

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАМИПРИЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Е.Г. Купчинская, И.В. Лизогуб, О.А. Волошина

*Национальный научный центр «Институт кардиологии имени
акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, рамиприл, гидрохлортиазид.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По официальным данным МЗ Украины, около 30% взрослого населения страны имеют повышенное артериальное давление. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о еще большей распространенности этой патологии, практически приобретающей характер эпидемии. Известно отрицательное влияние АГ на прогноз пациентов и возможность его существенного улучшения вследствие снижения артериального давления, значимое возрастание дополнительного суммарного сердечно-сосудистого риска при поражениях органов-мишеней — из низкого (при мягкой АГ), среднего (при умеренной АГ) и высокого (при тяжелой АГ) до соответственно высокого, высокого и очень высокого [2]. В то же время многочисленными исследованиями доказана возможность регрессии поражения органов-мишеней и значительного улучшения прогноза больных АГ под влиянием целого ряда антигипертензивных препаратов, что чаще связывают собственно со снижением артериального давления (АД). Следовательно, главной целью антигипертензивной терапии считается уменьшение смертности и риска развития сердечно-сосудистых осложнений, достижение регрессии поражений органов-мишеней. На основании результатов исследований выделены основные группы препаратов, благодаря которым достигается эта цель в той или иной степени. Разработаны предпочтительные показания для назначения препаратов той или иной группы в зависимости от характера сопутствующей патологии.

Среди препаратов, обладающих антигипертензивными свойствами, особое место занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), что обусловлено их фармакодинамическими свойствами. Многие представители этой группы имеют наивысшую степень доказательности эффективности, то есть положительное влияние этих препаратов на развитие осложнений и смертность подтверждены результатами много-

центровых исследований. Среди общих свойств иАПФ следует отметить достаточно выраженный антигипертензивный, органопротекторный эффекты, обусловленные уменьшением синтеза ангиотензина-II, активации ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, антидиуретического гормона, увеличением содержания брадикинина, азота оксида, простациклина, эндотелийзависимого фактора гиперполяризации (что обуславливает также уменьшение агрегации форменных элементов крови и фибринолитическое равновесие), антипролиферативными, отсутствием негативного влияния на липидный обмен, а в ряде случаев — его улучшением, антисклеротическими свойствами, способностью положительно влиять на метаболизм углеводов и инсулинорезистентность (препараты улучшают чувствительность тканей к инсулину, уменьшают частоту появления новых случаев сахарного диабета). Кардиопротекторный эффект препаратов этой группы проявляется замедлением развития и регресса ремоделирования левого желудочка, его гипертрофии, нарушений систолической и диастолической функции; ангиопротекторный — регрессом ремоделирования стенки артерий, антисклеротическими процессами, улучшением эластических свойств сосудов; нефропротекторный — уменьшением внутриклубочкового давления, фильтрационной фракции, микроальбуминурии, протеинурии, замедлением развития и прогрессирования нарушений функции почек [1, 3—8]. Многоцентровыми исследованиями доказана эффективность представителей этой группы препаратов при гипертрофии левого желудочка, его дисфункции, хронической сердечной недостаточности, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, при нарушениях мозгового кровообращения, при протеинурии, при нефропатии вне зависимости от наличия сахарного диабета, у больных сахарным диабетом. Препараты этой группы имеют несомненные преимущества у больных с нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов.

В то же время группа иАПФ достаточно неоднородна. И при наличии общегрупповых качеств практически каждый ее представитель имеет свои особенности. Количество иАПФ на фармацевтическом рынке нашей страны постоянно растет. Сегодня врачи имеют возможность при выборе иАПФ учитывать не только общегрупповые, но и отдельные характеристики препарата. Это позволяет в значительной степени индивидуализировать подходы к лечению с учетом клинических проявлений заболевания, наличия и характера сопутствующей патологии у конкретного пациента.

К завоевывающим рынок препаратам этой группы относится и рамиприл. Он является пролекарством, содержащим в качестве лиганда к иону цинка в молекуле АПФ карбоксильную группу. Трансформация препарата с образованием активного метаболита рамиприлата происходит в печени. Нарушение функции печени в этой связи может замедлять этот процесс, что, однако, значимо не влияет на эффекты препарата. Рамиприлат является липофильным веществом. По липофильности он уступает фозиноприлату, трандалоприлату, квинаприлату, но превосходит периндоприлат, эналаприлат и цилазаприлат. Считается, что липофильные иАПФ лучше проникают в ткани, чем гидрофильные, и их влияние на тканевую ренин-ангиотензиновую систему может оказаться более выраженным. Рамиприл хорошо всасывается (прием пищи лишь незначительно замедляет этот процесс, не влияя на эффективность препарата), интенсивность связывания с белками рамиприлата составляет 56%, а период выведения колеблется от 23 до 48 ч. Это позволяет принимать препарат один раз в сутки, что способствует увеличению приверженности пациентов к лечению. В то же время допускается, при необходимости усиления антигипертензивного эффекта лечения, увеличение кратности приема рамиприла [7], хотя это и может сопровождаться некоторым повышением его содержания в крови и тканях.

Имея ввиду возможность нарушения функции почек и/или печени, при выборе антигипертензивного препарата, в частности иАПФ, следует учитывать характер его выведения из организма. Напомним, что исключительно или преимущественно почками выделяются следующие иАПФ: лизиноприл (100%), цилазаприлат (100%), каптоприл (90%), эналаприлат (90%), периндоприлат (90%) и беназоприлат (90%). Важным достоинством рамиприлата является двойной путь его выведения — почками (примерно 60%) и желудочно-кишечным трактом (примерно 40%), что позволяет назначать его пациентам с небольшими изменениями функции почек или печени, не опасаясь значимой задержки препарата в организме. Однако следует помнить, что у пациентов с клиренсом креатинина 40 мл/мин концентрация препарата в крови все же возрастает. Двойной путь выведения имеют также фозиноприлат (50% — почками, 50% — печенью), спираприлат (соответственно 45 и 50%), мозексиприлат (40 и 60%), трандалоприлат выводится преимущественно печенью (15—30 и 85—70%).

Эффективность рамиприла в отношении уменьшения риска развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, смерти доказана результатами многоцентровых исследований. По данным исследования HOPE, рамиприл у больных с повышенным риском атеротромботических осложнений, заболеваниями сосудов, сахарным диабетом и артериальной гипертензией или факторами риска высоко достоверно снижал смертность и заболеваемость по сравнению с плацебо: частоту инфаркта миокарда (соответственно 9,9 и 12,3%; $P < 0,001$), инсультов (3,4 и 4,9%; $P < 0,001$), сердечно-сосудистой смерти (6,1 и 8,1%; $P < 0,001$). Независимо от исходных значений АД прием рамиприла в суточной дозе 10 мг (на фоне базисной терапии бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция) приводил к уменьшению количества инсультов на 32%. Следует отметить, что значимое уменьшение риска развития инсультов при лечении иАПФ доказано лишь для нескольких из них — рамиприла (HOPE), фозиноприла (PREVEND-IT), периндоприла в комбинации с индапамидом (PROGRESS). А прием лизиноприла (в исследовании ALLHAT) по сравнению с диуретиком хлорталидом в целом достоверно увеличивал частоту развития инсультов (на 15%), хотя в подгруппе пациентов европеоидной расы существенного различия в частоте развития инсультов в группе лизиноприла и хлорталидона не обнаружено. В исследовании AIRE были включены пациенты с острым инфарктом миокарда (3—10-й день заболевания) старше 18 лет; 1014 из них принимали рамиприл (2,5—5 мг), 992 — плацебо. Рамиприл снижал общий риск на 27% ($P = 0,002$), риск внезапной смерти — на 30% ($P = 0,011$). По данным двойного слепого, рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования APRES лечение рамиприлом (в суточной дозе 5 мг, затем 10 мг) больных со стенокардией напряжения и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса 30—50%) значимо ($P = 0,031$) уменьшало риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. У пациентов от 55 лет с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний или с сахарным диабетом и дополнительными факторами риска (исследование SECURE) терапия рамиприлом в дозе 2,5 или 10 мг в сутки способствовала уменьшению прогрессирования утолщения комплекса интима — медиа а. carotis. Более выражено в группе пациентов, принимавших 10 мг рамиприла в сутки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании изучена антигипертензивная эффективность рамиприла («Рамигексал» производства фирмы SANDOZ) и комбинированного препарата той же фирмы, содержащего 2,5 или 5 мг рамиприла и 12,5 или 25 мг гидрохлортазида. В исследование включали больных гипертонической болезнью I или II стадии (I или II степени) от 20 лет без серьезной сопутствующей патологии, не имеющих противопоказаний к приему иАПФ.

Все пациенты были предварительно обследованы для исключения симптоматической АГ и прочей патологии. Базисное исследование проводили до назначения антигипертензивных средств. После чего назначали 2,5 мг рамиприла в сутки (30 больных). Через 2 нед, если АД не нормализовалось, дозу препарата увеличивали до 5 мг/сут (13 больных) или назначали комбинированный препарат, содержащий 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлортиазида (13 больных). В случаях недостаточной эффективности лечения через 2 нед пациентам назначали препарат, содержащий 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида (18 больных). Общая продолжительность лечения составила 12 нед. Анализировали клиническое состояние больных, переносимость препарата, динамику офисного АД (которое измеряли трижды с интервалом 2 мин в положении пациента сидя), определяли ЧСС. До начала и в конце лечения проводили суточное мониторирование АД (использовали аппарат АВРМ-2, Венгрия, с измерением АД в период бодрствования каждые 15 мин, в период сна — каждые 30 мин). Также проводили доплерографию магистральных артерий головы на аппарате АЛОКА Pro Sound SSD-500 (Япония). Исследовали общую сонную артерию (ОСА), дистальный сегмент внутренней сонной артерии (ВСА) и позвоночную артерию (ПА) с обеих сторон. В изучаемых сосудистых областях определяли максимальную линейную скорость кровотока в систолу (СЛСК_{max}), минимальную линейную скорость кровотока в диастолу (ДЛСК_{max}), среднюю скорость кровотока (ССК) за один сердечный цикл. Толщину комплекса интима — медиа (КИМ) измеряли в верхнем отделе общей сонной артерии согласно существующим рекомендациям. Тонус и эластические свойства сосудов оценивали на основании значений индекса циркуляторного сопротивления сосуда (ИР) и индекса пульсации (ИП). Нормальные значения ИР находятся в пределах от 0,55 до 0,75 для общих и внутренних сонных артерий. Индекс пульсации характеризует непрерывность тока крови и сопротивление ее потоку. По данным С. Sipos и соавт. (1990), его нормальные граничные значения находятся в пределах от 1,5 до 2,0. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе лечения достичь нормализации офисного АД удалось суммарно у 80% включенных в исследование пациентов. При этом первичная низкая доза препарата (2,5 мг/сут) оказалась эффективной у 4 (13,3%) больных (все с мягкой АГ). Увеличение дозы рамиприла до 5 мг/сут или назначение рамиприла 2,5 мг + гидрохлортиазида 12,5 мг сопровождалось нормализацией офисного АД еще соответственно у 4 и 5 больных. В 6 случаях эффекта удалось достичь на фоне приема 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида. Остальные больные (11 человек) продолжили лечение 10 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида. Базисные значения офисного САД/ДАД в среднем по группе составили

(159,9 ± 1,2/95,5 ± 1,1) мм рт. ст., ЧСС — (72,5 ± 0,9) за 1 мин. В результате терапии САД/ДАД снизилось до (129,7 ± 1,1/80,1 ± 1,1) мм рт. ст. (P < 0,001), ЧСС значимо не изменилась и составила (71,7 ± 0,8) за 1 мин. Динамика показателей суточного мониторирования АД соответствовала динамике офисных значений САД и ДАД. Лечение сопровождалось существенным снижением САД и ДАД как в период бодрствования, так и во время сна, что обеспечивало достоверное (P < 0,001) снижение среднесуточного АД от (139,1 ± 1,9/89,9 ± 1,2) до (120,3 ± 1,2/73,4 ± 1,0) мм рт. ст. Следует отметить, что динамика суточного индекса (СИ) АД в определенной мере зависела от исходного характера суточного ритма АД. У большинства пациентов (преимущественно с нормальным суточным ритмом АД — dipper) СИ САД и ДАД значимо не изменялся. В то же время у 4 из 6 пациентов с исходно нарушенным суточным ритмом АД (по типу non-dipper) к концу лечения отметили его нормализацию, а у двоих — увеличение суточного индекса САД, не достигшее, однако, нормальных значений. Следует отметить, что у двоих из них нормализация суточного ритма АД достигнута при двухкратном приеме препарата в сутки — в утренние и вечерние часы.

Лечение способствовало улучшению самочувствия пациентов: уменьшению интенсивности и частоты возникновения головной боли, головокружения, фотопсий. Это может быть связано с влиянием препарата на показатели мозговой циркуляции. Несмотря на то, что лечение не сопровождалось статистически значимыми изменениями скоростных показателей мозгового кровотока (ССК, СЛСК, ДЛСК) в среднем по группе (составив, соответственно до и в конце наблюдения в правой общей сонной артерии (0,25 ± 0,01) и (0,26 ± 0,01) м/с; (0,55 ± 0,02) и (0,56 ± 0,02) м/с; (0,11 ± 0,01) и (0,11 ± 0,01) м/с), асимметрия между сосудами уменьшилась за счет увеличения объемного кровотока в сосудах с его исходным снижением, что свидетельствует об улучшении ауторегуляторных процессов. Кроме того, отмечали уменьшение индекса циркулярного сопротивления сосудов на 11% и индекса пульсации от (1,89 ± 0,01) до (1,78 ± 0,01) усл. ед. Увеличение ИР свидетельствует о повышении циркулярного сопротивления, а более низкие его значения — о снижении периферического сопротивления в бассейне исследуемой артерии. Уменьшение ИП, обусловленное увеличением максимальной диастолической скорости или средней скорости кровотока, указывает на снижение сопротивления потоку крови в исследуемой зоне. Полученные данные свидетельствуют об улучшении мозгового кровотока под влиянием рамиприла и его комбинации с гидрохлортиазидом у больных гипертонической болезнью. Существенных изменений толщины КИМ мы не наблюдали, хотя и была отмечена тенденция к его уменьшению у пациентов с исходным утолщением КИМ. Отсутствие достоверных изменений КИМ может быть связано с недостаточной продолжи-

тельностью лечения. Возможно, более длительный прием препаратов приведет к регрессии ремоделирования сосудов.

Трехмесячный прием рамиприла и его комбинации с гидрохлортиазидом не сопровождался существенными изменениями содержания в крови креатинина, холестерина, триглицеридов и глюкозы: соответственно до и в конце лечения значения этих показателей составили — $(79,1 \pm 2,2)$ и $(77,3 \pm 2,1)$ мкмоль/л, $(5,64 \pm 0,24)$ и $(5,56 \pm 0,25)$ ммоль/л, $(1,59 \pm 0,08)$ и $(1,57 \pm 0,08)$ ммоль/л, $(5,19 \pm 0,17)$ и $(5,08 \pm 0,16)$ ммоль/л.

Лечение все пациенты переносили хорошо. Сухой кашель (не потребовавший отмены лечения) возник у 1 больного, принимавшего 10 мг рамиприла в сутки, к концу второго месяца лечения. Ни у кого не отмечены побочные эффекты, которые требовали бы отмены препаратов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, антигипертензивная эффективность рамиприла является дозозависимой — повышение дозы препарата сопровождается нарастанием антигипертензивного эффекта, увеличивается количество пациентов с нормализацией АД. Увеличение эффекта также может быть достигнуто добавлением к монотерапии рамиприлом малых доз диуретика. У пациентов с исходно нарушенным суточным ритмом АД по типу non-dipper длительный прием рамиприла и его комбинации с гидрохлортиазидом способствует увеличению суточного индекса АД вплоть до его нормализации (по нашим данным, у 66,7% пациентов с исходным нарушением суточного ритма наблюдается его нормализация). Лечение положительно влияет на состояние мозгового кровотока. Удобный режим приема препарата, эффективность и хорошая переносимость обеспечивают приверженность пациентов к лечению.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Лутай М.И., Слобожской В.А.* Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 2. Дисфункция эндотелия — ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) // Укр. кардіол. журн.— 2001.— № 4.— С. 91—96.
2. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (Европейское общество по артериальной гипертензии, Европейское общество кардиологов, 2003) // Артериальная гипертензия.— 2004.— Т. 10, № 2.— С. 65—97.
3. *Свищенко Е.П., Коваленко В.Н.* Артериальная гипертензия. Практическое руководство.— К.: Морион, 2001.— 201 с.
4. *Califf R.M.* Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies // Eur. Heart J.— 2003.— Vol. 5.— P. 1453—1458.
5. *Santoro D., Natali A., Calombo C. et al.* Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension // Hypertension.— 1992.— Vol. 20.— P. 181—191.
6. The Heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in patients // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 342.— P. 145—153.
7. *Thybo N., Stephens N., Cooper A. et al.* Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patient with previously untreated essential hypertension // Hypertension.— 1995.— Vol. 25.— P. 474—481.
8. *Tomson PDR.* Hypertension Disease Management Guide, 2003.— 709 p.

ЕФЕКТИВНІСТЬ РАМІПРИЛУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

О.Г. Купчинська, І.В. Лизогуб, О.О. Волошина

Вивчено антигіпертензивну ефективність рамиприлу («Рамігексал») та комбінованого препарату, що містить 2,5 чи 5 мг та 12,5 або 25 мг гідрохлортиазиду у пацієнтів з гіпертонічною хворобою I чи II стадії віком від 20 років без серйозної супутньої патології. Дослідження засвідчило, що антигіпертензивна ефективність рамиприлу є дозозалежною — підвищення дози супроводжується наростанням антигіпертензивного ефекту, збільшується кількість пацієнтів з нормалізацією АТ. Ефект посилюється, якщо додати до монотерапії рамиприлом малі дози діуретика. У разі початково порушеного добового ритму АТ за типом non-dipper тривале застосування рамиприлу в комбінації з гідрохлортиазидом сприяє збільшенню добового індексу АТ аж до його нормалізації.

RAMIPRIL EFFICACY AT ARTERIAL HYPERTENSION

E.G. Kupchinska, I.V. Lyzogub, O.A. Voloshina

The investigation has been held of the antihypertensive efficacy of ramipril (Ramihexal) and combined preparation containing 2,5 or 5 mg and 12,5 or 25 mg of hydrochlorothiazide in patients with I or II stage essential hypertension aged 20 years and more without significant concurrent pathology. The ramipril antihypertensive efficacy appeared to be dose-dependent — the dose increase was accompanied with the growth of antihypertensive effect and the number of patients with AP normalization increases. This effect was intensified if ramipril monotherapy was complemented with the small diuretic doses. In the case of the initial non-dipper violations of 24-hours AP rhythm the long term use of ramipril with its combination with hydrochlorothiazide promoted the increase of the 24-hours AP index to up to its normalization.