

## РАМИПРИЛ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

И.В. Жиров, Е.В. Маличенко

Московский государственный медико-стоматологический университет

### Рамиприл в терапии пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда

И.В. Жиров, Е.В. Маличенко

Московский государственный медико-стоматологический университет

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются препаратами первой линии в терапии большинства кардиологических заболеваний. Их использование при остром инфаркте миокарда связано со значимыми внутригрупповыми различиями и отсутствием класс-эффекта. Рамиприл является одним из наиболее показанных препаратов данной группы у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, ангиотензинпревращающий фермент, рамиприл  
**РФК 2007;4:58-60**

### Ramipril in therapy of patients after myocardial infarction

V. Szirov, E. V. Malichenko

Moscow State Medial Stomatological University

Angiotensin converting enzyme inhibitors are the first line medicine for the treatment of the most of cardiovascular diseases. There is no class-effect for these drugs in myocardial infarction therapy. Moreover in myocardial infarction angiotensin converting enzyme inhibitors have significant intra-group differences. Ramipril is the one of the most studied drug of this group recommended for patients after acute myocardial infarction.

**Keywords:** acute myocardial infarction, angiotensin converting enzyme, ramipril

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:58-60**

### Введение

Гормоноподобное вещество ангиотензин II (АТ II) играет важную роль в регуляции артериального давления (АД), функций почек и сердечно-сосудистой системы. Содержание АТ II в тканях (сердце, сосуды, почки) часто выше, чем в системной циркуляции. При повышении уровней тканевого АТ II возрастает риск развития артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. АТ II образуется из АТ I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – цинксодержащей металлопротеиназы, регулирующей баланс между вазоконстрикцией и задержкой натрия, индуцированными АТ II, с одной стороны, и вазодилатацией и натрийуретическим действием брадикинина, с другой. Роль АПФ в формировании АГ доказана на многих экспериментальных моделях. Поэтому блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) является универсальной стратегией лечения АГ [1].

### Особенности фармакодинамики ингибиторов АПФ

Фармакологическое действие ингибиторов АПФ (иАПФ) связано не только с блокадой образования АТ II, но и с повышением содержания брадикинина в тка-

нях [1-3]. Последнее компенсирует неполную блокаду образования АТ II. За иАПФ признается не только высокая эффективность при различных кардиоваскулярных заболеваниях (ишемической болезни сердца, в том числе после инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности, инсульте, сахарном диабете, диабетической и недиабетической нефропатии), но и безопасность и хорошая переносимость [1-3].

Ингибиторы АПФ обладают рядом эффектов, которые связаны не столько со снижением АД, сколько с уменьшением риска осложнений АГ. На фоне терапии этими препаратами регрессирует гипертрофия левого желудочка, восстанавливается геометрия мелких артериол (в том числе в сердце и головном мозге), наблюдается нефропротективный эффект при диабетической, а у рамиприла - и при недиабетической нефропатии [2,3].

Ингибиторы АПФ значительно различаются по химической структуре, биодоступности, продолжительности действия, распределению, выведению и сродству к АПФ в разных тканях (табл. 1, 2, 3).

Согласно классификациям, рамиприл представляет собой карбоксиалкилсодержащее пролекарство с высокой липофильностью, которое при поступлении в организм метаболизируется до активного соединения [4].

Таблица 1. Классификация иАПФ по химической структуре [4]

Особенности структуры	Препараты
Сульфгидрильная группа	Зофеноприл, каптоприл
Карбоксиалкильная группа	Рамиприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, квинаприл
Фосфинильная группа	Фозиноприл

Таблица 2. Классификация иАПФ по степени липофильности [4]

Класс I: липофильные лекарства	Каптоприл
Класс II: липофильные пролекарства	
Подкласс IIA: активные метаболиты выводятся преимущественно через почки	Эналаприл, квинаприл, периндоприл, цезазаприл
Подкласс IIB: активные метаболиты имеют 2 основных пути элиминации	Рамиприл, мозксиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл, зофеноприл
Класс III: гидрофильные лекарства	Лизиноприл

Таблица 3. Коэффициент замещения октанол-вода для некоторых иАПФ и их активных метаболитов ([5] с изменениями)

Препарат	Коэффициент	Липофильность
Рамиприл	1,12	
Зофеноприлат	0,22	
Эналаприл	0,07	
Рамиприлат	0,011	
Каптоприл	0,004	
Лизиноприл	< 0,001	

### Эффективность ингибиторов АПФ при инфаркте миокарда

В проведенных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях раннего (в первые 24 часа) применения иАПФ после острого ИМ (ОИМ) в основном были получены разочаровывающие данные.

Результаты исследований SPIRIT, FAMIS, CATS, CAPTIN свидетельствовали о повышении смертности у пациентов с ОИМ передней локализации после тромболитической терапии при добавлении различных иАПФ (периндоприл, фозиноприл, каптоприл) к схеме лечения в первые часы заболевания. В исследованиях с недифференцированным подходом (ОИМ любой локализации, отсутствие связи с тромболитической терапией) также не было получено четких указаний на эффективность иАПФ в ранней стадии ОИМ (табл. 4).

Совершенно иные данные получены при более позднем начале использования иАПФ при ОИМ. В иссле-

дование AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) было включено 2006 больных с признаками сердечной недостаточности в остром периоде ИМ. Больным назначали рамиприл или плацебо с 3-10-го дня после ИМ. Критериями включения в исследование являлись III добавочный тон при синусовой тахикардии, хрипы в легких при аускультации, признаки венозного застоя по данным рентгенологического обследования. Суточная доза рамиприла составляла 5 мг в течение первых двух дней, затем ее увеличивали до 10 мг. Сроки наблюдения составили в среднем 15 мес. На фоне лечения рамиприлом было выявлено снижение смертности на 27% в первые 30 дней и на 20% в течение всего периода наблюдения. Более эффективным оказалось применение рамиприла у больных старше 65 лет при наличии АГ. Проведенная ранее тромболитическая терапия не оказывала существенного влияния на эффективность терапии рамиприлом. Различия результатов при раннем (до 5-го дня от начала ОИМ) и более позднем назначении рамиприла оказались незначительными [7]. В исследовании AIREX изучалось влияние терапии рамиприлом, начатой на 2-9 день развития ОИМ, на летальность и заболеваемость у 603 больных с клиническими признаками сердечной недостаточности (средний возраст 65 лет, 75% мужчины). К моменту выписки 13,7% больных из группы рамиприла и 5,3% больных из группы плацебо не принимали предписанные препараты. В конце испытания (минимальная продолжительность наблюдения – 42 мес, средняя – 59 мес) умерло 83 (28%) больных из группы рамиприла и 117 (39%) из группы плацебо. Относительный риск смерти снизился на 36% (p=0,002) [8]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании TRACE, в котором в качестве иАПФ использовали трандолаприл.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ОИМ отмечается: «В настоящее время четко установлено, что иАПФ следует давать всем больным ОИМ с нарушенной фракцией выброса или тем, у кого развилась сердечная недостаточность в ранней фазе. Исследования GISSI-3, ISIS-4 и Chinese Study показали, что иАПФ, назначенные в первый день, снижают смертность в последующие 4-6 нед на небольшую, но достоверную величину. Хотя исследование CONSENSUS II не показало преимуществ иАПФ, это могло быть случайным результатом или следствием использования внутривенной формы... В настоящее время существует общее соглашение начинать терапию иАПФ в первые 24 ч при отсутствии если только нет противопоказаний к их применению...» [9].

Преимущества рамиприла перед другими иАПФ были продемонстрированы в недавно опубликованном исследовании канадских авторов [10]. Ими был проведен ретроспективный анализ данных 109 стационаров провинции Квебек. Всего в исследование включи-

Таблица 4. Смертность больных ОИМ при раннем начале терапии иАПФ [6]

Исследование	Изменение относительного риска, %	Число спасенных жизней на 1000 пролеченных больных
<b>Недифференцированный подход (ОИМ любой локализации, любая сопутствующая терапия)</b>		
CONSENSUS II (эналаприл)	9	- 9
ISIS-4 (каптоприл)	- 7	5
GISSI-3 (лизиноприл)	- 11	8
CCS-1 (каптоприл)	- 5	6
<b>Дифференцированный подход (передний ОИМ, тромболитическая терапия)</b>		
SPIRIT (периндоприл)	+13	нд
CAPTIN (каптоприл)	(точные данные отсутствуют)	- 13
CATS (каптоприл)	+50	-20
FAMIS (фозиноприл)	(точные данные отсутствуют)	нд
нд - нет данных		

ли 75 12 пациентов старше 65 лет с ОИМ. Сравнивали показатели годичной выживаемости на фоне терапии различными иАПФ. Применение эналаприла, фозиноприла, каптоприла, квинаприла и лизиноприла ассоциировалось с более высокой смертностью по сравнению с рамиприлом. Скорректированные отношения риска и 95% ДИ составляли соответственно 1,47 (1,14 – 1,89), 1,71 (1,29 – 2,25), 1,56 (1,13 – 2,15), 1,58 (1,10 – 2,82), 1,28 (0,98 – 1,67). Скорректированное отношение риска для периндоприла составило 0,98 (0,60 – 1,60) (Рис. 1).

## Литература

- Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 6:S1-6.
- Pfeffer MA, Pfeffer JM. Reversing cardiac hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1990;322:1388-90.
- Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-41.
- Недогода С.В., Сергеев В.С., Брель У.А. Зофеноприл при артериальной гипертензии – один из многих или не равный многим? *Consilium Medicum* 2005;7(11):893-6.
- Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999;17:115-33.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Першуков И.В. и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда: место зофеноприла. *Кардиология* 2006;46(5):89-95.

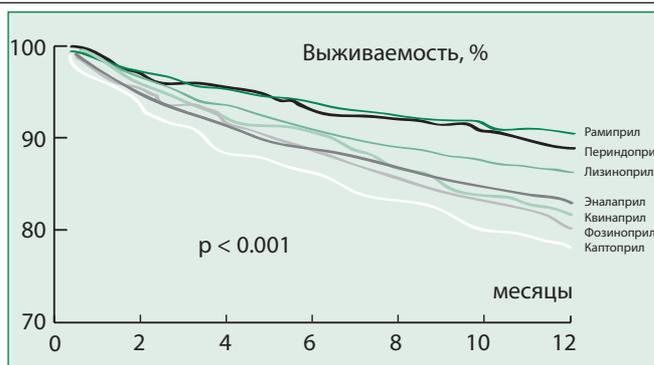


Рисунок 1. Ретроспективный анализ данных 109 госпиталей провинции Квебек, Канада (18453 больных с ОИМ в возрасте старше 65 лет; 01.04.96 - 31.03.00) [13]

Таким образом, улучшение выживаемости в течение первого года после острого инфаркта у пациентов 65 лет и старше различается в зависимости от иАПФ. Наименьшая смертность характерна для применения рамиприла [10].

## Заключение

Применение иАПФ при ОИМ уменьшает патологическое ремоделирование сердца и предупреждает развитие застойной сердечной недостаточности. Длительный прием (более 1 года) этих лекарственных средств уменьшает риск повторных ишемических событий и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности рамиприла позволяют характеризовать его в качестве одного из иАПФ первой линии в лечении пациентов после ОИМ.

В заключение следует отметить, что в настоящее время рамиприл доступен на российском рынке под названием Хартил (Эгис).

- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821-8.
- Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated to ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997;349:1493-7.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
- Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. 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.