

# Существует ли «универсальный» ингибитор ангиотензинпревращающего фермента? Взгляд сквозь призму доказательной медицины

Подготовлено редакцией журнала «Ліки України» по материалам доклада д. мед. н., профессора Л.Г. ВОРОНКОВА на заседании, посвященном 70-летию кафедры кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

/Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», АМН Украины, Киев/

## Резюме

### Чи існує «універсальний» інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту? Погляд крізь призму доказової медицини

Л.Г. Воронков

В статті йдеться про основні дослідження, присвячені вивченню дії ІАПФ. Акцентується увага на препараті раміпріл, який відрізняє наявність найбільш широкого спектру доказів його ефективності на різних етапах так званого серцево-судинного континуума, які були отримані у відповідних багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідженнях.

**Ключові слова:** інгібітори АПФ, раміпріл, ренін-ангіотензинова система, антигіпертензивна терапія, інфаркт міокарда, ниркова недостатність, серцева недостатність

## Summary

### Is there a «universal» ACE inhibitor? An opinion in view of evidence-based medicine

L.G. Voronkov

The article deals with the basic investigations on ACEi activity. It is focused the drug ramipril which is characterized by the widest evidence on its effectiveness in the different stages of the so-called cardiovascular continuum, obtained in applicable multicenter randomized clinical trials.

**Keywords:** ACE inhibitors, ramipril, renin-angiotensin system, antihypertensive therapy, myocardial infarction, renal failure, heart failure

Внедрение в лечебную практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) стало одним из важнейших достижений кардиологии в XX ст. С момента синтеза каптоприла в 1977 г. сфера клинически эффективного использования этой группы препаратов поэтапно расширялась, результатом чего явилось спасение за истекший период значительного количества жизней пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и предотвращение еще более значительного числа кардиоваскулярных осложнений.

Первоначально классифицируемые как подкласс вазодилаторов, ИАПФ в течение определенного времени рассматривали как сугубо антигипертензивные средства, эффективные благодаря своему влиянию на одно из ключевых звеньев патогенеза артериальной гипертензии (АГ) – ренин-ангиотензиновую систему (РАС). Характерно, что в течение первого десятилетия клинического применения ИАПФ их антигипертензивное действие трактовалось, главным образом, как следствие их способности угнетать образование ангиотензина II, а клиническому значению брадикининпотенцирующей «ветви» их действия не уделялось достаточного внимания.

Наряду с этим, на рубеже 80–90-х годов XX ст. было собрано значительное количество клинических и экспериментальных данных, существенно расширивших первоначальные представления о потенциальных механизмах действия ИАПФ. В частности, это касается антиадренергического действия ИАПФ, роли тксеновой РАС при сердечно-сосудистой патологии, кардио- и вазо-

протекторных эффектов ИАПФ, антиромботического потенциала ИАПФ. 10-летний опыт успешного применения ИАПФ в качестве антигипертензивных средств, наряду с расширением знаний об их фармакодинамических эффектах, способствовали тому, что в 1988 г. данная группа препаратов была впервые введена в официальные рекомендации по лечению АГ в США.

Результаты крупных многоцентровых исследований VHeFT II и SOLVD, которые были опубликованы в 1991–1992 гг., продемонстрировали достоверное улучшение выживаемости больных с хронической СН (ХСН) легкой и средней тяжести (II–III ФК) под влиянием эналаприла и, кроме того, показали способность эналаприла снижать у таких пациентов риск внезапной смерти (VHeFT II), а также замедлять прогрессирование СН, включая переход бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в клинически явную (SOLVD). Данные этих исследований позволили в начале 90-х годов XX ст. определить ИАПФ как «краеугольный камень» лечения ХСН и рекомендовать их обязательное применение у всех больных с систолической дисфункцией ЛЖ.

В период 1992–1994 гг. был завершен ряд других масштабных мультицентровых исследований (AIRE, TRASE, SAVE, GISSI-3), продемонстрировавших целесообразность назначения ИАПФ в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) с последующим его длительным приемом, поскольку такой подход способствовал улучшению выживаемости и клинического течения заболевания не только у пациентов с ИМ и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), но и пациентов с ИМ без таковой.

амприл®

раміприл  
таблетки 1,25 мг, 2,5 мг,  
5 мг та 10 мг

амприл® HL

раміприл і гідрохлортіазид  
таблетки 2,5 мг/12,5 мг

амприл® HD

раміприл і гідрохлортіазид  
таблетки 5 мг/25 мг



Амприл – препарат першого вибору для пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику, у тому числі з АГ для зменшення ризику ІМ, ГПМК та серцево-судинної смертності

 KRKA

*Наші високі технології та  
знання для створення  
ефективних та безпечних  
препаратів найвищої якості.*

Сегодня в научной литературе достаточно широко используется термин «сердечно-сосудистый континуум» (ССК). Под этим термином подразумевается весь процесс динамики соответствующего заболевания – от факторов его риска до серьезных (существенно ограничивающих продолжительность и качество жизни) осложнений, определяемых в научной литературе как «конечные точки» данного заболевания. Рассматривая ССК как своего рода клинический «путь», проделываемый пациентом во времени, можно легко сформулировать первостепенную задачу врача: остановить (или, по меньшей мере, замедлить) движение по данному пути – независимо от того, в какой его «точке» произошла первая встреча с пациентом.

Роль угнетения активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в замедлении прогрессирования состояний, характеризующих практически все звенья вышеназванного континуума, убедительно доказана в многочисленных рандомизированных исследованиях с использованием различных ингибиторов АПФ (ИАПФ). По мере накопления данных клинических исследований представление об универсальном классовом эффекте ИАПФ сменилось пониманием наличия у разных представителей данного класса клинически значимых различий, обусловленных, как предполагается, теми или иными особенностями их фармакологических свойств. Примером могут служить отрицательные (в виде отсутствия ожидаемого влияния на риск основных сердечно-сосудистых осложнений) результаты крупных многоцентровых исследований трандолаприла (PEACE) и хиналаприла (QUIET) у определенных категорий пациентов с документированной ИБС без дисфункции левого желудочка (ЛЖ) высокого риска, в то время как во многом сходные с ними по дизайну масштабные испытания рамиприла (HOPE) и периндоприла (EUROPA) продемонстрировали отчетливое редуцирующее влияние двух последних ИАПФ на риск сердечно-сосудистых катастроф таких пациентов. С другой стороны, прогноз-модулирующее действие изучалось у большинства ИАПФ лишь для некоторых категорий пациентов.

Поэтому вполне правомочен вопрос: существует ли ИАПФ с твердыми доказательствами его прогноз-модулирующей эффективности на всех этапах ССК, который мог бы с успехом назначаться всем категориям сердечно-сосудистых пациентов?

Рассматривая с этих позиций рамиприл, обозначим соответствующие клинические группы:

- пациенты с АГ, в том числе с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ);
- перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), в том числе осложненный развитием СН;
- больные с диабетической и недиабетической нефропатией;
- пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф без СН;
- перенесшие хирургическую реваскуляризацию миокарда.

## Больные с артериальной гипертензией

В крупном постмаркетинговом исследовании рамиприла CARE (1996), охватившем 11 100 пациентов, был продемонстрирован отчетливый антигипертензивный эффект его суточных доз 2,5–10 мг, оценивавшийся по результатам 8-недельного приема препарата. К концу указанного периода 86 % обследованных достигли целевого уровня диастолического АД (<90 мм рт. ст.); в группе пациентов с изолированной систолической АГ целевого

АД (<140 мм рт. ст.) удалось достичь в 70 % случаев, что соответствует критериям высокой эффективности антигипертензивного лечения, осуществляемого в режиме монотерапии.

Наряду с нормализацией АД одним из важных критериев действенности антигипертензивных средств является их способность обуславливать регресс гипертрофии ЛЖ у таких пациентов, поскольку наличие и выраженность последней в высокой степени предопределяют риск главных сердечно-сосудистых осложнений – смерти от сердечно-сосудистых причин, дестабилизации ИБС/острого ИМ, развития СН, возникновения мозгового инсульта. В исследовании HUSAR пациенты с АГ, принимавшие в качестве базовой терапии диуретик, были разделены на три группы, одна из которых в течение 6 мес. принимала рамиприл в дозе 1,25 мг/сут., вторая – рамиприл 5 мг/сут., третья – плацебо. К концу наблюдения эхокардиографический расчетный показатель массы миокарда (ММ) в группе плацебо возрос в среднем на 9,1 г, в то время как в группе рамиприла 1,25 мг и 5 мг – уменьшился соответственно на 13,0 и 20,0 г (разница с плацебо статистически достоверна). Отсутствие достоверной разницы в уровнях АД пациентов группы плацебо и принимавших рамиприл в дозе 1,25 мг показало, что прием препарата способен обуславливать регресс гипертрофии ЛЖ независимо от снижения под его влиянием уровня АД.

Этот вывод нашел свое подтверждение и в исследовании RACE, в котором при одинаковом снижении АД в группах пациентов с АГ, принимавших в течение 6 мес. 50–100 мг атенолола (I группа) и 2,5–5 мг рамиприла (II), индекс ММ в большей мере достоверно снижался в группе лиц, принимавших рамиприл.

## Пациенты после острого инфаркта миокарда

Ретроспективный анализ выживаемости в течение года 7512 пациентов, лечившихся в клиниках Канады по поводу ОИМ, показал, что наименьшее число летальных исходов в течение указанного срока наблюдалось среди пациентов, принимавших рамиприл и периндоприл, причем в этом отношении разница между двумя указанными препаратами и остальными ингибиторами АПФ была существенной.

Влияние рамиприла на клинический прогноз пациентов с ОИМ, осложненным развитием СН, было изучено в международном мультицентровом исследовании AIRE.

2006-и пациентам с клиническими признаками СН, получавшим стандартную терапию, в период с третьих до десятых суток с возникновения ИМ назначали рамиприл (2,5 мг/сут.), затем (5,00 мг/сут.) (1014 чел.), либо плацебо (992 чел.). К концу наблюдения в среднем (15 мес.) оказалось, что в группе рамиприла смертельные исходы наблюдались достоверно реже (на 27 %) чем в группе плацебо. Число случаев смерти, повторного инфаркта миокарда, мозгового инсульта, либо развитие тяжелой СН, так называемая комбинированная конечная точка (КТ), было на 19 % меньше, а внезапная смерть – на 30 % меньше, чем среди пациентов, принимавших плацебо. При этом снижение смертности в группе рамиприла, в сравнении с группой плацебо, начало проявляться уже спустя 30 дней с начала терапии и не зависело от возраста, пола, наличия стенокардии, АГ и структуры базисной фармакотерапии.

У 603 пациентов, проживавших в Великобритании и наблюдавшихся там в 30 клинических центрах в рамках упомянутого исследования AIRE, соответствующее наблюдение продолжалось около 5 лет (исследование AIREX). К концу этого срока было

отмечено снижение смертности на 36 % в группе лиц, принимавших рамиприл, в сравнении с группой плацебо, что позволило продемонстрировать стабильность долгосрочного прогностомодулирующего действия данного препарата.

## Больные с диабетической и недиабетической нефропатией

Еще в 80-е гг. был выявлен универсальный нефропротекторный эффект ИАПФ. При этом наиболее широкая доказательная база относительно возможности замедления прогрессирования нефропатии различной природы существует именно в отношении рамиприла.

В многоцентровом исследовании AASK сравнивали влияние рамиприла, амлодипина и ретардного метопролола сукцината CR/XL на прогрессирование гипертензивной нефропатии у лиц афро-американской популяции, характеризующейся более частым ранним развитием поражения почек на фоне АГ. Исследование AASK наглядно продемонстрировало преимущество длительного ингибирования АПФ с помощью рамиприла у пациентов с гипертензивной нефропатией по сравнению с длительным применением как селективного  $\beta$ -адреноблокатора, так и антагониста кальция дигидропиридинового ряда.

В исследовании REIN вошло 352 пациента с недиабетической нефропатией, которые были разделены на две группы: I – с протеинурией в пределах 1–2,9 г/сут. (186) и >3 г/сут. – II (166). Каждая из групп в свою очередь была разделена на лица, принимавшие рамиприл в диапазоне 1,25–5 мг/сут. (с учетом необходимости достижения целевого диастолического АД <90 мм рт. ст.) и плацебо. Помимо рамиприла и плацебо разрешался прием других антигипертензивных препаратов (кроме ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II). Важно, что в течение всего срока наблюдения, составившего в среднем 31 мес. для I группы и до двух лет для лиц с тяжелой протеинурией, АД контролировалось на одинаковом уровне как у пациентов, принимавших рамиприл, так и у принимавших плацебо. Основными исследуемыми конечными точками были скорость прогрессирования снижения СКФ и время до возникновения терминальной (то есть требующей диализа или трансплантации почки) ХПН. Среди пациентов с тяжелой протеинурией скорость прогрессирования снижения СКФ была достоверно ниже у принимавших рамиприл по сравнению с принимавшими плацебо (соответственно 0,53 против 0,88 мл/мин./мес.,  $p=0,03$ ). На фоне приема рамиприла вдвое снижался комбинированный показатель «достижение терминальной ХПН или удвоение уровня креатинина плазмы» по сравнению с плацебо. Уровень протеинурии достоверно ( $p<0,001$ ) снижался уже через месяц приема рамиприла и далее поддерживался на достигнутом уровне в течение всего периода исследования, чего не наблюдалось в группе плацебо. Вышеуказанные результаты обусловили перевод (через 2 года по этическим соображениям) пациентов с тяжелой протеинурией, принимавших плацебо, на открытый прием рамиприла. Во время последующего 3-летнего наблюдения у 30 % этих пациентов развилась терминальная стадия ХПН, что не наблюдалось ни в одном случае среди лиц, принимавших рамиприл с начала исследования. Среди пациентов I группы (протеинурия 1–2,9 г/сут.) длительный прием рамиприла ассоциировался со снижением в 2,7 раза риска развития конечной стадии ХСН и в 2,4 раза – тяжелой протеинурии в сравнении с группой плацебо.

Исследование MICRO-HOPE, выполненное в рамках крупного мультицентрового международного проекта HOPE (см. ниже),

включило 3577 пациентов с сахарным диабетом в возрасте от 55 лет и старше, у которых оценивали влияние рамиприла на частоту возникновения макро- и микроваскулярных осложнений. Группа пациентов, принимавших в дополнение к стандартной терапии рамиприл в дозе 10 мг/сут., составила 1804 человека, принимавших плацебо – 1789. В течение 4 лет наблюдения в группе рамиприла отметили достоверно более низкую по сравнению с плацебо частоту развития ХПН (на 24 %,  $p=0,027$ ) Комбинированной конечной точки (ХПН либо диализ, либо ретинопатия, потребовавшая лазерной терапии) достигли на 16 % меньше ( $p=0,036$ ) пациентов в группе рамиприла.

Поскольку на сегодня ни для одного из других клинически актуальных ИАПФ не существует доказательной базы такого объема относительно влияния на прогрессирование гипертензивной и диабетической нефропатии, рамиприл можно рассматривать как средство первого выбора среди препаратов данного класса у вышеуказанных категорий пациентов.

## Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Широкомасштабное многоцентровое исследование HOPE охватило 9287 пациентов 55 лет и старше, имеющих в анамнезе как минимум одно из следующих патологических состояний: ИБС (перенесенный ИМ, стенокардия, чрескожная или хирургическая реваскуляризация); перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака; болезнь периферических артерий; сахарный диабет в сочетании хотя бы с одним из факторов риска сердечно-сосудистых катастроф (гипертензия, гиперхолестеринемия, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, курение, микроальбуминурия).

К концу 4,5 года наблюдения в группе рамиприла отмечали высокодостоверное ( $p<0,001$ ) снижение (на 22 % в сравнении с плацебо) числа пациентов, достигших первостепенной конечной точки – комбинированного показателя «ИМ либо инсульт, либо кардиоваскулярная смерть». Анализ в различных клинических подгруппах пациентов показал, что вышеозначенный превентивный эффект рамиприла в отношении сердечно-сосудистых катастроф не зависел от возраста и пола, а также от наличия ИБС, АГ, перенесенного ИМ, цереброваскулярной болезни, болезни периферических артерий, микроальбуминурии. При анализе отдельных, так называемых второстепенных, конечных точек выяснилось, что рамиприл достоверно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 26 %, ИМ – на 20 %, инсульта – на 22 %, сердечной недостаточности – на 22 %, остановки сердца – на 38 %, реваскуляризации – на 15 %, возникновения новых случаев сахарного диабета – на 34 %. В отличие от рамиприла прием витамина E не оказывал статистически достоверного влияния на риск кардиоваскулярных событий.

Исследование HOPE расценивается как одно из наиболее значимых в мировой кардиологии, поскольку в нем впервые установлена способность ИАПФ предупреждать важнейшие сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с высоким риском, еще не имеющих систолической дисфункции ЛЖ и признаков СН. С учетом данных исследования HOPE рамиприл до настоящего времени остается эталонным средством для достижения данной цели среди класса ИАПФ.

По данным ВОЗ и Международного общества гипертензии, снижение уровня систолического АД на 10–15 мм рт. ст. в течение 4–5 лет позволяет снизить риск ИМ на 15 %, а инсульта – примерно

на 40 %. В исследовании HOPE снижение систолического АД на фоне приема рамиприла составило в среднем 3,3 мм рт. ст., чему должно было бы соответствовать снижение риска ИМ на 5,5 %, а инсульта на 13 %. Между тем реально достигнутое снижение риска вышеуказанных осложнений составило в HOPE 20 и 32 % соответственно и оказалось сопоставимым в группах с различным исходным уровнем систолического и диастолического АД. Это позволило прийти к выводу, что профилактический эффект рамиприла в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф связан, в первую очередь, с иными, так называемыми, негемодинамическими, механизмами его действия. В качестве таковых обсуждаются свойственные рамиприлу фибринолитическое действие, улучшение эндотелиальной функции, сопряженное с ней вазопротекторное (антиатерогенное) действие препарата. Наличие у рамиприла последнего было продемонстрировано в субисследовании SECURE, охватившем 732 пациента, участвовавших в исследовании HOPE. У них с помощью ультразвукового метода изучали динамику толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на фоне лечения рамиприлом (2,5 и 10 мг/сут.), лечения витамином Е (400 ЕД) и приема плацебо. В отличие от пациентов последних двух групп у лиц, принимавших рамиприл, наблюдали дозозависимое (наиболее выраженное при дозе препарата 10 мг/сут.) замедление прогрессирования каротидного атеросклероза, состоявшее в снижении на 37 % скорости утолщения комплекса интима-медиа за 4-летний срок наблюдения ( $p=0,028$ ) в сравнении с группой плацебо. По оценке известного кардиолога, координатора проекта HOPE и многих других международных клинических исследований, профессора Салима Юсуфа, если хотя бы треть существующей в мире популяции сосудистых пациентов принимало рамиприл, то ежегодно могло бы быть предотвращено от 1,5 до 2-х миллионов сердечно-сосудистых осложнений.

## Пациенты после ревазуляризации левого желудочка

Несмотря на выполненное эндоваскулярное вмешательство либо АКШ, риск возникновения сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов продолжает оставаться высоким (не менее 3 % в год).

В 2000 г. были опубликованы результаты исследования APRES, в котором изучалось влияние рамиприла на показатели клинического прогноза пациентов со стабильной стенокардией и умеренной (ФВ в диапазоне 30–50 %) систолической дисфункцией ЛЖ без симптомов СН, подвергнутых чрескожному ревазуляризационному вмешательству или АКШ. Больные, получавшие клинически оптимизированное (кроме ИАПФ) лечение, были рандомизированы на две группы, одной из которых уже в течение первых нескольких суток назначали рамиприл в дозах 2,5, а затем 5 мг,

которую повышали через месяц до 10 мг. Вторая группа пациентов вместо рамиприла принимала плацебо. По всем основным клиническим и гемодинамическим показателям, структуре базисной фармакотерапии, а также по проценту пациентов с полной ревазуляризацией (85 и 86 % соответственно в группах рамиприла и плацебо) группы не различались. К концу периода наблюдения, составившего в среднем 33 мес., по сравнению с группой плацебо наблюдали достоверное снижение в группе рамиприла комбинированного показателя «смерть от сердечно-сосудистых причин либо несмертельный ИМ, либо появление клинических признаков СН» на 58 % ( $p=0,031$ ), которое было достигнуто преимущественно за счет снижения под влиянием рамиприла частоты смертельных исходов вследствие кардиоваскулярных причин (на 88 %,  $p=0,032$ ).

Результаты исследования APRES показали, что применение рамиприла в суточной дозе 10 мг является клинически полезным, а следовательно, целесообразным у пациентов с исходно умеренно выраженной дисфункцией ЛЖ даже в случае успешно выполненной его ревазуляризации.

Исходя из вышеизложенного возникает закономерный вопрос о возможных особенностях фармакологических свойств рамиприла, с которыми можно было бы связать его способность замедлять клиническое прогрессирование практически всех патологических состояний, формирующих представленные выше варианты ССК. При прохождении через печень рамиприл относительно быстро гидролизуется в свой активный метаболит – рамиприлат, а также в несколько неактивных метаболитов. Рамиприлат обладает некоторыми фармакологическими особенностями, выгодно отличающими его от ряда других ИАПФ. Речь идет об удачном сочетании таких его характеристик, как высокая липофильность, низкая константа диссоциации изомерного комплекса «пролекарство (в данном случае – рамиприлат) – АПФ», сбалансированный двойной (60 % – с мочой, 40 % – через кишечник) путь выведения.

Таким образом, сфера терапевтического применения ИАПФ в течение 25 лет с момента их внедрения в практику неуклонно расширяется. Открывающиеся все новые и новые возможности этого класса препаратов в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями можно связать с их кардиопротекторными и универсальными вазопротекторными свойствами. При этом для практического врача важно помнить, что в настоящее время существует мощный и продолжительно действующий ИАПФ, имеющий твердые доказательства в своей прогнозулучшающей эффективности, практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума (пациенты высокого кардиоваскулярного риска, больные с АГ, ИБС/ИМ, гипертензивной и диабетической нефропатией, СН) – рамиприл.