

Н.Ю. Осовська, д.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Досвід застосування раміприлу в лікуванні пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком і помірною систолічною дисфункцією лівого шлуночка

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) упродовж останнього десятиліття займають провідні позиції в лікуванні та профілактиці серцево-судинних захворювань, що пояснюється їх високою ефективністю, безпекою і широким спектром показань до застосування.

Основні фармакологічні ефекти однакові для всього класу, проте вибір конкретного препарату із групи ІАПФ для лікування певного пацієнта може мати вирішальне значення.

З точки зору доказової медицини серед представників цієї групи препаратів для лікування пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком виправданим є призначення раміприлу.

На українському фармацевтичному ринку представлено раміприл вітчизняного виробництва – Рамізес® (Фармак, Україна). Препарат має європейську якість і відповідає всім вимогам, які висувають до генериків. Рамізес® має збалансований кліренс, тривалий період напіввиведення, а також добру переносимість. Метою нашого дослідження стало вивчення ефективності препарату Рамізес® у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) з помірною систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ).

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 120 хворих з ІХС зі стабільною стенокардією напруження І-ІІІ функціонального класу (ФК) за NYHA, які перебували на поліклінічному спостереженні та стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Переважну більшість пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, становили чоловіки – 88 (73,3%). Усі пацієнти мали ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН) І-ІІІ ФК за NYHA. Середній вік пацієнтів – 52,1±2,9 року. Відповідно до дизайну дослідження пацієнтів розподілили на дві рівноцінні групи: до першої групи увійшли 60 пацієнтів, які отримували стандартну терапію; другу групу становили 60 пацієнтів, яким було призначено стандартну терапію з додаванням препарату Рамізес®, добова доза якого становила 2,5-10 мг на 1-2 приймання з титруванням дози в перший місяць застосування. Лікування тривало 6 місяців. До участі в дослідженні не залучали хворих із стабільною стенокардією ІV ФК і нестабільною стенокардією, артеріальною гіпертензією (АГ) ІІІ ступеня, симптоматичними АГ, цукровим діабетом та іншими ендокринними захворюваннями, уродженими й набутими вадами серця, вираженими змінами з боку печінки і нирок, нормальною фракцією викиду (ФВ) і ФВ <40% за даними ЕхоКГ.

В усіх пацієнтів оцінювали стан ЛШ, його діастолічну функцію, проводили холтеровський моніторинг ЕКГ в амбулаторних і стаціонарних умовах й амбулаторний моніторинг артеріального тиску (АТ). Аналіз показників добового моніторингу АТ (ДМАТ) з визначенням ступеня АГ проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики.

Результати і їх обговорення

Третина всіх пацієнтів, яких залучили до участі в дослідженні, мали в анамнезі інфаркт міокарда (ІМ) – 33,3%; у більшості пацієнтів виявлено ознаки гіпертонічної хвороби (58,3%) з АГ І-ІІ ступеня. У 35% хворих було встановлено СН І ФК, у 55% – ІІ ФК, у 10% – ІІІ ФК. ФВ ЛШ у групі коливалася в межах 42-49%. Стан пацієнтів було всебічно проаналізовано до початку лікування. В усіх учасників дослідження виявлено гіпертрофію ЛШ (ГЛШ), причому більша частина пацієнтів мала концентричну ГЛШ (77%), менша (33%) – ексцентричну, що було зумовлено наявністю у них післяінфарктного кардіосклерозу. Ці зміни геометрії спричинили розвиток систолічної дисфункції з помірним зниженням ФВ, яка загалом у групі до лікування становила

44,8%. Крім того, у переважної більшості пацієнтів (45,5%) були ознаки порушення діастолічної функції переважно за типом порушення розслаблення (І тип). Після проведеного шестимісячного безперервного лікування в пацієнтів обох груп відбулися позитивні зміни гемодинаміки, хоча з певними розбіжностями. У пацієнтів, які отримували стандартну терапію (перша група), намітилася позитивна тенденція до зменшення об'ємів серця, виражених в індексованих показниках кінцево-діастолічного індексу (КДІ) та кінцево-систолічного індексу (КСІ), що зумовило появу тенденції до зменшення індексу маси міокарда ЛШ і зростання ФВ (табл. 1).

У пацієнтів другої групи реєстрували позитивні зміни зазначених показників: КДІ та КСІ зменшилися відповідно на 9,1 і 15% (p<0,05), індекс маси міокарда ЛШ – майже на 7%, що, імовірно, стало причиною зростання ФВ на 8% загалом у групі. При цьому у 18 з 60 хворих (30%) ФВ перевищила 55%. Ще більш чутливим до змін виявився показник скоротливої функції Vcf – час циркулярного скорочення волокна, який вірогідно зріс на 14,8% (p<0,01). Варто зазначити, що розбіжності на користь препарату Рамізес® були достовірними не тільки порівняно з показниками до лікування, а й в обох групах між собою, тобто у групах пацієнтів, які отримували й не отримували Рамізес®. Хоча відносна товщина стінки й безпосередня товщина стінок ЛШ (міжшлуночкової перегородки і задньої стінки) майже не зазнали змін (табл. 1), вірогідне зменшення індексу маси міокарда ЛШ відбулося саме внаслідок



Н.Ю. Осовська

зменшення об'ємів ЛШ. Імовірно, об'єм ЛШ більш чутливий до змін на тлі як зниження перевантаження ЛШ, так і інших ефектів блокади РААС, ніж товщина стінок ЛШ. Можливим і логічним є припущення, що зміни кінцево-систолічного та кінцево-діастолічного об'ємів передують зменшенню товщини стінок ЛШ у послідовності каскаду процесів зворотного ремоделювання ЛШ.

Сприятливий вплив раміприлу на виживаність хворих із ХСН, у тому числі тих, які перенесли ІМ, було переконливо підтверджено в багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) – AIRE, AIREX, HEART, HOPE та ін. У результаті лікування зафіксовано зниження смертності й частоти прогресування ХСН на 8-34% і суттєве зменшення швидкості ремоделювання міокарда ЛШ. Висновком РКД AIRE-AIREX стало те, що «лікування раміприлом у дозі 5 мг двічі на добу після гострого ІМ, яке одного разу було розпочато, має тривати невизначено довго». Ефект раміприлу щодо регресу ГЛШ продемонстровано багатьма РКД (CARE, RASE, HUSCAR тощо). Це було підтверджено і в нашому дослідженні на прикладі препарату Рамізес®.

Довготривала блокада РААС сприяла більш позитивним змінам діастолічної функції у пацієнтів, які приймали Рамізес®, порівняно з хворими, які отримували лише стандартну терапію ІХС.

Таблиця 1. Динаміка ехокардіографічних показників

Показники	До лікування	Стандартна терапія (перша група)	Стандартна терапія + Рамізес® (друга група)
Індекс лівого передсердя, мм/м ²	23,2 (22,0; 26,6)	21,0 (19,0; 23,5)	20,5 (19,0; 23,0)**
КДІ, мл/м ²	65,7 (58,0; 85,3)	63,0 (54,0; 75,0)	59,7 (54,0; 72,0)*, **
КСІ, мл/м ²	30,0 (21,0; 35,0)	27,0 (21,0; 33,0)	25,5 (20,0; 29,5)*, **
Ударний індекс, мл/м ²	33,4 (29,0; 41,0)	36,0 (30,0; 42,0)	35,0 (27,3; 42,4)
ФВ, %	44,8 (39,7; 49,0)	49,6 (43,7; 54,4)	52,5 (44,0; 54,0)*
Швидкість циркулярного укорочення волокон міокарда (Vcf), с-1	1,21 (1,15; 1,23)	1,22 (1,02; 1,09)	1,28(1,18; 1,32)*, **
Товщина задньої стінки шлуночка в діастолу, мм	12,0 (11,0; 13,0)	12,0 (11,0; 13,0)	12,1 (11,3; 13,0)
Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу, мм	13,0 (11,0; 13,0)	12,0 (11,0; 13,0)	12,4 (12,0; 13,6)
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	131,6 (117,3; 141,1)	130,0 (105,2; 149,1)	122,2 (102,0; 140,0)*
Відносна товщина стінки	0,47 (0,46; 0,54)	0,47 (0,43; 0,52)	0,46 (0,43; 0,56)
Е/А	0,81 (0,51; 1,4)	1,1 (0,58; 2,1)*	1,2 (0,80; 1,9)*
Час сповільнення раннього діастолічного наповнення, мс	181,0 (155,0; 206,0)	172,5 (143,0; 188,0)*	153,0 (135,0; 171,0)*,
Час ізовольмічного розслаблення, мс	92,0 (61,0; 110,0)	84,0 (65,0; 101,0)*	81,0 (68,0; 100,0)*, **

Примітки до таблиць 1-3. * Вірогідність розбіжностей між пацієнтами до лікування та першою і другою групами (p<0,05); ** вірогідність розбіжностей між першою та другою групами (p<0,05).

Таблиця 2. Динаміка показників ДМАТ

Показники	До лікування	Стандартна терапія (перша група)	Стандартна терапія + Рамізес® (друга група)
САТдоб., мм рт. ст.	132,0 (125,0; 150,0)	127,0 (116,0; 143,0)*	121,0 (106,0; 132,0)
ДАТдоб., мм рт. ст.	89,5 (78,0; 97,1)	84,9 (76,7; 92,0)	82,0 (74,0; 91,0)*, **
ІЧ САТ, %	21,5 (17,0; 31,0)	16,0 (11,0; 19,0)*	10,5 (7,0; 12,0)*, **
ІЧ ДАТ, %	18,0 (10,0; 21,0)	12,5 (9,0; 16,0)*	9,0 (7,0; 15,0)*
Варіабельність САТ, мм рт. ст.	17,4 (12,5; 25,1)	15,9 (14,2; 20,0)*	11,5 (8,5; 13,0)*, **
Варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	12,6 (9,9; 15,0)	11,1 (8,7; 15,2)	8,7 (6,9; 11,4)*
ДІ САТ, %	12,6 (10,5; 18,0)	13,2 (11,0; 22,2)	14,3 (10,4; 18,9)
ДІ ДАТ, %	13,5 (8,0; 15,7)	12,3 (9,8; 16,5)	11,4 (8,9; 13,0)
ШРП САТ, мм рт. ст. за годину	11,0 (7,0; 15,0)	10,5 (7,0; 14,0)	6,5 (4,0; 9,0)*
ШРП ДАТ, мм рт. ст. за годину	10,0 (6,0; 14,2)	9,0 (5,0; 13,0)	10,0 (6,0; 14,0)

Примітки: ІЧ – індекс часу, ДІ – добовий індекс; ШРП – швидкість ранкового підвищення.

Загалом в обох групах зменшився ступінь порушення релаксації ЛШ, що виявилось у зростанні співвідношення раннього й пізнього діастолічного наповнення ЛШ (E/A) і зменшенні часу ізвольомічного розслаблення (IVRT) і часу раннього діастолічного наповнення (Tdec) за даними трансмітрального кровотоку (табл. 1). **Хоча вірогідні позитивні зміни відбулися в обох групах, у групі, яка отримувала Рамізес®, вони були більш істотними, що підтверджено достовірністю розбіжностей між групами лікування. Зміни структурно-функціональних показників у пацієнтів з ІХС із систолічною дисфункцією під впливом лікування супроводжувалися покращенням клінічної картини стосовно СН, причому вони були більш переконливими у групі, яка отримувала Рамізес®: у 42 пацієнтів (70%) ознак СН через 6 місяців лікування не спостерігали. СН зникла у 33 хворих (55%), які отримували тільки стандартну терапію.**

В аналізі отриманих результатів основний акцент було зроблено на змінах геометрії серця на проті лікування, що вказувало на органопротекторний ефект препарату Рамізес®. Проте не треба забувати, що антиремоделювальний ефект ІАПФ певною мірою зумовлений саме нормалізацією АТ. Це підтверджується фактом, що середні показники АТ за даними ДМАТ і їх підвищення позитивно корелюють з наявністю і ступенем органних змін, у першу чергу це стосується ГЛШ. Хоча в наших пацієнтів середньодобові значення АТ (САТ, ДАТ) не перевищували рекомендованої норми до початку систематизованого лікування, що було зумовлено критеріями включення в дослідження, індекси часу САТ і ДАТ у групі були майже удвічі підвищеними (у нормі – до 10-12%) (табл. 2). **Під впливом шестимісячного лікування середньодобові показники САТ і ДАТ зменшилися вірогідно в обох групах, що було особливо виражено щодо САТ. Більш суттєвим було зниження у групі препарату Рамізес®, що підтвердилося статистичними розбіжностями між двома групами лікування. Цей ефект зрозумілий і очікуваний, адже в пацієнтів другої групи, очевидно, спостерігався синергійний ефект двох антигіпертензивних препаратів (β-адреноблокатори + ІАПФ). При цьому показники індексу часу САТ і ДАТ у групі препарату Рамізес® зменшилися майже удвічі – на 53,0 і 54,4% відповідно (p<0,05).**

Тривалість підвищення АТ упродовж доби (індекс часу або показник навантаження тиском) більш точно, ніж середні значення АТ, характеризує гіпербаричне навантаження на органи-мішені. Численні дослідження довели, що тривалість підвищення АТ є важливішим фактором ризику серцево-судинних ускладнень: встановлено тісний кореляційний зв'язок між індексом маси міокарда ЛШ, максимальною швидкістю наповнення ЛШ й індексом лівого передсердя з індексом часу, ніж із середніми й абсолютними

показниками АТ. Тому зменшення і нормалізація індексів часу, отримані в наших спостереженнях у результаті доповнення стандартної терапії препаратом Рамізес®, є істотним позитивним результатом, який впливає насамперед на прогноз захворювання.

Дослідження ролі варіабельності АТ показали тісну кореляційну залежність збільшення варіабельності АТ від тяжкості АГ, раннього розвитку ГЛШ та його діастолічної дисфункції. Таким чином, є всі підстави для того, щоб розглядати підвищену варіабельність АТ як незалежний фактор ризику ураження органів-мішеней і розвитку ускладнень при АГ. Проведене нами лікування саме у другій групі, яка отримувала стандартну терапію з додаванням препарату Рамізес®, сприяло вірогідному зменшенню варіабельності як САТ, так і ДАТ на 34 і 31% відповідно, чого не спостерігали в першій групі (p<0,05) (табл. 2).

Фрамінгемське дослідження, яке вважають еталоном епідеміологічних досліджень, виявило роль ранкового підвищення АТ у виникненні таких серцево-судинних ускладнень, як інсульти, інфаркти й раптова смерть, ризик яких був на 70% вищим у ранковий час порівняно з іншими періодами доби. У наших пацієнтів під впливом лікування рампірилом швидкість ранкового підвищення САТ вірогідно зменшилася майже удвічі, чого не спостерігали у групі, яка не отримувала рампірил (табл. 2).

Взаємозв'язок недостатнього нічного зниження АТ, відображеного показником добового індексу, чітко показав, що ступінь нічного зниження АТ є суттєвим і незалежним предиктором смертності. У нашому дослідженні на тлі лікування показники добового індексу АТ не зазнали будь-якого впливу, що, ймовірно, пов'язано з дизайном дослідження, до якого увійшли пацієнти-дипери без значних стійких порушень показників ДМАТ (з домінуючою у клініці стенокардією й СН). Проте не треба забувати, що всі пацієнти мали високий серцево-судинний ризик, і нормалізація показників добового профілю АТ для них набувала великого значення.

Таким чином, нормалізація внаслідок лікування майже всіх показників ДМАТ у пацієнтів із високим ризиком є суттєвим позитивним результатом, що впливає в першу чергу на віддалений прогноз захворювання, тобто сприяє профілактиці ускладнень. З огляду на те що всі пацієнти, які увійшли до дослідження, мали симптомну стенокардію, ми проаналізували динаміку показників холтеровського моніторингу ЕКГ під впливом лікування. Регулярне застосування антиангінальних і антисклеротичних препаратів, які входять до складу стандартної терапії ІХС, призвело до значного зниження кількості нападів кардіалгій та епізодів

зміщення сегмента ST, що було відзначено в обох групах лікування однаковою мірою (табл. 3). Такий результат був вираженим й очікуваним.

Антиангінальна дія препарату Рамізес® виявилася у вірогідному більш істотному впливі на сумарну добову тривалість ішемії: якщо цей показник у першій групі зменшився у 2,3 раза, то у групі рампірилу – у 3,8 раза з вірогідними розбіжностями між групами лікування. Антиішемічний й антиангінальний ефекти рампірилу поєднувалися з вірогідним зменшенням кількості шлуночкових і надшлуночкових екстрасистолій, зареєстрованих за добу, порівняно з групою, яка отримувала стандартну терапію ІХС. Антиаритмічний ефект рампірилу достовірно опосередкований через антиішемічну й антиремоделювальну дію цього препарату, що у разі довготривалого застосування сприяло більш істотному зменшенню електричної нестабільності міокарда внаслідок наявної серцево-судинної патології.

Антиатеросклеротичний ефект рампірилу доведено під час клінічного дослідження SECURE на підставі отриманого за допомогою ультрасонографії зменшення товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій. У нашому дослідженні через 6 місяців лікування з'явилася тенденція до зниження показника товщини комплексу інтима-медіа однаковою мірою в обох групах (0,95 – до лікування; 0,92 – в обох групах), що швидше за все є сумарним результатом впливу антисклеротичної дії багатьох препаратів, насамперед статинів, які є складовою стандартної терапії ІХС. Очевидний антисклеротичний ефект препарату Рамізес® не було виявлено, що, ймовірно, пов'язано з нетривалістю лікування, адже

у великих РКД цей ефект і вплив на сумарні кінцеві точки (ІМ, інсульт, раптова смерть) спостерігалися в більш віддаленому періоді (від 1 до 5 років).

Окремо треба зазначити, що хоча середня досягнута у групі доза препарату Рамізес® становила 7,65 мг/добу (2,5-10 мг), жодних побічних ефектів не зафіксовано. Зменшення дози проводили лише у разі некомфортного для хворого зниження АТ, що в цій ситуації ми не розглядали як побічний ефект. Протягом півроку контрольованого шомісяця лікування всі пацієнти перебували винятково на амбулаторному спостереженні.

Висновки

Застосування препарату Рамізес® (Фармак, Україна) упродовж 6 місяців у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком з ІХС та помірно систолічною дисфункцією сприяло більш суттєвому антиішемічному ефекту, ніж у пацієнтів, які отримували тільки стандартну терапію ІХС. Ці ефекти поєднувалися з більш істотною антигіпертензивною дією, що виявлялося в нормалізації показників добового профілю АТ.

Тривале лікування препаратом Рамізес® (Фармак, Україна) сприяло покращенню структурно-функціонального стану серця, що виявлялося у зменшенні індексу маси міокарда ЛШ унаслідок зменшення кінцево-сistolічного й кінцево-діастолічного об'ємів ЛШ, зростанню скоротливої функції ЛШ і зменшенню інструментальних ознак діастолічної дисфункції ЛШ. Зазначені зміни супроводжувалися вірогідним зменшенням ФК СН. Це ще раз довело антиремоделювальний ефект рампірилу та його ефективність щодо зменшення ознак ХСН.

Список літератури знаходиться в редакції. 3y

Таблиця 3. Динаміка показників холтеровського моніторингу ЕКГ

Показники	До лікування	Стандартна терапія (перша група)	Стандартна терапія + Рамізес® (друга група)
Частота серцевих скорочень, уд/хв	87,0 (82,5; 90,0)	83,0 (79,5; 86,0)*	81,0 (77,0; 84,0)*
Циркадні зміни	1,30 (1,24; 1,36)	1,22 (1,19; 1,30)*	1,23 (1,19; 1,28)*
Кількість нападів болю на добу	5,0 (4,0; 10,0)	1,5 (1,2; 1,9)*	1,4 (1,3; 1,8)*
Кількість епізодів зміщення ST на добу	7,4 (6,0; 9,2)	3,0 (2,2; 4,2)*	2,8 (2,0; 3,8)*
Сумарна добова тривалість ішемії, с	119,0 (67,5; 310,0)	50,0 (28,0; 60,0)*	31,0 (16,0; 41,0)*, **
Кількість шлуночкових екстрасистолій на добу	190,0 (150,0; 430,0)	45 (28,0; 60,0)*	33,0 (21,0; 38,0)*, **
Наявність епізодів шлуночкової тахікардії	11 (18,3 %)	0	0
Надшлуночкові екстрасистолії на добу	210,0 (155,0; 400,0)	82,0 (61,0; 121,0)*	55,0 (33,0; 60,0)*, **
Наявність епізодів надшлуночкової тахікардії	20 (33,3 %)	4 (13,3 %)*	4 (13,3 %)*

Фармак
www.farmak.ua

Рамізес®
Ramipril

**Сенсаційно
знижує ризик**

серцево-судинних подій та
розвиток цукрового діабету

Виробник: Фармак, м. Київ, вул. Фрунзе, 63. 0(44) 239 19 44

Регістраційні номери: UA1108020101, UA1108020102, UA1108020103, UA1108020104.
Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією та ознайомтеся з літературою.