Рамиприл как универсальное средство терапии на всех этапах сердечно-сосудистого континуума

Ю.Н. Сиренко

17-19 мая в г. Киеве в «Украинском доме» состоялась Всеукраинская научно-практическая конференция «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Украине». В рамках мероприятия была проведена научная сессия, посвященная лечению артериальной гипертензии в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большое внимание участники сессии уделили месту в современной терапевтической практике ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в частности рамиприла, который в нашей стране представлен оригинальным препаратом Тритаце (санофи-авентис).

Руководитель отдела симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко рассказал о применении рамиприла с позиций доказательной медицины и определил место препарата в контексте влияния на различные этапы сердечно-сосудистого континуума.

– Рамиприл – представитель ИАПФ с наиболее изученным в клинических исследованиях профилем действия. Доказательства его высокой эффективности были получены в одном из самых масштабных и революционных для клинической кардиологии исследований – **HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluation study, 2000). В данном исследовании приняли участие более 9 тыс. пациентов в возрасте 55 лет и старше с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или сахарным диабетом (СД) 2 типа в анамнезе, а также наличием одного дополнительного фактора риска. Всем участникам исследования, помимо базисной терапии, назначали рамиприл в дозе 10 мг/сут, витамин Е или плацебо. Было показано, что в среднем через 4,5 года терапии рамиприлом у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска достоверно снижалась вероятность смерти от всех причин (на 16%), а также в среднем на 22% уменьшался риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта ($p<0,001$). Рамиприл продемонстрировал эффективность и в отношении достижения вторичных конечных точек: потребность в реваскуляризации снизилась на 13%, частота новых случаев СД 2 типа – на 24%, осложнений СД 2 типа – на 16%, сердечной недостаточности (СН) – на 23%.

С целью выяснить, сохраняется ли достигнутый эффект рамиприла в более отдаленные сроки, было решено продолжить наблюдение за больными, принимающими участие в исследовании HOPE, еще в течение 2,6 года. Продолжение исследования HOPE получило название **HOPE-TOO** (Heart Outcomes Prevention Evaluation – The Ongoing Outcomes, 2005). Всего 4528 пациентов продолжили участие в данном исследовании (72% больных группы терапии рамиприлом исследования HOPE и 68% группы плацебо). Период наблюдения за участниками в исследовании HOPE-TOO составил 2,6 года, в течение которых в группу терапии рамиприлом было включено 90% пациентов обеих групп.

На фоне продолжения приема рамиприла суммарный риск возникновения первичной комбинированной конечной точки, которая включала развитие ИМ, инсульта и сердечно-сосудистую смерть, снизился дополнительно на 17%. Во время периода наблюдения у больных, первоначально рандомизированных в группу рамиприла, выявили дополнительное снижение относительного риска развития ИМ на 19% по сравнению с группой пациентов, изначально получавших плацебо; риска реваскуляризации – на 16%; СД – на 34%. Частота инсульта при терапии рамиприлом снизилась на 21%, сердечно-сосудистой смерти – на 14%. Анализ в подгруппах продемонстрировал, что дополнительные преимущества терапии рамиприлом распространяются на всех пациентов независимо от исходного уровня сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, эффективность рамиприла в профилактике сердечно-сосудистой смерти, инсульта и госпитализации по поводу СН, продемонстрированная в исследовании HOPE, сохранялась и по его завершении. На практике это означает, что чем раньше будет начата терапия пациентов с любыми проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза, тем более выраженным и более длительным будет эффект.

В исследовании **MICRO-HOPE** (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes, 2000) был подтвержден нефропротекторный эффект рамиприла. В данном рандомизированном плацебо контролируемом исследовании, которое являлось отдельной ветвью исследования HOPE, оценивалось влияние длительного приема рамиприла на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Было включено более 3,5 тыс. пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией. Оказалось, что первичная комбинированная конечная точка, которая включала развитие ИМ, инсульта или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, наступала у пациентов в группе терапии рамиприлом на 25% реже. Кроме этого, лечение рамиприлом в течение 4,5 года привело к достоверному снижению риска развития протеинурической стадии диабетической нефропатии на 24% независимо от антигипертензивной активности препарата.

В двойном слепом рандомизированном исследовании **ONTARGET** (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, 2008) сравнивали эффективность блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартана 80 мг/сут, рамиприла 10 мг/сут и комбинации в отношении влияния на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска. Период наблюдения составил в среднем 56 мес. Включались больные с клиническими проявлениями поражения коронарных, церебральных и периферических артерий; с органными поражениями и СД. Эффективность телмисартана оказалась сопоставимой с таковой рамиприла: события первичной конечной точки наблюдения, которая включала комбинацию смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта и госпитализаций в связи с СН, возникли в группе телмисартана у 1423 пациентов (16,7%) и в группе рамиприла – у 1412 больных (16,5%) без достоверных различий между группами. Важно отметить, что за 4 года наблюдения комбинация БРА с ИАПФ не показала преимуществ перед монотерапией. Это означает, что для достижения необходимого кардиопротекторного эффекта достаточно назначить один препарат, воздействующий на ангиотензиновую систему, – ИАПФ или БРА.

Рамиприл также изучался у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе с ИМ и нарушенной функцией левого желудочка. В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании **AIRE** (Acute Infarction Ramipril Efficacy, 1993) рамиприл назначался на 3-10-й день после ИМ пациентам с клинически подтвержденной тяжелой СН по классификации NYHA. Начальная доза препарата составила 2,5 мг 2 р/сут с увеличением до 5 мг 2 р/сут. Всего в исследовании приняли участие 2006 пациентов, за которыми наблюдали в среднем 15 мес. В качестве первичной конечной точки регистрировались все случаи смерти. В результате к 30-му месяцу наблюдения смертность от любых причин в группе рамиприла была на 27% ниже, чем в группе плацебо. Снижение смертности наблюдалось в ранний период до 30 дней во всех подгруппах пациентов, получавших рамиприл, независимо от возраста, пола, наличия сопутствующей патологии и приема других препаратов.

В продолжении этого исследования – **AIREX** (AIRE Extension, 1997) – приняли участие 603 пациента, которые согласились продолжить прием рамиприла в дозе 5 мг 2 р/сут. В результате к 59-му месяцу в группе рамиприла выживаемость была на 11,4% выше, что соответствовало достоверному снижению относительного риска смерти на 36%. Среднее увеличение продолжительности жизни в этой группе составило 1,45 года. Таким образом, была подтверждена не только высокая эффективность препарата, но и ее сохранение во времени. Был также сделан вывод о том, что лечение рамиприлом после острого ИМ должно продолжаться неопределенно долго.

В исследовании **SECURE** (Study to Evaluate Carotic Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E, 2001), являвшемся ветвью исследования HOPE, был показан дозозависимый эффект уменьшения толщины комплекса интима-медиа сонной артерии на фоне приема рамиприла в дозе 2,5-10 мг/сут, то есть была подтверждена способность препарата (даже в невысоких дозах) снижать скорость прогрессирования атеросклероза. Антиатерогенное действие рамиприла, выявленное в исследовании SECURE, по-видимому, объясняет его эффективность во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, убедительно продемонстрированную в исследовании HOPE.

Интересными оказались результаты небольшого исследования **APRES** (Angiotensin-converting enzyme inhibition Post REvascularisation Study, 2000), в котором оценивалось влияние рамиприла на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов со стенокардией напряжения и бессимптомной дисфункцией левого желудочка средней степени тяжести, подвергавшихся процедуре реваскуляризации. 159 пациентов с фракцией выброса левого желудочка <50% были рандомизированы на группы плацебо и рамиприла (2,5 мг/сут с повышением до 10 мг/сут), который назначался на 1-2-е сут после чрескожного коронарного вмешательства или на 3-5-е-сут после аортокоронарного шунтирования. Продолжительность лечения в среднем составила 2,5 года. Результаты исследования показали, что через 4 года в группе терапии рамиприлом частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, СН, рецидив стенокардии) была на 58% меньше, чем в группе плацебо.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании **REIN** (Ramipril Efficacy In Nephropathy) изучались нефропротекторные свойства рамиприла у 352 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с хронической нефропатией недиабетического генеза. Пациенты были разделены на две группы: с протеинурией в пределах 1-2,9 г/сут (n=186) и ≥3 г/сут (n=166). Каждая из групп, в свою очередь, была разделена на подгруппы пациентов, принимавших рамиприл в диапазоне 1,25-5 мг/сут (с учетом необходимости достижения целевого диастолического АД <90 мм рт. ст.) или плацебо. Было показано, что рамиприл статистически достоверно замедлял прогрессирование хронической почечной недостаточности на 56% по сравнению с плацебо. Уровень протеинурии достоверно снижался уже через месяц приема этого препарата и далее поддерживался на достигнутом уровне в течение всего периода исследования, чего не наблюдалось в группе плацебо. В подгруппе больных с выраженной протеинурией (≥3 г/сут), принимавших плацебо, через 2 года от начала лечения исследование было приостановлено досрочно в связи с прогрессированием нефропатии, после чего все пациенты были переведены на прием рамиприла. В дальнейшем было показано, что и в этой подгруппе пациентов рамиприл предотвращал снижение скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, рамиприл (Тритаце®) является универсальным средством улучшения клинического прогноза пациентов на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Среди всех ингибиторов АПФ рамиприл имеет наиболее обширную доказательную базу, накопленную в ходе масштабных рандомизированных клинических исследований.

Подготовила ***Ольга Татаренко***