

МОРОЗ Г.З.

Українська військово-медична академія МО України, м. Київ

РАМІПРИЛ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

30 серпня 2013 року в Амстердамі на конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) були оприлюднені оновлені настанови ESC 2013 року з лікування стабільної ішемічної хвороби серця (ESC-2013). Одночасно вони були представлені в інтернет-виданні European Heart Journal (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/38/2949.full.pdf+html>) [1]. Настанови ESC-2013 узагальнюють сучасні підходи щодо надання медичної допомоги хворим на стабільну ішемічну хворобу серця (СІХС), з урахуванням нових наукових результатів, отриманих після виходу попередньої версії в 2006 році [2]. Важливо зауважити, що в назві ESC-2013 використовується більш широкий термін «стабільна ішемічна хвороба серця» (stable coronary artery disease), тоді як у назві настанов 2006 року був термін «стабільна стенокардія (stable angina pectoris)». Настанови ESC-2013 розглядають актуальні аспекти діагностики й лікування не тільки стабільної стенокардії напруження, а й вазоспастичної стенокардії та мікросудинної дисфункції. У настановах зазначено, що мікросудинна дисфункція та вазоспазм є набагато більш поширеними причинами стенокардії, ніж вважали раніше. Авторі акцентують увагу на проблемах верифікації діагнозу з урахуванням клінічних проявів та конкретизують показання для проведення інструментальних досліджень, зокрема тестів із фізичним навантаженням, ехокардіографії з фармакологічними пробами, коронарографії, для того щоб уникнути невинуватених обстежень. Розглядаються можливості й обмеження магнітно-резонансної коронарної ангіографії, хоча ця методика все ще не стала офіційно рекомендованою для оцінки пацієнтів із СІХС. Увагу лікарів привертають до необхідності виваженого підходу для відбору пацієнтів для проведення ревааскуляризації. Обґрунтовано тактику вибору методу ревааскуляризації (аортокоронарне шунтування чи стентування), з урахуванням особливостей ураження коронарного русла та коморбідної патології, зокрема цукрового діабету.

При проведенні обстеження хворих на СІХС автори ESC-2013 рекомендують виявляти фактори ризику та коморбідні стани, які мають несприятливий вплив на прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень. Перш за все це стосується коморбідної артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету, хронічного захво-

рювання нирок. Для вчасної діагностики цукрового діабету всім хворим на СІХС до програми обстеження рекомендують включити визначення рівня глюкози і глікованого гемоглобіну. Якщо результати обох тестів не виходять за межі норми, рекомендують розглянути питання щодо проведення глюкозотолерантного тесту. Для оцінки функціонального стану нирок рекомендують проводити розрахунок швидкості клубочкової фільтрації методом Кокрофта — Голта [1]. Всі ці підходи спрямовані на підвищення ефективності лікування хворих на СІХС. Важливо враховувати, що переважна більшість пацієнтів з СІХС мають два і більше супутніх захворювання, які потребують призначення медикаментозних препаратів.

Проведений нами аналіз випадкової вибірки 140 пацієнтів з ІХС, які проходили лікування в кардіологічному відділенні Головного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», дозволив визначити, що у 65,7 % з них була АГ (АГ I стадії — 7,9 % хворих, II ст. — 67,1 %, III ст. — 25 %), у 10,7 % — цукровий діабет та порушення толерантності до глюкози — у 5 % [3]. Були діагностовані й інші коморбідні захворювання: хронічний пієлонефрит — у 20 %, сечокам'яна хвороба — у 15 %, хронічний холецистит — у 26,4 %, хронічний панкреатит — у 15,7 % та ін.

Настанови ESC-2013, враховуючи дані доказової медицини, регламентують підходи щодо ведення хворих на СІХС із коморбідними захворюваннями. Особливої уваги потребує контроль підвищеного артеріального тиску (АТ), оскільки АГ є основним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та ниркової недостатності у хворих на СІХС. Настанови з лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства з гіпертонії та Європейського товариства кардіологів 2013 року [4] рекомендують єдиний цільовий рівень систолічного АТ (< 140 мм рт.ст.) для всіх пацієнтів незалежно від рівня ризику, оскільки детальний аналіз сучасних рандомізованих клінічних досліджень, присвячених лікуванню АГ у різних категорій пацієнтів високого ризику, в тому числі похилого та старечого віку (PREVENT, ACTION, PEACE тощо), не виявив

© Мороз Г.З., 2013

© «Артеріальна гіпертензія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

відмінностей у частоті виникнення серцево-судинних ускладнень при зниженні АТ < 130/80 мм рт.ст. порівняно з величиною < 140/90 мм рт.ст. Цільовий рівень діастолічного АТ для пацієнтів з АГ рекомендується < 90 мм рт.ст., за винятком хворих на цукровий діабет, у яких необхідно досягти величини < 85 мм рт.ст. Відзначено, що діастолічний АТ між 80 і 85 мм рт.ст. є безпечним і добре переноситься. Такий же підхід рекомендований і авторами ESC-2013. При цьому зазначено, що у хворих на СІХС можливе зниження АТ у межах діапазону 130–139/80–85 мм рт.ст. Таким чином, відповідно до рекомендацій ESC-2013 цільовий рівень АТ для хворих на СІХС — < 140/90 мм рт.ст., а в разі коморбідного цукрового діабету — < 140/85 мм рт.ст. [1].

Важливу роль у запобіганні прогресуванню СІХС і розвитку серцево-судинних ускладнень автори ESC-2013 відводять адекватному лікуванню цукрового діабету. Оновлені Настанови Європейського товариства кардіологів з лікування діабету, переддіабету і серцево-судинних захворювань були розроблені у співпраці з Європейською асоціацією спеціалістів із дослідження діабету й оприлюднені 30 серпня 2013 року в Амстердамі на конгресі Європейського товариства кардіологів [5] одночасно з ESC-2013. Новим у Рекомендаціях щодо пацієнтів із цукровим діабетом та серцево-судинною патологією або високим кардіоваскулярним ризиком є пацієнторієнтовані підходи в терапії — менш агресивний контроль глікемії у хворих похилого віку, оскільки жорсткий глікемічний контроль часто асоціюється з підвищенням частоти епізодів гіпоглікемії і погіршенням якості життя пацієнтів [5]. Автори ESC-2013 у пацієнтів із СІХС і коморбідним цукровим діабетом рекомендують контролювати показники глікованого гемоглобіну і підтримувати його на рівні не вище 7,0 % у цілому і 6,5–6,9 %, якщо можливо, в окремих пацієнтів [1]. Щодо контролю рівня глюкози, то цей аспект має розглядатися індивідуально, враховуючи вік, тривалість захворювання й наявність ускладнень. Крім зазначених показників (АТ, глікований гемоглобін), у хворих на СІХС із коморбідним цукровим діабетом також рекомендується контроль функції нирок, показників холестеринового обміну, маси тіла [1].

Автори ESC-2013 акцентують увагу лікарів, що основним підходом у лікуванні хворих на СІХС є медикаментозна терапія з використанням препаратів, ефективність яких доведена при проведенні багатоцентрових рандомізованих досліджень. Значну увагу автори ESC-2013 приділяють підвищенню поінформованості пацієнтів та залученню їх до участі в лікуванні. Навчання пацієнтів внесено до переліку заходів, що мають позитивний вплив на профілактику ускладнень у хворих на СІХС [1]. Загальні підходи в призначенні медикаментозних препаратів не змінилися. Серед нововведень медикаментозної терапії — рекомендації з використання нових антиангіальних агентів другої лінії: ранолазину, нікорандилу (в Україні не зареєстровані) та івабрадину.

При лікуванні хворих на СІХС з коморбідною патологією для попередження поліпрагмазії важливо враховувати доведений вплив препаратів на прогноз як

основного захворювання, так і супутніх. З цієї позиції унікальною фармакологічною групою є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), які мають доведену високу ефективність. Настанови ESC-2013 рекомендують розглядати питання щодо призначення ІАПФ хворим на СІХС, враховуючи дані доказової медицини щодо їх позитивного впливу на профілактику розвитку ускладнень [1]. Перш за все це стосується хворих із коморбідною АГ, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, серцевою недостатністю [6–10]. Механізм дії ІАПФ обумовлений конкурентною блокадою ангіотензинперетворюючого ферменту, що, з одного боку, призводить до зменшення утворення ангіотензину II, з іншого боку — зменшує деградацію брадикініну, калікреїну, субстанції Р, що в сумі і визначає фармакологічні ефекти ІАПФ. Всі ефекти ІАПФ умовно можна розділити, враховуючи їх вплив на нейрогуморальну активність, гемодинаміку, структурні зміни серцево-судинної системи [11].

Нейрогуморальні ефекти:

- зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (зниження рівня ангіотензину II, альдостерону), зниження активності симпатoadреналової системи (зниження рівня норадреналіну, вазопресину);

- підвищення активності калікреїн-кінінової системи (підвищення рівня брадикініну, простагландинів II, E2);

- підвищення утворення оксиду азоту;

- зменшення секреції ендотеліну-1;

- підвищення фібринолітичної активності за рахунок збільшення синтезу активатора плазміногену і зменшення синтезу інгібітору активатора плазміногену I типу.

Вплив на серцево-судинну систему:

- артеріальна і венозна вазодилатація;

- покращення регіонарного кровотоку (коронарного, церебрального, ниркового, у м'язах);

- зниження АТ;

- потенціювання вазодилатуючого впливу нітратів та попередження розвитку толерантності до них;

- кардіопротекторна дія (запобігання гіпертрофії і дилатації лівого шлуночка та їхній зворотній розвиток);

- ангіопротекторна дія (запобігання гіперплазії і проліферації гладеньких м'язів судинної стінки та зворотній розвиток їх гіпертрофії), зменшення ендотеліальної дисфункції.

Вплив на морфофункціональний стан нирок:

- посилення діурезу та натрійурезу;

- підвищення рівня калію в крові;

- нефропротекція (зниження тиску в ниркових клубочках за рахунок переважної дилатації еферентних артерій, попередження проліферації і гіпертрофії мезангіальних клітин, епітеліальних клітин каналців і фібробластів, зменшення синтезу мезангіального матриксу).

Метаболічні ефекти:

- підвищення чутливості тканин до інсуліну та покращення метаболізму глюкози;

- антиоксидантний ефект;
- антиатерогенний ефект;
- протизапальна дія.

Більшість перерахованих ефектів притаманні всім представникам ІАПФ, проте є певні особливості, характерні для окремих препаратів, що переконливо доведено в рандомізованих клінічних дослідженнях [12]. Попри спільність механізмів дії, є відмінності у препаратів цього класу: за ступенем спорідненості до ангіотензинперетворюючого ферменту, ліпофільності, тривалості гіпотензивного ефекту, здатності сповільнювати апоптоз ендотеліоцитів, за впливом на ремоделювання серця. Значну увагу приділяють здатності ІАПФ впливати на активність локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у різних органах і тканинах (міокард, ендотелій і гладенькі м'язи судин, нирки). На відміну від РААС плазми крові, що має швидкий, але короткочасний вплив на органи-мішені, підвищення активності локальної (тканинної) РААС має стійкий характер і призводить до формування не тільки функціональних, але і структурних змін в органах і тканинах. Пригнічуючи активність як плазматичних, так і тканинних ланок РААС, ІАПФ можуть запобігати зворотному розвитку змін, що відбуваються в органах-мішенях, і навіть обумовлювати його.

Призначаючи ІАПФ хворим із СІХС, перевагу потрібно надавати препаратам, ефективність яких підтверджена при довготривалих дослідженнях. Зниження ризику інфаркту міокарда і смертності від серцево-судинних захворювань у хворих на ІХС продемонстровано в дослідженнях HOPE (раміприл) і EUROPA (периндоприл). Вважається, що ці інгібітори краще проникають в атеросклеротичну бляшку і забезпечують більш ефективну блокаду ангіотензинперетворюючого ферменту у тканинах організму. За результатами дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) у пацієнтів із високим ризиком без супутньої серцевої недостатності під впливом раміприлу в дозі 10 мг на добу знизився сумарний ризик інфаркту міокарда, інсульту і смерті від серцево-судинних причин на 22 %, при цьому серцево-судинна смертність знизилася на 26 %, частота інфаркту міокарда — на 20 %, інсульту — на 32 %, смерті від будь-яких причин — на 16 %, необхідність реваскуляризації — на 15 %, ризик зупинки серця — на 37 %, серцевої недостатності — на 23 % і діабетичних ускладнень — на 16 % [13]. Дослідження було проведено за участю 9297 пацієнтів старше 55 років: 80 % із них хворіли на ІХС, 38,4 % — на цукровий діабет, 47 % — на АГ. У хворих на цукровий діабет, які отримували раміприл, діагностовано вірогідне зниження ускладнень, включаючи розвиток діабетичної нефропатії, потреби в діалізі та лазерній терапії діабетичної ретинопатії. При цьому діабет у хворих, що не мали його на початку дослідження, за 5-річний період терапії виявлявся рідше. Отримані результати дозволяють рекомендувати ІАПФ раміприл для вторинної профілактики у хворих на ІХС з коморбідним цукровим діабетом.

У пацієнтів з діабетичною нефропатією ефективність застосування раміприлу доведена в дослідженні

MICRO-HOPE [13]. У дослідження були включені 3654 пацієнти з цукровим діабетом. Зменшення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень у них у разі прийому раміприлу в дозі 10 мг/добу супроводжувалося зниженням ризику розвитку нефропатії у вигляді протеїнурії (300 мг/добу) на 24 %. У дослідженні DIABHYCAR, в якому брали участь 4912 хворих з цукровим діабетом, не визначено вплив раміприлу в дозі 1,25 мг/добу на серцево-судинну смертність, частоту розвитку нефатального інфаркту міокарда, випадків госпіталізації і розвитку термінальної стадії ниркової недостатності при незначному зменшенні протеїнурії [14]. Ці дані дозволили підтвердити висновок про дозозалежність ефективності раміприлу для вторинної профілактики і показали, що для її досягнення необхідно застосовувати препарат в терапевтичних дозах. Використання раміприлу в низьких дозах не дає бажаного ефекту.

У дослідженні SECURE [15], що проводилось у рамках HOPE, оцінювалася здатність раміприлу попереджати прогресування атеросклерозу у 732 пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС, з раніше перенесеним інсультом, ураженням периферичних артерій або цукровим діабетом. Було відзначено уповільнення прогресування атеросклерозу в сонній артерії (зменшення товщини комплексу інтима-медіа на 37 % порівняно з плацебо) при застосуванні раміприлу впродовж 4 років у дозі 10 мг/добу. У групі, що приймала раміприл у дозі 2,5 мг/добу, відмінності з плацебо були невірогідними. Таким чином, було підтверджено, що раміприл у дозі 10 мг/добу має антиатерогенний ефект, що значною мірою визначає його позитивний вплив на запобігання серцево-судинним ускладненням.

У дослідженні HOPE-TOO [16] оцінювали, чи зберігається здатність раміприлу зменшувати число несприятливих серцево-судинних подій і нових випадків цукрового діабету у хворих високого ризику впродовж тривалого часу. Було продовжено спостереження 4528 пацієнтів із дослідження HOPE, які або продовжували приймати раміприл у дозі 10 мг/добу, або переводилися на прийом раміприлу після плацебо. До кінця періоду спостереження (2,6 року) було відзначено подальше вірогідне зниження відносного ризику первинної кінцевої точки на 17 %, інфаркту міокарда — на 19 %, проведення процедур реваскуляризації міокарда — на 16 %, нових випадків цукрового діабету — на 34 %. Отримані результати засвідчили, що протективний ефект раміприлу не тільки зберігається впродовж тривалого часу, але його вираженість наростає.

Важливо зауважити, що подібні ефекти щодо профілактики серцево-судинних подій не були отримані в клінічних дослідженнях з використанням інших ІАПФ (крім периндоприлу). Так, у дослідженні PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme) не було доведено профілактичний ефект ІАПФ трандолаприлу (4 мг/добу) у хворих на стабільну ІХС, хоча обстежені пацієнти не відрізнялись за основними характеристиками від пацієнтів, які були обстежені в дослідженні HOPE. У дослідженні PEACE додавання трандолаприлу до загальноприйнятої ме-

дикаментозної терапії не призвело до поліпшення прогнозу у обстежених пацієнтів [17]. У дослідженні QUIET (QUinapril Ischemic Event Trial) також не вдалося довести позитивний ефект призначення ІАПФ квінаприлу (20 мг/добу) до стандартної медикаментозної терапії впродовж трьох років у хворих на ІХС [18]. У дослідженні IMAGINE додавання до лікування ІХС квінаприлу на етапі госпітального періоду після операції коронарного шунтування теж не мало позитивного профілактичного впливу [19].

Таким чином, завдяки доведеному позитивному впливу щодо запобігання серцево-судинним подіям, ускладненням цукрового діабету, антиатерогенному, нефропротекторному, антигіпертензивному ефекту раміприлу можна рекомендувати як препарат вибору при лікуванні хворих на СІХС з коморбідною патологією, що відповідає сучасним вимогам доказової медицини.

На українському фармацевтичному ринку представлений якісний генеричний препарат раміприлу Рамізес від українського виробника ПАТ «Фармак». Рамізес використовується українськими лікарями з 2010 року, і досвід його застосування свідчить про високу клінічну ефективність та безпеку. Препарат доступний за ціною, що важливо, оскільки хворі на СІХС із коморбідною патологією потребують щоденного лікування впродовж життя.

Список літератури

- Montalescot G., Udo Sechtem U., Achenbach S. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // *European Heart Journal*. — 2013. — Vol. 34 — P. 2949-3003.
- Fox K., Alonso Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // *Europ. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 11. — P. 1341-1381.
- Мороз Г.З., Маланюк В.І. Корекція факторів ризику та вторинна профілактика ішемічної хвороби серця у військовослужбовців // *Український кардіологічний журнал*. — 2008. — Додаток 2. — Матеріали IX Національного конгресу кардіологів України (Київ, 24–26 вересня 2008 р.). — С. 127.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Journal of Hypertension*. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 1281-1357.
- Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *European Heart Journal* — 2013 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/29/eurheartj.eht108.full.pdf+html>
- 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. Eng. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 145-153.
- Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 782-788.
- Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., Simoons M.L., Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 581-588.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 829-840.
- Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Eng. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2058-2068.
- Нукифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике // *ФАРМиндекс-Практик*. — 2005. — Выпуск 7. — С. 21-31 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.pharmindex.ru/practic/7_cardio.html
- Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ у больных стабильной ИБС без сердечной недостаточности: эффекты класса и эффективность его представителей // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2005. — № 1. — С. 43-48.
- 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 // *New Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342 (3). — P. 145-153.
- Marre M., Lieve M., Chatellier G. et al. DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) // *Brit. Med. J.* — 2004. — Vol. 328. — P. 495.
- Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103(7). — P. 919-925.
- Bosch J., Lonn E., Pogue J. et al. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112(9). — P. 1339-1346.
- Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Eng. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2058-2068.
- Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function // *Amer. J. Cardiology*. — 2001. — Vol. 87 (9). — P. 1058-1063.
- Van Gilst W.H., Warnica J.W., Baillet R. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function: Ischemia Management with Accupril post-bypass graft via inhibition of angiotensin-converting enzyme (IMAGINE) compared with the other major trials in coronary artery disease // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 151. — P. 1240-1246.

Отримано 03.12.13 □