

# Лікування хворих із високим серцево-судинним ризиком

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати перші позиції з-поміж причин інвалідності та смертності серед населення всього світу. Раннє виявлення факторів ризику ССЗ та їхня адекватна корекція забезпечують ефективне попередження кардіоваскулярних катастроф і зменшення асоційованих із ними летальних наслідків. Про сучасні терапевтичні підходи щодо профілактики та лікування ССЗ розповів Юрій Миколайович Сіренко, д. мед. н., професор кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, завідувач відділення симптоматичних гіпертензій Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України (м. Київ).**



Ю.М. Сіренко

Патогенетичною основою для виникнення й розвитку ССЗ та їхніх ускладнень є порушення функції ендотелію – метаболічно високоактивного «органа», що забезпечує оптимальне функціонування всіх судин. Загальна маса ендотелію судин становить приблизно стільки ж, скільки важить печінка, – майже 2,5 кг. Загальна площа ендотелію – практично 600 м<sup>2</sup>.

Відомо, що ендотелій утримує баланс між вазодилатувальними та вазоконстрикторними факторами, регулює ріст і проліферацію субендотеліальних клітинних та неклітинних структур, а також впливає на судинну проникність (Harrison et al., 2002). Метаболічна функція ендотелію полягає не тільки в синтезі вазоактивних речовин, але й інактивації певних субстанцій, які циркулюють у крові – ацетилхоліну, гістаміну, брадикініну, катехоламінів тощо (Aird, 2005; Cines et al., 1998; Galley, Webster, 2004).

Порушення функції ендотелію лежить в основі концепції серцево-судинного (СС) континууму. Вона була сформульована 1991 р. американськими патолофізіологом V. Dzau та клініцистом E. Braunwald. Слово «континуум» походить із математики й означає безперервність існування функції в будь-який період. Процес формування атеросклерозу під впливом різноманітних факторів ризику також є безперервним процесом, що триває протягом кількох десятиліть в організмі кожної людини.

До основних факторів ризику, які зумовлюють прогресування атеросклерозу, відносять артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію, цукровий діабет (ЦД) та інсулінорезистентність. Окрім того, певну роль відіграють такі поведінкові чинники, як куріння, низька фізична активність, надмірна маса тіла і нерациональне харчування. Взаємодія усіх цих факторів ризику в кінцевому результаті призводить до розвитку різних атеротромботичних ускладнень, як-то коронарний тромбоз, тромбоз мозкових, периферичних судин тощо.

При виникненні тромбоземічних подій у вінцевих судинах поступово відбуваються структурні зміни в міокарді, що зумовлює зниження його скоротливості та дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Наслідком підвищення навантаження на інтактні кардіоміоцити як при ІМ, так і АГ є гіпертрофія кардіоміоцитів за рахунок продукції саркоплазматичних скорочувальних одиниць. Процес структурно-геометричних змін серця називається ремоделюванням міокарда і на кінцевому етапі призводить до формування термінальної стадії серцевої недостатності (СН).

Слід відмітити, що ймовірність виникнення повторних атеротромботичних ускладнень протягом першого року після перенесеного інсульту спостерігається у 10,6% хворих, а після інфаркту міокарда (ІМ) – у 6%. Якщо від моменту розвитку інфаркту або інсульту минув більш ніж рік, частота розвитку повторних СС-катастроф у цих пацієнтів стає однаковою – 5,2% на рік (Karlan et al., 2005).

Як обрати найоптимальнішу лікувальну стратегію у пацієнтів із високим СС-ризиком? Торік вийшли нові рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС). Термін «хронічний коронарний синдром» з'явився в цій настанові вперше. Раніше замість нього вживали поняття «стабільна стенокардія». Ці зміни зумовлені застосуванням у таких хворих різних методів реваскуляризації міокарда, внаслідок чого симптоми стенокардії нівелюються, але атеросклероз коронарних судин залишається. Тому в нових рекомендаціях було виділено шість різних клінічних сценаріїв перебігу ХКС. При цьому використання антиішемічного медикаментозного лікування розподілено на чотири кроки. Основу на всіх етапах лікування осіб із ХКС становлять три групи препаратів – β-блокатори (ББ), антагоністи кальцієвих каналів (АКК) та нітрати тривалої дії. Проте антиангінальна терапія не впливає на прогноз у хворих на ССЗ.

Важливо розуміти, що прогноз у таких пацієнтів значною мірою залежить від впливу тієї чи іншої медикаментозної терапії саме на судинну стінку, тобто, насамперед, на ендотелій. У численних рандомізованих клінічних дослідженнях було доведено вплив інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) практично на всі

ланки СС-континууму завдяки зменшенню активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Відповідно до нових рекомендацій щодо лікування осіб із ХКС, іАПФ слід призначати всім пацієнтам, які мають АГ, СН або ЦД (I, A). Також у пацієнтів з АГ та нещодавно перенесеним ІМ потрібно застосовувати блокатори РААС і ББ. При цьому рекомендоване наступне досягнення цільових рівнів офісного артеріального тиску (АТ): систолічний АТ має бути в межах 120-130 мм рт. ст. для загальної популяції та 130/140 мм рт. ст. для осіб похилого віку (>65 років).

У даному контексті треба згадати про цікаве клінічне дослідження ISCHEMIA, перші результати якого було оприлюднено в листопаді минулого року (Reynolds et al., 2019). Дану роботу організував і профінансував уряд США із метою визначення оптимального підходу до лікування хворих на ХКС. Учасників розділили на дві групи, виключивши пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії, що є абсолютним показанням для реваскуляризації. В першій групі використовували інтервенційні методи лікування, у другій – тільки медикаментозну терапію. При цьому ББ застосовували майже в 90% хворих обох груп, АКК – у 40%. Через п'ять років спостереження було продемонстровано, що загальна смертність в обох групах не відрізнялася. Тобто оптимальна фармакотерапія в пацієнтів із ССЗ, зокрема із високим ризиком, є прийнятною лікувальною тактикою за умови використання препаратів із доведеною клінічною ефективністю та позитивним впливом на прогноз у майбутньому.

Серед сучасних представників іАПФ із доведеною клінічною ефективністю в лікуванні АГ, постінфарктної дисфункції ЛШ, хронічної СН, хронічної ниркової дисфункції, регресі гіпертрофії ЛШ варто відзначити препарат **раміприл**. Це високоліпофільний іАПФ, який добре проникає до тканин, впливаючи як на циркулювальну, так і тканинну РААС, що забезпечує його органопротекторні властивості. Важливо відмітити, що раміприл має подвійний шлях виведення – печінковий та нирковий. У разі перорального приймання раміприл активно всмоктується протягом однієї години, а максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2-4 години після застосування. У дослідженні фармакокінетичних особливостей даного препарату було показано, що використання раміприлу на ніч асоційоване з суттєвим зниженням АТ та його ефективнішим контролем (Svensson et al., 2001).

Сприятливий антигіпертензивний ефект раміприлу був підтверджений у масштабному клінічному випробуванні CARE, в якому брали участь понад 11 тис. пацієнтів з АГ. Раміприл призначали в амбулаторних умовах із титруванням дози від 2,5 до 10 мг. Так, у середньому систолічний АТ на тлі терапії знижувався на 21,3 мм рт. ст., а діастолічний – на 13,8 мм рт. ст. (Karlan et al., 1996).

Органопротекторні властивості раміприлу були доведені у низці клінічних досліджень. Так, у HUCAR оцінювали регрес гіпертрофії ЛШ у 115 осіб із АГ та гіпертрофією ЛШ на тлі застосування раміприлу в різних дозах – від 1,25 до 5 мг. При цьому навіть за умов приймання мінімальної дози препарату, яка не впливає на рівень АТ, спостерігався регрес гіпертрофії ЛШ. Збільшення дози раміприлу асоціювалося як з ефективним зниженням АТ, так із виразнішим регресом гіпертрофії ЛШ (Lievre et al., 1995).

У дослідженні SECURE у пацієнтів з АГ за допомогою ультразвукового методу оцінювали динаміку товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій на тлі терапії раміприлом. Так, при застосуванні даного препарату у високій клінічно значущій дозі (10 мг) спостерігалось уповільнення прогресування атеросклеротичних змін у сонних артеріях на 37%. При цьому позитивна динаміка відмічалася і при використанні раміприлу в дозі 2,5 мг, що свідчить про його ефективний вплив саме на судинну стінку за рахунок блокади РААС (Lonn et al., 2001).

Особливо важливими для нефрологів стали результати випробування REIN, де ефективність раміприлу оцінювали в осіб із тяжким ураженням нирок недіабетичного характеру. У цьому дослідженні взяли участь 352 пацієнти з виразною протеїнурією та зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Було показано, що застосування раміприлу

протягом п'ятих років асоціювалося зі зниженням двічі частоти виникнення термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) та необхідності застосування діалізу (Ruggenti et al., 2001). Завдяки отриманим даним, на сьогодні при ХХН у клінічній практиці використовують блокатори РААС як для ефективного контролю АТ, так і для попередження прогресування ниркової дисфункції. Саме раміприл став першим препаратом, який підтвердив свою ефективність та безпеку застосування у таких випадках.

Найважливішими для щоденної практичної діяльності лікарів стали результати широкомасштабного багатоцентрового дослідження NOPE, до якого увійшли 9297 хворих із високим СС-ризиком. Критеріями включення були наявність ішемічної хвороби серця, порушень мозкового кровообігу в анамнезі, захворювання периферичних артерій, а також ЦД у поєднанні з будь-яким іншим фактором ризику (АГ, дисліпідемією, курінням, мікроальбумінурією). Слід зазначити, що на час проведення випробування (90-ті рр. ХХ ст.) іАПФ не використовували для лікування атеросклерозу. В дослідженні NOPE раміприл призначали додатково до терапії, яку на той момент вважали оптимальною, а режим дозування був 10 мг на ніч.

За період спостереження, який тривав 4,5 роки, на тлі терапії раміприлом було продемонстроване достовірне зниження ризику розвитку СС-катастроф у вказаній категорії пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Зокрема, ймовірність розвитку ІМ та інсульту зменшилася на 20 і 22% відповідно. Також ризик СС-смерті знизився на 26%.

Основний висновок дослідження NOPE: було вперше виявлено здатність іАПФ попереджати серйозні СС-ускладнення у пацієнтів із високим ризиком, але без ознак СН (Sleight et al., 2000). Слід згадати також про результати субдослідження MICRO-NOPE, які свідчили про зменшення кількості мікросудинних ускладнень та частоти розвитку ХХН в осіб із ЦД 2-го типу на тлі терапії раміприлом у дозі 10 мг/добу (Gerstein et al., 2001). Тому на сьогодні препаратами вибору для вторинної профілактики ССЗ у хворих на ЦД є блокатори РААС.

Дуже цікавими стали результати дослідження NOPE-TOO, яке стало продовженням NOPE. У ньому спостерігали за пацієнтами, що і далі застосовували раміприл та були переведені на даний препарат із прийманням плацебо. Наприкінці періоду додаткового спостереження на тлі однакового лікування частота розвитку всіх СС-ускладнень достовірно зменшувалася в обох групах, але суттєвіше зниження і тривале утримання цієї різниці було саме в тих хворих, які отримували раміприл із перших днів від початку дослідження NOPE (Bosch et al., 2005). Таким чином, наведені дані свідчать про доцільність та користь раннього початку терапії раміприлом у пацієнтів із високим СС-ризиком.

Крім того, у дослідженні G. Mancia et al. (2011) було показано, що серед різних іАПФ найбільша прихильність до терапії відмічалася при застосуванні раміприлу, а найменша – каптоприлу через коротку тривалість дії та необхідність кількаразового приймання на добу. Якщо розглядати частоту призначення різних іАПФ в європейських країнах, раміприл за кількістю продажів займає перше місце, особливо після публікації результатів дослідження NOPE, вже кілька років поспіль.

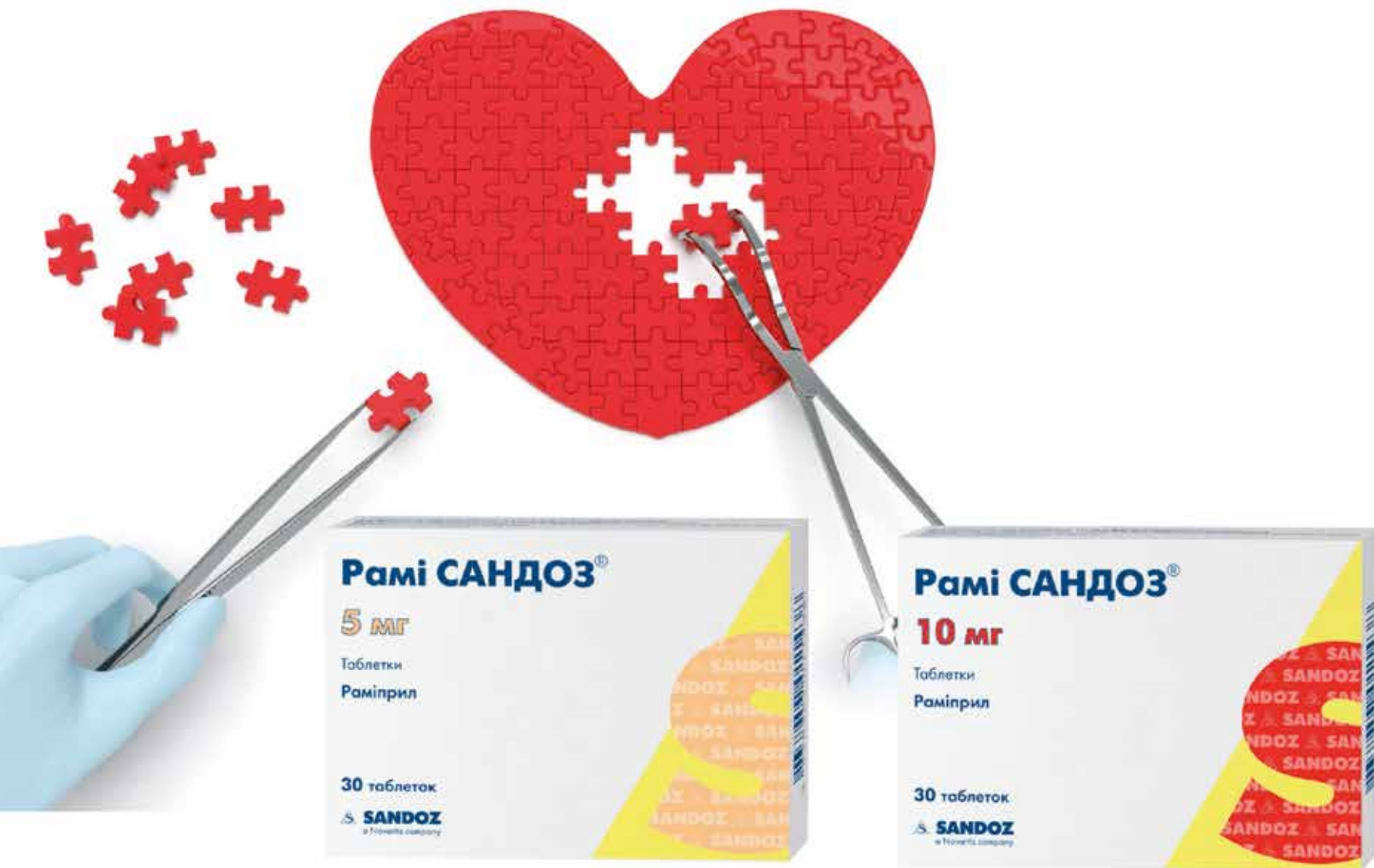
Таким чином, раміприл – антигіпертензивний препарат із прогноз-модифікувальним ефектом. Адже цей лікарський засіб впливає на всі етапи СС-континууму та забезпечує дієве попередження фатальних СС-подій.

Підготувала Людмила Оніщук

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

3-01-РАМ-РЕЦ-0620

# РАМІ САНДОЗ® - ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ АТ ТА ЗАХИСТ ОРГАНІВ МІШЕНЕЙ<sup>1,3,\*</sup>



- 🧩 Доведена органопротекторна дія<sup>3</sup>
- 🧩 Широкий спектр показань<sup>2</sup>
- 🧩 Збалансованість виведення:  
нирки 60%, печінка 40 %<sup>1</sup>
- 🧩 Застосовується 1 раз на добу,  
незалежно від прийому їжі<sup>2</sup>

1. Vuong A.D. and Annis L.G. Ramipril for the prevention and treatment of cardiovascular disease. The Ann of Pharmacother. 2003; 37(3): 412 -419. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз®. 3. HOPE and MICRO-HOPE study investigators: The Lancet, 2000. 355 (9200): 253-259. \*Мається на увазі доведена органопротекторна дія молекули раміприлу.

#### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз® (Ramipril)

Діюча речовина: 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу; цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/добу. Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. РП: UA/11299/01/02, UA/11299/01/03. Категорія відпуску. За рецептом.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-07-PAM-PEЦ-0219