

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ И НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА РАМИПРИЛА

Д.А. Напалков*, Е.Н. Головенко

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

Кардиопротективные и нефропротективные свойства ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла

Д.А. Напалков*, Е.Н. Головенко

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

В настоящее время сохраняется большой интерес к группе ингибиторов АПФ, обладающих кардио- и нефропротективным эффектами. В статье на примере ряда исследований показана эффективность рамиприла при профилактике ишемической болезни сердца, а также его позитивное влияние на состояние миокарда у подростков. Отмечена также способность рамиприла тормозить прогрессирование заболевания почек как диабетической, так и недиабетической природы.

Ключевые слова: рамиприл, ингибитор АПФ, артериальная гипертензия, альбуминурия, гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий.

РФК 2009;2:79-82

Cardioprotective and nephroprotective effects of angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril

D.A. Napalkov*, E.N. Golovenko

Moscow Medical Academy named after I.M.Sechenov, Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

There is great interest to ACE inhibitors which have cardioprotective and nephroprotective effects. Ramipril efficacy in ischemic heart disease prevention as well as ramipril positive effect on myocardium in adolescents is presented on the base of some trails. Ramipril ability to delay of diabetic and non-diabetic nephropathy progression is also discussed.

Keywords: ramipril, ACE inhibitor, arterial hypertension, albuminuria, left ventricle hypertrophy, atrial fibrillation.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:79-82

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dminap@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во многих странах мира и занимают одно из центральных мест при определении показателей общей смертности. Артериальная гипертензия (АГ) считается одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Неблагоприятно влияют на прогноз больных АГ поражение органов-мишеней, в том числе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и ухудшение функционального состояния почек (повышение содержания креатинина в плазме крови, низкие значения гломерулярной фильтрации, появление микроальбуминурии).

Эпидемиологические и экспериментальные данные продемонстрировали, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений. В этой связи уменьшение активности РААС и устранение негативных эффектов ангиотензина II до сих пор являются важнейшими задачами терапии АГ и других ССЗ. Традиционно к препаратам, воздействующим на РААС, относят ингибиторы АПФ (иАПФ). Одним из представителей этого класса препаратов является рамиприл, продемонстрировавший во многих клинических исследованиях кардио- и неф-

ропротективное действие. Если антигипертензивный эффект рамиприла как представителя иАПФ не вызывает сомнений, то другие его эффекты могут представлять особый интерес для практикующих врачей.

Кардиопротективный эффект рамиприла

У пациентов с АГ развитие ГЛЖ сопровождается нарушениями его диастолической, а со временем и систолической функции с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Практически для всех иАПФ доказано позитивное влияние рамиприла на ГЛЖ у взрослых пациентов. Вызывают интерес последние данные об эффективности рамиприла при АГ у подростков [1]. В исследовании T. Seeman et al. рамиприл в течение полугода назначался 21 подростку (средний возраст 15 лет) с почечной (76%) и эссенциальной (24%) АГ. Терапия рамиприлом приводила к достоверному уменьшению массы миокарда ЛЖ и регрессии имеющейся ГЛЖ у 75% пациентов [1].

В мета-анализе трех исследований [2-4], в которые было включено более 9000 пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, было показано, что применение иАПФ снижало риск развития ИМ на 23%. Этот эффект не зависел от степени снижения АД, этиологии заболевания сердца, наличия сахарного диабета (СД)

и сопутствующей терапии другими лекарственными препаратами. Можно предположить, что иАПФ могут назначаться в качестве первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС).

Эта гипотеза нашла подтверждение в проспективном рандомизированном клиническом исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). В исследование вошли 10 576 пациентов старше 55 лет, имеющих в анамнезе ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), атеросклероз периферических артерий или СД в сочетании с одним или более факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, повышенный уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, курение, микроальбуминурия) [5]. Все пациенты в течение 7-10 дней получали рамиприл, 2,5 мг/сут, затем плацебо в течение 10-14 дней. 1 035 пациентов были исключены из исследования на этом этапе по причине низкой приверженности лечению или развития побочных эффектов (повышение уровня калия или креатинина в сыворотке). Оставшиеся 9 541 пациент были рандомизированы на три группы, в которых получали рамиприл в дозе 10 мг/сутки или плацебо, а 244 человека продолжили принимать рамиприл в суточной дозе 2,5 мг.

За время наблюдения в группе пациентов, получавших рамиприл, конечные точки (ИМ, ОНМК или сердечно-сосудистая смерть) были отмечены у 651 человек (14%), а в группе плацебо – у 826 (17,8%; $p < 0,001$). Аналогичные данные были получены при анализе конечных точек по отдельности. В группе рамиприла было проведено значительно меньше интервенционных процедур (742 против 852 в группе плацебо; $p = 0,002$), при этом частота госпитализаций по поводу ХСН также оказалась ниже (141 против 160 в группе плацебо; $p = 0,25$). Помимо этого, среди пациентов, получавших рамиприл, значительно реже возникала внезапная остановка сердца (37 против 59, относительный риск 0,62, $p = 0,02$) и ХСН (417 против 535, относительный риск 0,77, $p < 0,001$) [6].

Таким образом, по результатам этого исследования также можно предположить наличие у рамиприла антиишемического действия (наряду с другими позитивными эффектами). Это заложило основу для дальнейшего изучения применения иАПФ с целью первичной и вторичной профилактики ИБС.

После публикации данных исследования HOPE значительно возросла частота назначения различных ингибиторов АПФ пациентам, перенесшим ИМ, поскольку эффект рамиприла расценивался как класс-специфический. В связи с этим было проведено ретроспективное исследование по оценке влияния иАПФ на смертность в течение первого года после перенесенного ИМ у пожилых пациентов.

В исследование L. Pilots et al. были включены 7 512

пациентов в возрасте 65 лет и старше, которым назначались иАПФ в течение 30 дней после перенесенного ИМ и которые принимали эти препараты не менее 1 года. Наиболее часто назначались эналаприл (34%) и лизиноприл (29%), несколько реже – фозиноприл (12%), рамиприл (12%); в 6% случаев был назначен каптоприл, в 4% – квинаприл, в 3% – периндоприл. При сравнении оказалось, что сердечно-сосудистая смертность в течение первого года после ИМ была наименьшей у пациентов, получавших терапию рамиприлом [7].

Сходным по содержанию оказалось исследование AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy), в котором изучалось влияние рамиприла на выживаемость у больных, перенесших ИМ. С 3-го по 10-й день после перенесенного ИМ пациенты рандомизировались в две группы лечения: рамиприлом (1 004 пациента) и плацебо (992 пациента). В исследование не включались пациенты с тяжелой ХСН (IV ФК по NYHA) и нестабильной гемодинамикой. Период наблюдения составил 6-15 месяцев. Уровень смертности в группе рамиприла был значительно ниже, чем в группе плацебо (170 пациентов, 17%; 222 пациентов, 23%, соответственно). Также достоверно реже в группе рамиприла развивалась тяжелая ХСН (143 человека, 14%; в группе плацебо – 178 человек, 18%). Частота нежелательных явлений в обеих группах была практически одинаковой: синкопальные состояния – 2,4% в группе рамиприла, 1,7% в группе плацебо, артериальная гипотензия – 4,2% и 2,3%, соответственно, почечная недостаточность – 1,5% и 1,2%, соответственно [8].

В дополнительном исследовании AIREX (AIRE: Extension) при наблюдении в течение 3-х лет было показано сохранение эффектов рамиприла. По сравнению с плацебо сердечно-сосудистая смертность у данной группы пациентов, принимавших рамиприл, оставалась ниже [9].

Интересно, что большую клиническую значимость имело время назначения рамиприла по отношению к коронарному событию. Так, в исследовании HEART (The Healing and Early Afterload Reducing Therapy) было показано, что раннее начало терапии рамиприлом в дозе 10 мг/сут (с первых суток перенесенного ИМ) замедляет ремоделирование ЛЖ и способствует более выраженному улучшению его систолической функции в дальнейшем, чем при отсроченном назначении препарата [10]. Также было показано, что назначение препарата в меньших дозах не влияло на частоту артериальной гипотензии, однако снижало эффективность лечения в отношении конечных точек исследования.

Совсем недавно в исследовании F. Beluzzi et al. был показан еще один кардиопротективный эффект рамиприла, являющийся, по своей сути, антиаритмическим. В исследование включались пациенты с впервые

в жизни возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП), не имеющие АГ и заболеваний сердца. После медикаментозной кардиоверсии пациенты были распределены на 2 группы: 31 человек получал рамиприл в дозе 5 мг/сутки и 31 человек – плацебо. В течение ближайших 3 лет пароксизм ФП рецидивировал у 10 пациентов в группе плацебо и только у 3 – в группе рамиприла ($p < 0,03$). Авторы полагают, что антиаритмическое действие рамиприла реализуется за счет нескольких механизмов: уменьшения размеров предсердия, снижения симпатического тонуса и активности локальных ренин-ангиотензиновых систем, восстановления электролитного баланса. Рамиприл оказывал свой антиаритмический эффект у пациентов с нормальным (130-139 мм рт.ст.) уровнем систолического АД [11]. Полученные данные могут в перспективе расширить показания к применению данного препарата в кардиологической практике.

Нефропротективный эффект рамиприла

При большинстве хронических заболеваний почек, протекающих с протеинурией, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) неуклонно снижается. При этом важную роль в прогрессировании патологии почек играет АГ. В настоящее время доказано, что нормализация систолического АД снижает темпы развития почечной недостаточности у пациентов, страдающих СД [12, 13]. Однако при одинаковом по силе антигипертензивном эффекте оказалось, что иАПФ обладают одним из наиболее мощных нефропротективных эффектов по сравнению с другими препаратами [14-16]. В большинстве исследований, посвященных этой проблеме, нефропротективное действие ингибиторов АПФ клинически сопровождалось уменьшением степени альбуминурии [17, 18]. Это связано с влиянием ингибиторов АПФ на барьерную функцию клубочков по отношению к крупным молекулам. Вероятно, этот эффект иАПФ является одним из механизмов реализации их нефропротективного действия, поскольку некоторые белки обладают токсичными свойствами при попадании в почечный интерстиций.

В исследовании ATLANTIS (ACE-Inhibitor trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-dependent Subjects) было продемонстрировано, что рамиприл в значительной степени снижал микроальбуминурию и препятствовал ее прогрессии у больных СД 1-го типа. При этом не было выявлено значимых различий при терапии рамиприлом в дозе 1,25 и 5 мг/сутки [19]. Однако в исследовании DIABHYCAR, включавшем пациентов с СД 2-го типа, рамиприл в суточной дозе 1,25 мг/сутки не оказывал существенного влияния как на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, так и на прогрессирование почечной патологии [20]. Таким об-

разом, у пациентов, страдающих СД, рамиприл в стандартной терапевтической дозе оказывает выраженный нефропротективный эффект. Однако оставалось неясным, можно ли распространять полученные данные на пациентов, у которых метаболизм глюкозы не нарушен. В связи с этим было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению нефропротективного эффекта рамиприла у пациентов с протеинурией, не связанной с диабетической нефропатией.

В исследовании REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy) вошли 352 пациента, которые были разделены на 2 группы в зависимости от исходного уровня протеинурии (1-3 г/сут и > 3 г/сут). В обеих группах пациенты были рандомизированы на 2 подгруппы и получали терапию рамиприлом или плацебо [21]. Результаты исследования показали, что рамиприл снижал темпы ухудшения клубочковой фильтрации и в два раза уменьшал риск развития терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с хронической нефропатией и протеинурией (3 г/сут и более) в отсутствие нарушений метаболизма глюкозы при сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами. При более продолжительном наблюдении было показано, что длительное лечение рамиприлом (36 месяцев и более) уменьшает потребность таких пациентов в проведении гемодиализа [22].

Вопрос о том, насколько нефропротективный эффект рамиприла зависит от степени снижения АД, остается до конца не решенным. С одной стороны, известно, что снижение АД само по себе уменьшает выделение белка с мочой и тормозит прогрессирование почечной недостаточности. С другой стороны, выраженность нефропротективного эффекта рамиприла в исследовании REIN не зависела от исходного уровня АД и уровня АД, установившегося на фоне лечения.

В связи с сохраняющимся интересом ученых-кардиологов и клиницистов к ингибиторам АПФ можно

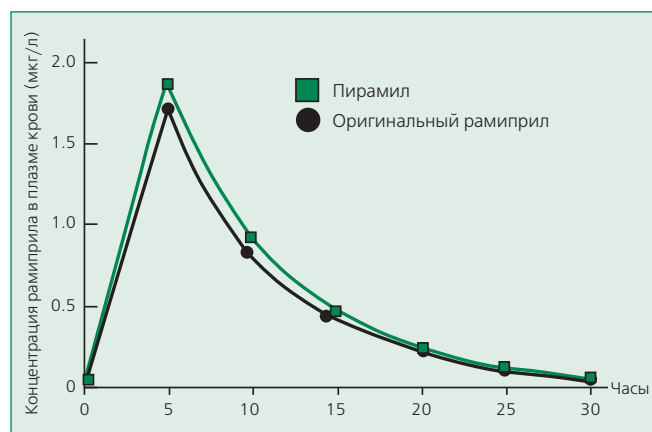


Рисунок 1. Кривые изменения концентрации рамиприла в плазме крови

приветствовать появление на российском фармацевтическом рынке нового дженерика рамиприла – препарата Пирамил® (компания «Сандоз»). В Чехии в 2002 г. проводилось исследование биоэквивалентности оригинального рамиприла (Деликс®, компания «Хехст АГ») и Пирамила® на здоровых добровольцах. В результате данного исследования был сделан вывод о биоэквивалентности Пирамила® и оригинального рамиприла при однократном приеме. При 90% доверительном интервале полученные данные по обоим первичным параметрам биоэквивалентности АУС и *Stax* рамиприлата находились в рам-

ках общепринятого диапазона биоэквивалентности от 0,80 до 1,25 (рис.).

Заключение

Рамиприл является эффективным ингибитором АПФ, обладающим выраженным кардиопротективным и нефропротективным действием. Его назначение пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, имеющим риск возникновения или прогрессирования заболеваний сердца и почек, способно в значительной степени улучшить их прогноз.

Литература

- Seeman T., Gilík J., Vondrák K. et al. Regression of left-ventricle hypertrophy in children and adolescents with hypertension during ramipril monotherapy. *Am J Hypertens* 2007;20(9):990-6.
- Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90(4):2056-69.
- Yusuf S., Pepine C.J., Garces C. et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340(8829):1173-8.
- Pfeffer M.A., Braunwald E., Moyé L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
- Tu K., Mamdani M.M., Jacka R.M. et al. The striking effect of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario. *CMAJ* 2003;168(5):553-7.
- Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E. et al. Mortality Rates in Elderly Patients Who Take Different Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors after Acute Myocardial Infarction: A Class Effect? *Ann Intern Med* 2004;141(2):102-12.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. AIRE Study Investigators. *Lancet* 1993; 342(8875):821-8.
- Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997;349(9064):1493-97.
- Pfeffer M.A., Greaves S.C., Arnold J.M. et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997;95(12):2643-51.
- Beluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(1):24-9.
- Mogensen C.E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6343):685-89.
- Parving H.H., Andersen A.R., Smidt U.M., Swendsen P.A. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1(8335):1175-9.
- Björck S., Mulec H., Johnsen S.A. et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304(6823):339-43.
- Parving H.H., Hommel E., Smidt U.M. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1988;297(6656):1086-91.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde E.D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62.
- Kasiske B.L., Kalil R.S., Ma J.Z. et al. Effects of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118(2):129-38.
- Weidmann P., Schneider M., Böhlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 9):39-45.
- O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T. et al. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension. The ATLANTIS study group. *Diabetes Care* 2000;23(12):1823-9.
- Marre M., Lieve M., Chatellier G. et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328(7438):495.
- Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354(9175):359-64.
- Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998;352(9136):1252-6.