

# Рамиприл в лечении больных с артериальной гипертензией с учетом факторов риска и сопутствующей патологии

На сегодняшний день артериальная гипертензия рассматривается как значимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности, прогностическая тяжесть которого существенно возрастает при сочетании с другими факторами риска и при наличии сопутствующих заболеваний.

Подбирая наиболее адекватный режим антигипертензивной терапии, клиницисты, как правило, пытаются решить целый ряд довольно сложных задач, среди которых снижение артериального давления (АД) до целевых значений, рекомендованных при данной сопутствующей патологии и обеспечение максимальной органопротекции с учетом множественных факторов риска, обнаруженных у больного. Органопротекция обеспечивается не только и не столько степенью снижения АД, а плейотропными (дополнительными) свойствами препарата, способными реализоваться даже у лиц с нормальным АД. Среди основных принципов терапии: избегание по возможности побочных эффектов терапии, ухудшения течения сопутствующих заболеваний, а также полипрагматии; обеспечение максимальной приверженности пациентов лечению за счет эффективности, безопасности и удобной для больного кратности приема препарата.

Конечно, оптимальным вариантом было бы подобрать для больного 1-2 препарата, регулярный прием которых обеспечил бы достижение всех перечисленных целей. В рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) (2007) выделены 5 основных групп антигипертензивных препаратов, доказавших в многочисленных исследованиях не только эффективность и безопасность, но и предпочтительность в определенных клинических ситуациях. Основные группы антигипертензивных препаратов, которые не только эффективно снижают АД, но и существенно уменьшают риск развития сердечно-сосудистых осложнений:

- тиазидные (в т.ч. хлорталидон и индапамид) диуретики (Д);
- бета-адреноблокаторы (ББ);
- антагонисты кальция (АК);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

Каждый лечащий врач должен помнить, что основная польза от антигипертензивного лечения обусловлена все-таки самим

по себе снижением АД и по большей части зависит от используемых препаратов. Что же касается факторов риска, имеющих поражение органов-мишеней и сопутствующей патологии, то при выборе препаратов следует останавливаться на тех, которые продемонстрировали наиболее значительное влияние на перечисленные факторы и обеспечили при этом достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

В ходе практической деятельности следует обращать внимание на наличие у больного наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

## Наиболее распространенные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

- Уровни систолического и диастолического АД
- Уровень пульсового АД (у пожилых)
- Возраст старше 55 лет для мужчин, старше 65 лет для женщин
- Курение
- Дислипидемия:
  - общий холестерин  $>5,0$  ммоль/л ( $>190$  мг/дл) или
  - холестерин ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л ( $>115$  мг/дл);
  - холестерин ЛПВП: для мужчин  $<1,0$  ммоль/л ( $<40$  мг/дл), для женщин  $<1,2$  ммоль/л ( $<46$  мг/дл);
  - триглицериды  $>1,7$  ммоль/л ( $>150$  мг/дл).
- Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл)
- Нарушенный тест толерантности к глюкозе
- Абдоминальное ожирение: объем талии  $>102$  см для мужчин,  $>88$  см для женщин
- Семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистого заболевания: (мужчины – менее 55 лет, женщины – менее 65 лет).

Не менее важная прогностическая роль принадлежит и обнаруженным у пациента поражениям органов-мишеней. Для их выявления необходимо провести инструментальное обследование больного, что порой не осуществляется в поликлинических условиях.

## Субклинические поражения органов-мишеней

Гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ: Sokolow-Lyon  $>38$  mm, Cornell  $>2440$  mm\*ms или

- Гипертрофия левого желудочка по данным ЭхоКГ: ИММ ЛЖ  $>125$  г/м<sup>2</sup> для мужчин,  $>110$  г/м<sup>2</sup> для женщин
- Утолщение комплекса интима-медиа сонной артерии  $>0,9$  мм или бляшка
- Увеличение скорости проведения пульсовой волны «сонная – бедренная артерия»  $>12$  м/с
- Незначительное увеличение уровня креатинина плазмы:
  - для мужчин 115-133 мкмоль/л

– для женщин 107-124 мкмоль/л

- Снижение скорости клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин

- Микроальбуминурия 30-300 мг/сут

Безусловно, наличие отягчающих клинических факторов существенно ухудшает прогноз и требует более жесткого контроля как АД, так и состояния органов-мишеней.

## Отягчающие клинические факторы

- Цереброваскулярное заболевание: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, церебральные геморрагии.

- Сердечно-сосудистые заболевания: инфаркт, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность.

- Заболевание почек: диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (креатинин плазмы  $>133$  мкмоль/л для мужчин,  $>124$  мкмоль/л для женщин), протеинурия ( $>300$  мг/сут).

- Заболевание периферических сосудов.
- Тяжелая ретинопатия: геморрагии и экссудаты, отек диска зрительного нерва.

Назначая лечение больному с АГ, врач должен достичь трех основных целей.

**1. Непосредственной целью** является достижение целевого уровня АД по возможности без ухудшения качества жизни. Пациент должен быть информирован о пользе не только снижения повышенного АД, но и поддержания его на определенном уровне, который может быть разным у больных с различными сопутствующими факторами.

## Целевое АД у различных категорий больных

- Общая популяция больных  $<140/90$  мм рт. ст.
- АГ и сахарный диабет  $<130/85$  мм рт. ст.
- АГ и протеинурия менее 1 г/сут  $<130/85$  мм рт. ст.
- АГ и протеинурия более 1 г/сут  $<125/75$  мм рт. ст.
- АГ, сахарный диабет, протеинурия  $<125/75$  мм рт. ст.
- АГ и хроническая почечная недостаточность  $<125/75$  мм рт. ст.

Однако у некоторых больных, как правило пожилого возраста и с большим стажем гипертензии, попытки достичь целевых значений АД могут сопровождаться ухудшением качества жизни (слабостью, головокружением, головной болью). Особенно тяжело поддерживать постоянно АД у больных с лабильной АГ, которая встречается у 7,2% пожилых больных (А.В. Недоступ, 2000) и ассоциируется с повышенной вариабельностью АД, чрезмерным ночным снижением (over-dipper), увеличением утреннего и вечернего пика. Чаше всего лабильность присуща изолированной систолической гипертензии. Частота изолированной систолической АГ у лиц 60-69 лет составляет 6%, 70-79 лет – 8%, старше 80 лет – 18-25% (SHEP, Syst-Eur). Эти больные хуже переносят чрезмерное снижение АД, чем его повышение. Связано это явление с перестройкой ауторегуляции местного кровотока в жизненно важных органах при длительно существующей АГ. Ауторегуляция кровотока – спасательный механизм, данный природой для обеспечения функционирования жизненно важных органов в условиях изменения системного АД и сердечного выброса. Например, головной мозг для полноценного функционирования должен кровоснабжаться в объеме 50-60 мл/100 г/мин, что поддерживается как при повышении АД за счет сужения резистивных сосудов, так и при его снижении за счет их расширения. Механизм универсален и работает



В.Ю. Приходько

во всех жизненно важных органах (мозг, сердце, почки). Полноценная ауторегуляция кровотока в сосудах головного мозга у здоровых людей осуществляется в пределах среднестатистического АД 60-150 мм рт. ст. При АГ эти пределы смещаются в сторону увеличения до 100-180 мм рт. ст., что способствует лучшей переносимости высокого уровня АД и ухудшению адаптации к его понижению (спонтанному или под влиянием антигипертензивной терапии). Смещение пределов ауторегуляции при АГ связано с гипертензивным ремоделированием сосудов, что способствует их большей чувствительности к констрикторным агентам при снижении таковой к веществам-вазодилаторам. Возрастные изменения церебральных сосудов (артериосклероз и атеросклероз) также способствуют сужению пределов ауторегуляции и увеличению их нижней границы. Поэтому при назначении терапии обязательно надо мониторировать состояние больного. Ведь при ухудшении качества жизни в первые дни терапии он может просто отказаться от лечения.

2. Не менее важной является цель **предотвратить возникновение морфологических и функциональных изменений в органах-мишенях** или добиться их регресса. В данном случае врач должен выбирать не только наиболее эффективный антигипертензивный препарат, но и тот, что показал в многоцентровых исследованиях позитивное влияние на гипертрофию левого желудочка, скорость клубочковой фильтрации, состояние сетчатки глаза, толерантность к углеводам.

3. **Стратегической целью** антигипертензивной терапии является уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшение долгосрочного прогноза. Достижение этой цели реализуется на популяционном уровне в виде уменьшения числа сердечно-сосудистых осложнений, смертности и увеличения продолжительности жизни.

Понятно, что все это требует от врача глубоких знаний не только о механизмах действия антигипертензивных препаратов, но и о преимуществах отдельных представителей разных их групп. В рекомендациях ЕОК 2007 по АГ обращает внимание широкого назначения препаратов, влияющих на систему РАА – ИАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину-2. Как видно из сводных таблиц, представленных в рекомендациях ЕОК 2007, ИАПФ и БРА являются препаратами выбора при большинстве распространенных факторов риска, поражений органов-мишеней в клинических ситуациях (табл. 1).

Практически повсеместное назначение ИАПФ объясняется разнообразием биологических эффектов этих препаратов,

Продолжение на стр. 61.

Поражения органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	ИАПФ, АК, БРА
Асимптомный атеросклероз	ИАПФ, АК
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Нарушение функции почек	ИАПФ, БРА
Отягчающие клинические факторы	
Перенесенный инсульт	Любой препарат
Перенесенный инфаркт миокарда	ББ, ИАПФ, БРА
Стенокардия	ББ, АК
Сердечная недостаточность	Д, ББ, ИАПФ, БРА, антаг. альд.
Мерцательная аритмия – пароксизмальная – постоянная	ИАПФ, БРА ББ, недигидропиридиновые АК
ХПН, протеинурия	ИАПФ, БРА, петлевые Д
Заболевание периферических артерий	АК
Клинические ситуации	
Изолированная систолическая гипертензия (у пожилых)	Д, АК
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА
Беременность	АК, метилдофа, ББ

**В.Ю. Приходько, д.м.н., профессор кафедры терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев**

# Рамиприл в лечении больных с артериальной гипертензией с учетом факторов риска и сопутствующей патологии

Продолжение. Начало на стр. 59.

лежащих в основе существенного уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений и уровня смертности.

## Сердечно-сосудистые эффекты ИАПФ

- Системная артериальная вазодилатация (снижение системного АД, общего периферического сопротивления и постнагрузки на сердце)
- Венозная вазодилатация (снижение преднагрузки на левый желудочек)
- Обратное развитие гипертрофии левого желудочка и миокардиофиброза
- Обратное развитие и предотвращение гипертрофии гладких мышечных клеток артерий и фиброзных изменений в стенке артерий (с увеличением просвета сосуда)
- Потенцирование эндотелий-зависимой вазодилатации в ответ на серотонин и ацетилхолин
- Потенцирование сосудорасширяющих эффектов нитратов и предотвращение развития толерантности к ним
- Улучшение регионарного кровотока в сердце, головном мозге, почках, скелетной мускулатуре
- Антиишемические эффекты при острой ишемии миокарда, его реперфузионном повреждении, в условиях «оглушенного миокарда» (сохранение макроэргических фосфатов и цитозольных ферментов внутри клетки)

Благодаря всесторонним положительным эффектам на сердечно-сосудистую систему ИАПФ вошли в рекомендации по ведению больных со стабильной стенокардией (2006) в качестве препаратов, влияющих на прогноз. Показаниями к их назначению больным со стабильной стенокардией являются сопутствующая АГ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, асимптомная дисфункция левого желудочка (фракция выброса менее 40%) и перенесенный инфаркт миокарда. Следует обратить внимание, что рекомендованные препараты — это рамиприл 10 мг/сут (на основании результатов исследования HOPE) и периндоприл 8 мг/сут (на основании результатов исследования EUROPE).

## Почечные эффекты ИАПФ

- Увеличение натрийуреза и диуреза, калийсберегающее действие
- Вазодилатация приносящих и особенно выносящих артериол почечных клубочков
- Снижение давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации выносящих артериол
- Увеличение кровотока в мозговом слое почек
- Уменьшение размеров пор в клубочковом фильтре в результате сокращения мезангиальных клеток
- Торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов (ренопротекция)
- Торможение миграции моноцитов, макрофагов, синтеза цитокинов

Благодаря почечным эффектам ИАПФ нашли широкое применение в нефрологии в качестве нефропротекторных препаратов. Эту сторону клинического применения ИАПФ мы обсудим во второй части статьи.

## Нейрогуморальные эффекты ИАПФ

- Уменьшение образования ангиотензина II
- Уменьшение синтеза и секреции альдостерона
- Снижение активности симпатно-адреналовой системы

- Уменьшение высвобождения антидиуретического гормона
- Накопление брадикинина и других кининов в тканях и крови (потенцирование эффектов активации калликреин-кининовой системы)
- Увеличение высвобождения оксида азота, простаглицина (простаглицина I<sub>2</sub>), простаглицина E<sub>2</sub> в головном мозге, сосудистой стенке, почках
- Повышение фибринолитической активности крови
- Уменьшение секреции эндотелина-1

## Дополнительные эффекты ИАПФ

- Улучшение метаболизма глюкозы (повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина)
  - Антиатерогенные эффекты
  - Подавление оксидативного стресса в тканях
  - Противовоспалительное действие (уменьшение миграции макрофагов и моноцитов, уменьшение выработки цитокинов, снижение уровня СРБ)
  - Снижение риска возникновения злокачественных опухолей (A.F. Lever, 1998)
- Таким образом, три десятилетия клинического применения ИАПФ показали широту их позитивных влияний не только на сердечно-сосудистую систему, но и на другие системы и обеспечили большой диапазон для назначения.

## Клинические ситуации, предпочтительные для назначения ИАПФ

- Сердечная недостаточность
- Дисфункция левого желудочка
- Перенесенный инфаркт миокарда
- Диабетическая нефропатия
- Недиабетическая нефропатия
- Гипертрофия левого желудочка
- Атеросклероз сонных артерий
- Протеинурия /микроальбуминурия
- Фибрилляция предсердий
- Метаболический синдром

Одним из наиболее широко изученных и продемонстрировавших свою эффективность в многоцентровых исследованиях ИАПФ является рамиприл. Препарат изучен у больных с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (AIRE, AIREX), сахарным диабетом (AIRE, AIREX, HEART, HOPE, LORAMI, SECURE), сердечной недостаточностью (HYCAR, PLUR), хронической почечной недостаточностью и протеинурией (DIAB-HYCAR, HOPE, MICRO-HOPE, REIN).

Прием рамиприла позволяет существенно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с сочетанием различных факторов риска (табл. 2).

В таблице представлены значительные исследования по применению рамиприла у пациентов высокого риска.

Одно из крупнейших исследований рамиприла (HOPE) продолжалось 4,5 года и включало 9541 больного (ИБС, инсульт, сахарный диабет). На основании полученных данных были сделаны следующие выводы:

- Рамиприл позволяет предотвратить смерть, инфаркт миокарда и инсульт у 22% больных с риском сердечно-сосудистой заболеваемости.
- Рамиприл снижает частоту смерти на 26%, риск нефатального инфаркта на 20%, нефатального инсульта на 31%.
- Частота операций по поводу реваскуляризации была ниже в группе рамиприла на 15%.
- Риск развития сахарного диабета в группе рамиприла снизился на 30%, а развития диабетических осложнений — на 17%.
- Эффекты рамиприла в равной степени проявлялись у больных с нормальным АД и при АГ.

На основании полученных данных можно отметить, что рамиприл показан больным с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти, причем препарат может назначаться не только больным с АГ, но и при нормальном АД. В последнем случае задачей врача является подбор максимально переносимой дозы препарата, не приводящей к выраженной гипотензии. Прием рамиприла позволяет избежать осложнений и значительной части пациентов (до 30 человек из 100).

Столь существенный кардиопротекторный эффект рамиприла можно объяснить и его способностью вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка. В исследовании RACE (RAMIPRIL CARDIOPROTECTIVE EVALUATION) были включены 193 пациента с АГ и гипертрофией левого желудочка. За 6 мес было продемонстрировано, что рамиприл способствует более значительному регрессу гипертрофии левого желудочка по сравнению с атенололом даже при одинаковом антигипертензивном эффекте.

В исследовании, проведенном в Канаде на протяжении 4,5 года (2003) и включавшем 9297 больных (ИБС, инсульт, поражение периферических артерий, сахарный диабет, сохранная фракция выброса), было показано, что рамиприл в целевой дозе 10 мг/сут предупреждает развитие застойной сердечной недостаточности:

- Частота сердечной недостаточности снизилась на 23%.

– Показатель сердечно-сосудистой смертности/частота сердечной недостаточности снизилась на 24%.

– Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности уменьшилась на 15%.

– Смертность от сердечной недостаточности уменьшилась на 32%.

– Среди больных, перенесших инфаркт, за время лечения рамиприл снижал частоту сердечной недостаточности на 13%.

Таким образом, назначение рамиприла больным высокого риска даже при сохраненной сократительной способности миокарда позволяет предупредить такое грозное осложнение, как сердечная недостаточность. Однако для достижения этого эффекта следует стремиться к целевой дозе 10 мг/сут.

В исследовании AIRE, продолжавшемся 15 мес, было включено 2006 больных с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. Рамиприл назначался в дозе 2,5-5,0 мг 2 раза в сутки в первые 3-10 дней после инфаркта миокарда. По сравнению с плацебо в группе рамиприла было достигнуто:

- достоверное снижение риска общей смертности на 27%;
- снижение риска внезапной смерти на 30%;
- снижение частоты смерти от сосудистой недостаточности на 18%;

– снижение смертности достоверно проявилось к 30-му дню инфаркта миокарда.

Продолжением AIRE стало AIREX (603 пациента после перенесенного инфаркта миокарда наблюдались 3 года) — ретроспективное контролируемое сравнение групп больных, получавших рамиприл или плацебо, через 3 года после начала исследования AIRE. Было показано достоверное снижение риска общей смертности на 36% в группе больных, принимавших рамиприл непосредственно после инфаркта миокарда.

Таким образом, назначение рамиприла в первые дни после инфаркта миокарда позволяет не только существенно уменьшить смертность больных в раннем периоде (до 30 дней), но и обеспечить хороший отдаленный прогноз.

Интересным исследованием стало MITRA PLUS, посвященное сравнению рамиприла и других ИАПФ, которые больные получали в условиях стационара после перенесенного инфаркта миокарда. В результате было показано, что в группе рамиприла госпитальная летальность была ниже на 46%, а частота нефатальных коронарных и цереброваскулярных событий в госпитальном периоде ниже на 35% (p<0,05), чем у больных, получавших другие ИАПФ.

Рамиприл показал свою эффективность не только у больных, перенесших ИМ и получавших консервативное лечение. Исследование APRES (The Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study) посвящено оценке влияния препарата на сердечно-сосудистые осложнения и смертность у 159 больных стабильной стенокардией напряжения и сердечной недостаточностью NYHA I (фракция выброса — 30-50%), перенесших операцию по поводу реваскуляризации. В результате 33-месячного исследования было показано снижение в группе рамиприла частоты инфаркта миокарда, смерти и развития сердечной недостаточности на 58%. Для профилактики одного кардиоваскулярного осложнения необходимо пролечить рамиприлом 8 больных.

Таким образом, рамиприл способствует существенному снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и риска смерти у больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, а также перенесших инфаркт миокарда и операцию по поводу реваскуляризации. Препарат следует назначать всем больным с высоким сердечно-сосудистым риском независимо от уровня АД. Пациентам с нормальным АД доза подбирается индивидуально, хотя в любом случае прогностическая эффективность зависит от дозы препарата. Наибольшее влияние оказывает рамиприл в дозе 10 мг/сут.

Таблица 2. Основные доказательства эффективности рамиприла

Исследования		Снижение риска у леченных рамиприлом больных				
Название	Популяция включенных	Смертность, %	Сердечно-сосудистая смертность, %	Инфаркт миокарда, %	Инсульт, %	Термин. ХПН/нефропатия, %
HOPE	СС патология и/или СД+1 фактор риска	16	26	20	32	
MICRO-HOPE	СД+1 ФР +/- сосудистая патология	24	37	22	33	24
AIRE-AIREX	Инфаркт миокарда + СН	27-36				
REIN	Недиабетическая нефропатия					56-60

Примечание: СС — сердечно-сосудистый; СД — сахарный диабет; ФР — фактор риска; СН — сердечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность.