував терапію раміприлом, його життя подовжувалося в середньому ще на день.**

J. Wu et al. зазначають, що у дослідженнях, у яких дотепер вивчали вплив іАПФ, встановлено лише їхній сприятливий ефект для пацієнтів із СН, без оцінки потенційного часу виживання (Swedberg et al., 1999; Jong et al., 2003). Терапія раміприлом сприяла досягненню найбільшого показника LED на момент часу приблизно через 15 років після рандомізації. Користь щодо зниження смертності з часом зменшувалася, проте лікування раміприлом продовжувало мати перевагу щодо виживання на момент часу через 29,6 року після рандомізації з показником LER 1,06.

Як виявили J. Wu et al., пацієнти з ЦД, попереднім ГІМ, попередньою СН, АГ та стенокардією мали переваги терапії іАПФ. Показник виживаності для пацієнтів із ЦД

збільшився на 54%, що підтверджує інші докази користі іАПФ у цій популяції (HOPE Study Investigators, 2000).

На тлі тривалого ефекту раміприлу дані дослідження підтвердили, що механізми його ранньої дії сприяють віддаленим клінічним результатам. Дійсно, ще 1994 р. на підставі даних випробування GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico) було висунуто гіпотезу, що процес патологічного ремоделювання шлуночків може бути необоротно модифікований завдяки лікуванню іАПФ протягом лише місяця (Miocardico Nell'Infarto, 1996).

Висновки

Препарати групи іАПФ не лише ефективно знижують АТ, а й сприяють зменшенню захворюваності та смертності пацієнтів із ГІМ та клінічно вираженою СН. Найбільші переваги щодо захисту органів-мішеней можуть забезпечити засоби з підвищеною спорідненістю до тканинного АПФ, до яких належить раміприл. Результати досліджень підтверджують, що терапія раміприлом сприяє зменшенню частоти кардіоваскулярної смерті та смерті від усіх причин, інфаркту міокарда, інсультів і транзиторних ішемічних атак. Продемонстровано, що лікування раміприлом приблизно протягом року, розпочате на ранній стадії після ГІМ у пацієнтів із СН, сприяє поліпшенню показників виживання, причому тривалість життя збільшується в середньому на рік, а ефект позитивного впливу на цей показник зберігається протягом багатьох років.

Підготувала **Наталія Купко**





Контроль артеріального тиску та запобігання небезпечних ускладнень*

Хартил®

РАМІПРИЛ



Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН



Хартил®. Показання: артеріальна гіпертензія; профілактика серцево-судинних захворювань; лікування захворювання нирок (діабетична та недіабетична нефропатія); лікування серцевої недостатності; вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда; зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції:** Кашель, гіпотензія**. **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.** Хартил® АМ приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова добова доза — 1 капсула 5 мг/5 мг. Максимальна добова доза — 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну. **Побічні реакції.** Раміприл. Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін. Амлодипін. Сонливість, артеріальна гіпотензія, серцебиття, головний біль, 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. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.

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

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

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



Довідка «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України доступний препарат **Хартил®** (раміприл) виробництва компанії Егіс (Угорщина). Показаннями для його застосування є: лікування артеріальної гіпертензії; профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів із вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу, цукровим діабетом (за наявності принаймні одного фактора серцево-судинного ризику); лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними ознаками; вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда. **Хартил®** – препарат європейської якості, він випускається у формі таблеток по 5 і 10 мг, № 28.