

# Тритаце: «универсальный» ингибитор

**Согласно современным представлениям ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) являются препаратами первой линии в терапии ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Ответ на вопрос о том, выбор какого препарата в пределах класса можно считать оптимальным, может быть получен в ходе анализа накопленной доказательной базы.**

Хорошо известно, что такой класс антигипертензивных препаратов, как иАПФ, весьма разнороден и представлен средствами, подтвердившими свою эффективность на том или ином этапе сердечно-сосудистого континуума. Отечественный фармацевтический рынок сегодня изобилует множеством оригинальных и генерических препаратов иАПФ. Вполне закономерно возникает вопрос, существует ли иАПФ с универсальным спектром показаний к применению на всех этапах кардиоваскулярного континуума? Теоретически такой препарат должен характеризоваться выраженной антигипертензивной активностью, редуцирующим влиянием на гипертрофию левого желудочка; обязательно способствовать улучшению прогноза пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), хронической сердечной и почечной недостаточностью в анамнезе; предупреждать возникновение кардиоваскулярных осложнений у лиц высокого риска. В поисках такого «универсального» иАПФ обратимся к результатам, полученным в ходе крупных многоцентровых испытаний.

Одной из ранних работ, в которой удалось показать высокий уровень антигипертензивной активности рамиприла, было открытое обсервационное исследование CARE. В нем на протяжении 8 нед врачи общей практики наблюдали 11 100 больных с легкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ). Было показано, что прием рамиприла в дозе до 10 мг/сут позволяет добиться хороших результатов лечения. У пациентов с легкой и умеренной АГ целевой уровень артериального давления (АД) был достигнут на фоне монотерапии рамиприлом в 86% случаев, что можно характеризовать как более чем успешный результат. У больных с изолированной систолической АГ достижение целевых значений систолического АД (САД) было отмечено в 70% случаев (N. Kaplan, 1996).

Большинство специалистов считает, что помимо позитивной динамики значений офисного АД, чрезвычайно важно добиться нормализации показателей их суточного профиля. Способность рамиприла положительным образом влиять на суточный профиль АД была подтверждена в рамках субисследования HOPE, в котором изучали данные 38 больных АГ, 20 из которых получали 10 мг рамиприла, а 18 — плацебо. Суточное мониторирование АД проводили сразу после включения и через год после приема препарата. Во время второго визита САД достоверно снизилось на 10 мм рт. ст., а диастолическое (ДАД) на 4 мм рт. ст. ( $p < 0,03$ ). Суточный профиль улучшался в основном за счет снижения ночного АД: систолического — на 17 мм рт. ст., диастолического — на 8 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) (P. Svensson et al., 2001).

В исследовании HUSAR была продемонстрирована способность рамиприла вызывать уменьшение выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ. Всего 115 пациентов были рандомизированы в 3 группы — группу рамиприла в суточной дозе 1,25 мг, группу рамиприла в дозе 5 мг/сут и группу контроля (плацебо). Средством базисной терапии был один из диуретиков. Длительность приема препаратов составляла 16 месяцев. Степень выраженности ГЛЖ оценивали по данным эхокардиографии. Так, в группе плацебо отмечали увеличение массы миокарда на 9,1 г. В обеих группах рамиприла, напротив, отмечали его снижение, причем эффект был дозозависимым: в конце периода наблюдения масса миокарда снизилась на 13 г у тех пациентов, которые принимали рамиприл 1,25 мг/сут, и на 20,1 г у тех, кому были назначены 5 мг рамиприла (L. Lievre et al., 1995).

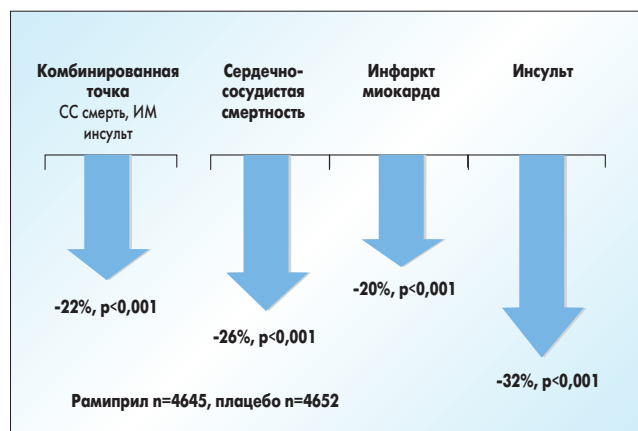
Данные последних лет свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между уровнем САД, ДАД и риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее пороговый уровень АД, который бы ограничивал область безопасных его значений, пока не

установлен. На данный момент известно, что увеличение риска развития АГ ассоциируется с высокими нормальными значениями АД (ВНАД). Оказывается, что дебют этой патологии, как правило, наблюдается в течение года у большинства лиц с ВНАД.

**!** Гипотеза о том, что применение иАПФ рамиприла по сравнению с отсутствием терапии у лиц с ВНАД приводит к снижению частоты развития АГ, была подтверждена в ходе многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования PHARAO (Prevention of Hypertension with the ACE-inhibitor Ramipril in patients with high-normal blood pressure).

В анализ были включены данные о 1008 участниках, впоследствии рандомизированных на группу приема рамиприла ( $n=505$ ) и группу контроля — плацебо ( $n=503$ ). По данным последнего обследования, средний уровень офисного АД в группе рамиприла составил 130,2/79,0 мм рт. ст., а по данным суточного мониторирования, среднее АД не превышало 125,8/74,7 мм рт. ст. Аналогичные показатели в группе контроля достигали 133,0/79,0 и 127,2/76,1 мм рт. ст. соответственно. По завершении исследования АГ в группе рамиприла и группе контроля развилась у 155 (30,7%) и 216 (42,9%) участников соответственно. В целом группы больных статистически значимо не различались по частоте развития побочных эффектов, которые в группе рамиприла и группе контроля развились у 333 и 315 участников соответственно (S. Luders et al., 2008).

Результаты исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) были опубликованы в 1999 году. В нем приняли участие 267 центров из 19 стран мира. Были включены 9287 пациентов, имевшие в анамнезе одно из следующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения (инсульты), заболевания периферических артерий, СД в сочетании с любым другим фактором риска (АГ, дислипидемией, курением, микроальбуминурией). Таким образом, были охвачены практически все категории пациентов высокого кардиоваскулярного риска. В конечном итоге на фоне терапии рамиприлом у них было получено снижение комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая (СС) смерть, ИМ, инсульт) на 22%, снижение риска сердечно-сосудистой смерти — на 26%, риска нефатального ИМ — на 20%, а риска нефатального инсульта — на 32% по сравнению с плацебо (рис. 1).



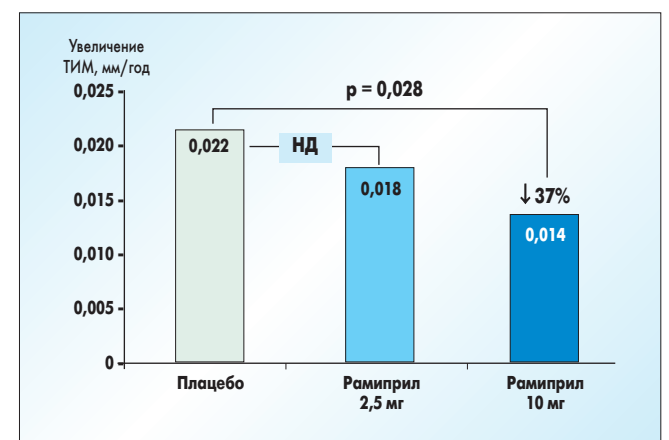
**Рис. 1. Снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов группы рамиприла в исследовании HOPE**

Назначение рамиприла также способствовало снижению потребности в реваскуляризации на 15%. Риск развития СД был ниже на 30%, а риск возникновения его осложнений был меньше на 16%. Самое примечательное, что преимущества рамиприла наблюдались в равной степени как в группе пациентов с АГ, так и у лиц с нормальными значениями АД.

**!** Таким образом, положительное влияние рамиприла на прогноз констатировали у всех пациентов высокого риска независимо от возраста, пола, факторов риска, определяющих прогноз, наличия АГ и состояния коронарных артерий.

Так появились действительно серьезные основания надеяться на более благоприятный прогноз пациентов с кардиоваскулярной патологией и/или высоким риском развития ССЗ и их осложнений.

В исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) были изучены антиатеросклеротические эффекты рамиприла. В исследовании приняли участие 732 пациента старше 55 лет с высоким риском возникновения кардиоваскулярных событий (с ишемической болезнью сердца, АГ, гиперхолестеринемией). На фоне длительной терапии рамиприлом в дозе 10 мг/сут было установлено замедление прогрессирования атеросклероза в сонной артерии: прирост ТИМ был меньшим на 37% по сравнению с группой плацебо (рис. 2). В группе, принимавшей рамиприл в дозе 2,5 мг/сут, достоверного различия с плацебо отмечено не было.



**Рис. 2. Замедление темпов прогрессирования атеросклероза на фоне терапии рамиприлом в исследовании SECURE**

**!** Следовательно, антиатеросклеротический эффект рамиприла является дозозависимым. Вероятно, прямое влияние рамиприла на прогрессирование атеросклероза и стабилизацию бляшек было одним из основных механизмов, благодаря которым были получены успешные результаты в исследовании HOPE (E. Lonn et al., 2001).

Клиницисты стали все чаще назначать рамиприл пациентам с целью профилактики повторного ИМ. Однако не все из них знают, что назначение этого препарата в острой фазе ИМ положительно влияет на его клинический исход и вносит существенный вклад в повышение общей и безрецидивной выживаемости пациентов на протяжении первого года.

**!** В 2002 г. H. Wienbergen et al были продемонстрированы не только успешные результаты применения рамиприла в остром периоде ИМ, но и его преимущество в эффективности по сравнению с другими иАПФ.

Статистический анализ информации о проводимой терапии и течении заболевания у 14 608 пациентов, перенесших острый ИМ с элевацией сегмента ST в период с 1996 по 1998 год, взятой из базы данных немецкого многоцентрового регистра MITRA PLUS, показал, что терапия рамиприлом ассоциируется с гораздо меньшим уровнем госпитальной смертности и гораздо более низкой частотой основных неблагоприятных коронарных и цереброваскулярных событий. Сравнение проводили с группами пациентов, которым были назначены другие иАПФ или их не назначали вообще. В исследование включали пациентов с диагнозом «ИМ», поставленным в течение 96 ч от момента появления болей за грудиной.

# АПФ в оригінальному виробництві



Терапію рамиприлом в гострій фазі ІМ і на протяженні всього наступуючого періоду спостереження отримало всього 4,7% пацієнтів; 39% були призначені інші препарати іАПФ, а 56,3% терапія іАПФ не проводилась. Серед пацієнтів групи рамиприла 41,6% були старші 70 років. Між групою пацієнтів, приймали рамиприл, і групою, де був призначений будь-який інший іАПФ, суттєвих відмінностей виявлено не було. А ось в групі, де іАПФ не призначали, пацієнти були порівняно молоді і мали менше супутніх захворювань.

Госпітальна летальність пацієнтів, приймали рамиприл, склала 5,8 проти 8,9% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів, приймали інший іАПФ, порівняно з 12,3% ( $p < 0,05$ ) в групі, де терапію іАПФ не проводили. Загальна виживаемість пацієнтів, лічених рамиприлом, була значно вище, ніж в інших групах (рис. 3) (H. Wienbergen et al., 2002).

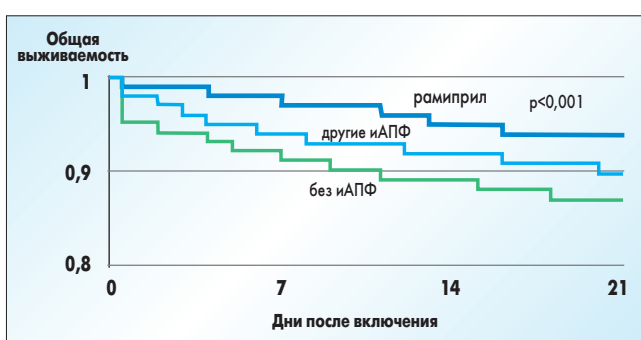


Рис. 3. Загальна виживаемість пацієнтів, лічених рамиприлом, приймали інший іАПФ і не приймали іАПФ в гострій фазі ІМ і на протяженні наступуючого періоду спостереження (криві Каплана-Мейєра)

В канадському ретроспективному когортному дослідженні вдалося провести порівняльний аналіз ефективності окремих представників іАПФ. В ході роботи була проаналізована інформація про 18 453 пацієнтів в віці 65 років і старші, які були госпіталізовані з приводу ІМ за період з 1996 по 2000 рік. Серед них 7512 пацієнтів в течение 30 днів після перенесеного ІМ були призначені різні іАПФ. Було показано, що порівняно з рамиприлом еналаприл (ОР 1,47, 95% ДІ 1,14-1,89), фозіноприл (ОР 1,71, 95% ДІ 1,29-2,25), каптоприл (ОР 1,56, 95% ДІ 1,13-2,15), квинаприл (1,58, 95% ДІ 1,10-2,82) і лізиноприл (1,28, 95% ДІ 0,98-1,67) асоціювалися з більш високим рівнем смертності. Сопоставимой по результатам проведеного аналізу оказалась тільки ефективність периндоприла (0,98, 95% ДІ 0,60-1,60 – рис. 4).

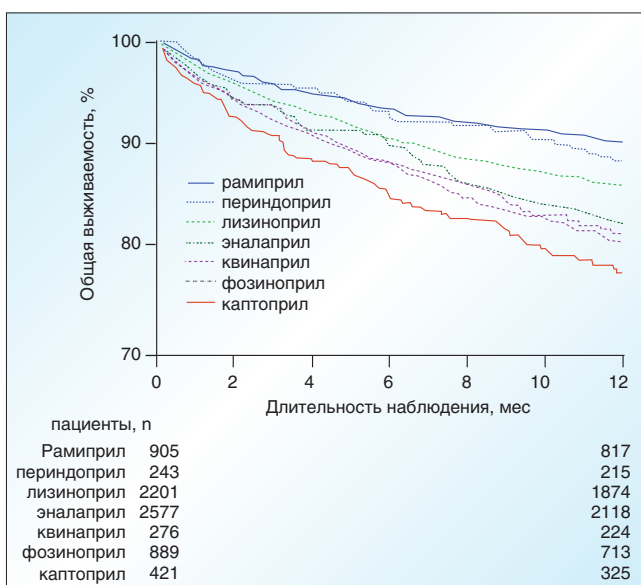


Рис. 4. Порівняльний аналіз впливу різних іАПФ на рівень загальної виживаемості пацієнтів похилого віку, перенеслих ІМ (Pilate L. et al., 2004)

В дослідженні AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) було виявлено достовірне зниження відносного ризику смерті на 27% у хворих з нещодавно перенесеним ІМ і клінічними ознаками СН. На 3-10 днів з моменту розвитку ІМ частину пацієнтів в числі препаратів базисної терапії починали отримувати рамиприл, а решту – плацебо. Терми

наблюдения за больными составляли в среднем 15 мес. Число случаев смерти, повторного ИМ, инсульта, развития тяжелой/рефрактерной СН (комбинированная конечная точка) в группе рамиприла было на 19% меньше ( $p = 0,008$ ), а внезапной смерти – на 30% меньше ( $p = 0,011$ ), чем в группе плацебо. Статистически достоверное снижение смертности в группе рамиприла в сравнении с группой плацебо начало проявляться уже спустя 30 дней от начала терапии.

Наблюдение за пациентами-участниками AIRE, проживавшими в Великобритании, продолжили на протяжении последующих 5 лет в исследовании AIREX. В результате было отмечено снижение относительного риска смерти на 36% и увеличение абсолютной выживаемости на 11,4% в группе рамиприла по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, результаты исследования AIREX подтвердили продемонстрированную ранее эффективность длительной терапии рамиприлом у больных с преходящей или персистирующей сердечной недостаточностью после острого ИМ.

Опираясь на показатели абсолютного увеличения выживаемости, исследователи рассчитали, что в среднем лечение рамиприлом 9 больных в течение 1 года позволит продлить жизнь одного пациента на 5 лет, что сопоставимо с эффективностью аортокоронарного шунтирования: по данным S. Yusuf и соавт. (1994), реваскуляризация основного ствола левой коронарной артерии у 6 больных позволяет сохранить жизнь в течение 5 лет одному пациенту. Рамиприл был наиболее эффективен среди пациентов старше 65 лет и больных, получавших диуретики на момент рандомизации (рис. 5) (A.S. Hall et al., 1997).

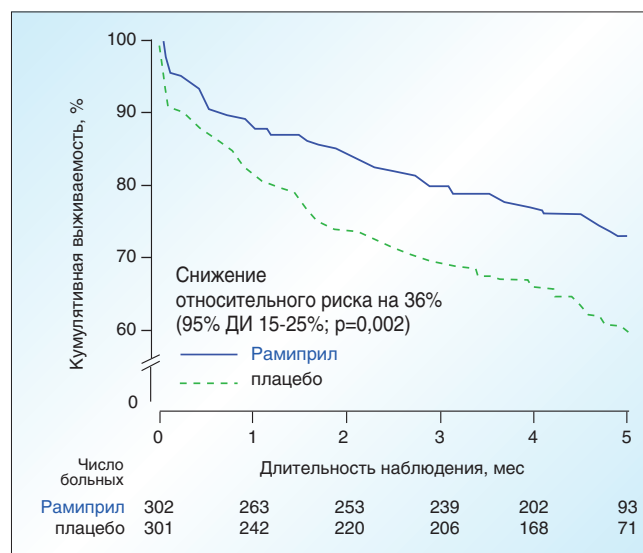


Рис. 5. Криві виживаемості в групі рамиприла і плацебо

Согласно Национальным рекомендациям по лечению ХСН (2009) иАПФ следует назначать всем пациентам с ФВ ЛЖ <40-45%, (за исключением случаев, когда иАПФ противопоказаны или непереносимы) независимо от наличия у них клинических проявлений СН (I-IV ФК по NYHA).

Длительный прием иАПФ улучшает выживаемость пациентов, способствует уменьшению клинической симптоматики, повышает толерантность к физическим нагрузкам и уменьшает риск повторных госпитализаций. Рамиприл относится к числу иАПФ с доказанным влиянием на прогноз у пациентов с ХСН и/или систолической дисфункцией ЛЖ. Начинают принимать препарат с минимальной дозы 1,25-2,5 мг, постепенно титруя ее до целевой – 10 мг.

Представленные данные свидетельствуют о том, что для каждого представителя класса иАПФ, помимо класс-специфических, характерны и молекуло-специфические свойства. Рамиприл (оригинальный препарат Тритаце®, «санofi-авентис») – это длительно действующий иАПФ, обладающий повышенным

сродством к тканевому АПФ. Двойной путь выведения (40% действующего вещества выводится печенью, 60% – почками), липофильность, хорошая переносимость рамиприла определяют наличие у него уникальных органопротективных эффектов.

С наличием дополнительных свойств тесно связан вопрос о способности отдельных представителей иАПФ положительным образом влиять на функцию почек. На сегодняшний день получены достоверные данные о том, что некоторые иАПФ способны защищать клубочковый аппарат почек от гибели за счет снижения системного АД, снижения давления в самих клубочках (более мощная избирательная дилатация отводящих артериол) и улучшения функции гломерулокапиллярного барьера благодаря прямому уменьшению размера крупных неселективных пор. Реализация вышеприведенных механизмов приводит к снижению выраженности протеинурии.

Весьма наглядно этот эффект был продемонстрирован в исследовании REIN (Ramipril-Efficacy-In-Nephropathy). В нем рамиприл достоверно замедлял прогрессирование почечной недостаточности у больных с недиабетической нефропатией и выраженной протеинурией. В результате уменьшения выраженности протеинурии в группе рамиприла было отмечено через месяц.

Рамиприл почти в два раза снижал риск двукратного увеличения уровня креатинина и/или наступления терминальной стадии почечной недостаточности.

Полученные результаты позволили убедиться в наличии специфического нефропротективного действия у рамиприла, не зависящего от его гипотензивного действия (P. Ruggenenti et al., 1999).

Эффективность рамиприла в снижении выраженности микроальбуминурии/протеинурии у пациентов с СД 2 типа была подтверждена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DIAB-HYCAR (Marre M. et al., 2004). В нем проводили оценку влияния приема малых доз препарата на частоту развития ССЗ и тяжелой почечной недостаточности у этих пациентов. Для этого на протяжении почти 4 лет наблюдали 4912 больных с СД 2 типа в возрасте старше 50 лет со стойкой микроальбуминурией/протеинурией на фоне концентрации креатинина в плазме крови более чем 150 мкмоль/л. Все пациенты были рандомизированы в группу рамиприла 1,25 мг/сут (n=2443) и группу плацебо (n=2469). К сожалению, достоверных доказательств эффективности приема низких доз рамиприла у пациентов с СД 2 типа с альбуминурией в снижении риска развития ССЗ и почечной недостаточности в ходе исследования получено не было. Однако в группе рамиприла по сравнению с группой плацебо отмечалась явная тенденция к регрессу микроальбуминурии/протеинурии до нормального уровня экскреции альбумина (<20 мг/л) или микроальбуминурии.

Рассказать в рамках одной статьи о результатах всех работ, свидетельствующих о терапевтической эффективности рамиприла на том или ином этапе кардиоваскулярного континуума, не представляется возможным. Рамиприлу присущи и другие ценные эффекты. Он может быть с успехом применен в женской популяции, у пожилых людей, пациентов с атеросклерозом периферических артерий. Радует другое обстоятельство: недавно на украинском фармацевтическом рынке появился оригинальный препарат рамиприла – Тритаце® производства «санofi-авентис».

Теперь преимущества работы с одним из наиболее изученных иАПФ с доказанной эффективностью и самым широким спектром органопротективного действия смогут по достоинству оценить и украинские специалисты.

Подготовила Алена Бугаева