

# Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: место ингибиторов АПФ

Профессор В.В. Косарев, профессор С.А. Бабанов

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

История изучения клинко-патогенетических особенностей артериальной гипертензии (АГ), ее факторов риска, особенностей диагностики лечения и профилактики насчитывает уже более 150 лет. Февр в 1856 г. впервые измерил артериальное давление (АД) у больного во время ампутации бедра. Оно оказалось равным 120 торр (символ «торр» был принят в честь Торричелли для обозначения давления в 1 мм рт. ст./см<sup>2</sup>). Созданию неинвазивного метода измерения АД способствовали два открытия: описание сфигмоманометра Рива-Роччи в 1896–1897 гг. и открытие тонов Короткова в 1905 г.

Н.С. Коротков впервые сообщил об открытом им звуковом (аускультативном) методе измерения АД у человека 8 ноября 1905 г. в Санкт-Петербурге на научной конференции врачей Императорской Военно-медицинской академии в докладе со скромным названием «К вопросу о методах исследования кровяного давления». Тезисы этого доклада опубликованы в журнале «Известия Императорской Военно-медицинской академии» (1905, т. XI, № 4, с. 365). Также описание метода было представлено Н.С. Коротковым в диссертации на степень доктора медицины «Опыт определения силы артериальных коллатералей», защищенной им в 1910 г.

Н.С. Коротков установил, что если наложить на плечо манжету Рива-Роччи и быстро поднять в ней давление до исчезновения пульса на лучевой артерии, то никакие звуки в дистальном отрезке плечевой артерии не выслушиваются. Но если постепенно снижать давление в манжете, в том же месте сначала выслушиваются тоны, потом шумы, затем громкие тоны, интенсивность которых постепенно уменьшается, и, наконец, все звуки в плечевой артерии полностью исчезают.

Теоретическое обоснование аускультативных феноменов, описанных Н.С. Коротковым, было дано в работах проф. М.В. Яновского, заведовавшего в то время кафедрой диагностики и общей терапии Императорской Военно-медицинской академии. Термин «гипертоническая болезнь», используемый в нашей стране, предложен выдающимся российским терапевтом и кардиологом Г.Ф. Лангом в 1948 г. и обоснован в монографии «Гипертоническая болезнь», удостоенной Сталинской премии.

В настоящее время невозможно переоценить медико-социальную значимость АГ. Поражая около 40% взрослого населения нашей страны, она является важнейшим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся ведущей причиной смертности в Российской Федерации [1].

Данные Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study), проведенного во Фрамингеме вблизи

Бостона (США), показали прямую зависимость между АГ и риском развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) [2]. Эффективная антигипертензивная терапия уменьшает риск развития перечисленных заболеваний. Данные метаанализа многочисленных исследований показывают, что снижение систолического АД (САД) на 12–13 мм рт. ст. приводит к достоверному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 21–37% [2].

Важнейшее значение в терапии АГ, позволяющей продлить жизнь и сохранить здоровье больного, имеют не только медикаментозное снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска. Необходимы:

- отказ от курения;
- нормализация массы тела (ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>);
- снижение потребления алкогольных напитков (<30 г/сут. алкоголя для мужчин и 20 г/сут. – для женщин);
- увеличение физической нагрузки – регулярная аэробная (динамическая) физическая нагрузка по 30–40 мин. не менее 4 раз в неделю;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут.;
- изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе калия, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров;
- лечение хронических заболеваний, служащих причиной вторичной АГ;
- исключение воздействия профессиональных вредностей (вибрация, шум, ультразвук, ртуть, свинец) [1].

Общепризнано, что выбор медикаментозного препарата для начальной терапии АГ должен носить индивидуализированный характер с учетом наличия факторов риска, патогенетических особенностей, сопутствующих заболеваний, поражения органов-мишеней (табл. 1).

В настоящее время большое значение в патогенезе АГ принадлежит активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Доказано, что ренин взаимодействует с  $\alpha_2$ -глобулином (ангиотензиногеном) с образованием слабоактивного декапептида ангиотензина I. Последний под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в октапептид ангиотензин II, который оказывает выраженное сосудосуживающее действие, а также стимулирует секрецию

альдостерона и способствует задержке натрия в организме, увеличению объема циркулирующей крови и калийурезу. Кроме того, АПФ усиливает разрушение брадикинина (вазодилатирующее вещество), участвует в биохимических превращениях нейропептидов (мет-энкефалина, нейротензина). В норме активации прессорных систем (РААС и симпатoadреналовой), вызывающих вазоконстрикцию, противостоит действие депрессорной системы (калликреин-кининовой, центральное звено – брадикинин), вызывающей вазодилатацию. АПФ участвует в работе обеих систем: и вазодилатирующей, и вазоконстрикторной. При различных заболеваниях, в т.ч. АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), нормальная регуляция нарушается, и преобладают эффекты прессорных систем.

В настоящее время для эффективного противодействия негативным влияниям РААС используются 3 группы препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (сартаны) и антагонисты альдостерона. В то же время наиболее перспективным в терапии АГ, основанной на подавлении негативного воздействия РААС, является применение **ингибиторов АПФ** (иАПФ).

Начало изучению ингибиторов АПФ было положено в 1960 г., когда установили наличие пептидов в яде бразильской змеи *Bothrops jararaka*, укус которой приводил к резкому падению уровня АД. Эти пептиды потенцировали гипотензивный эффект брадикинина, подавляя фермент, отвечающий за его разрушение (кининаза II). Данное вещество было названо «брадикининпотенцирующий фактор». Позднее Yang и соавт. показали, что это вещество идентично АПФ. В результате данных исследований был создан первый иАПФ тепротид. В 1977 г. был синтезирован первый пероральный иАПФ каптоприл. В 1980 г. Patchett и соавт. был разработан новый класс иАПФ – карбоксильный дипептид эналаприл. Далее были синтезированы другие ингибиторы АПФ, имеющие свои особенности.

Ингибиторы АПФ препятствуют вазоконстрикторному эффекту ангиотензина II. Они вызывают повышение содержания в плазме крови ренина и снижение концентрации ангиотензина II, а также препятствуют разрушению брадикинина, уменьшают выделение альдостерона. В результате ослабляется вазопрессорное, антидиуретическое и антинатрийуретическое действие ангиотензина II, усиливается сосудорасширяющее и нат-

**Таблица 1. Показания и противопоказания для назначения антигипертензивных препаратов основных классов**

Класс (типичные представители)	Показания к применению	Противопоказания	
		Определенные	Возможные
Тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид, индапамид)	Застойная СН, изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых пациентов	Подагра	Беременность
Петлевые диуретики (фуросемид)	Почечная недостаточность, застойная СН	–	–
Блокаторы альдостероновых рецепторов (спиронолактон)	Застойная СН, перенесенный инфаркт миокарда	Почечная недостаточность, гиперкалиемия	–
β-адреноблокаторы (биспролол, метопролол, карведилол, небиволол)	Стенокардия, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, застойная СН, тахикардия	Бронхиальная астма, ХОБЛ, хронический пылевой бронхит, хронический бронхит токсико-химической этиологии, атриовентрикулярная блокада II–III степени	Атеросклероз периферических артерий, нарушение толерантности к глюкозе, спортсмены, молодые мужчины, ведущие активную половую жизнь
Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин, фелодипин)	Изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых больных, стенокардия, атеросклероз периферических и сонных артерий, совместное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами	–	Тахикардия, застойная СН
Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия	Атриовентрикулярная блокада II–III степени; застойная СН	–
Ингибиторы АПФ (лизиноприл, периндоприл, эналаприл, рамиприл)	Застойная СН, дисфункция левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда, недиабетическая нефропатия, нефропатия при сахарном диабете (СД) 1-го типа, протеинурия	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	–
Блокаторы АТ <sub>1</sub> -ангиотензиновых рецепторов (валсартан, лозартан, телмисартан)	Диабетическая нефропатия при СД 2-го типа, микроальбуминурия (МАУ), протеинурия, гипертрофия ЛЖ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	–
α-адреноблокаторы (доксазозин, празозин)	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гиперлипидемия	Ортостатическая гипотония	Застойная СН

рийуретическое действие брадикинина. Имеются данные о том, что ингибиторы АПФ активируют простагландины сосудистой стенки и самостоятельно оказывают вазодилатирующее воздействие. Препараты этой группы вызывают уменьшение тонуса сосудов, главным образом артериол, вследствие чего снижаются АД, общее периферическое сопротивление сосудов и, соответственно, постнагрузка. Уменьшение содержания альдостерона приводит к уменьшению концентрации натрия и задержке калия (особенно при применении препаратов в больших дозах). В отличие от многих других вазодилаторов ингибиторы АПФ, как правило, не вызывают рефлекторную тахикардию. Одновременно происходит увеличение концентрации брадикинина (активный вазодилатор). В результате сложного механизма сосудорасширяющего действия ингибиторы АПФ расширяют и венозные сосуды, в связи с чем уменьшаются возврат крови к сердцу (преднагрузка) и давление в малом круге кровообращения. На фоне применения ингибиторов АПФ у пациентов с АГ и нормальной функцией почек практически не изменяются или иногда увеличиваются почечный кровоток и клубочковая фильтрация [1].

Позитивное влияние ингибиторов АПФ на прогноз у пациентов высокого кардиоваскулярного риска способствовало их широкому применению для первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных событий. Ингибиторы АПФ в настоящее время являются обязательным компонентом в лечении АГ, СН, диабетической и недиабетической нефропатий [3].

Применение ингибиторов АПФ в клинической практике приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, анализ исследований HOPE, EUROPA, PEACE, проведенных с участием 29 805 пациентов с наличием атеросклероза коронарных сосудов без признаков дисфункции ЛЖ, показал, что назначение ингибитора АПФ (рамиприла, периндоприла, трандолаприла) приводит к достоверному снижению общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, числа нефатальных инфарктов миокарда, мозговых инсультов, СН и процедур реваскуляризации (аортокоронарного шунтирования) [4].

Представляется перспективным использование в терапии АГ современного ингибитора АПФ **рамиприла** (отечественный препарат **Дилапрел®**), который обладает доказанным антигипертензивным действием, эффективностью при АГ, ассоциированной с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, хорошим профилем безопасности, оптимальным соотношением «стоимость – эффективность». Следует отметить, что клиническая эффективность рамиприла (**Дилапрела®**) существенно отличается от эффективности всех известных ингибиторов АПФ, что позволяет предполагать дополнительные (плейотропные) эффекты этой молекулы [2, 3].

**Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика.** Рамиприл является липофильным пролекарством, предназначенным для приема внутрь. После всасывания в результате деэстерификации в печени рамиприл быстро превращается в активную форму – рамиприлат.

Биодоступность рамиприла составляет 54–65% и, по-видимому, не зависит от совместного приема с пищей. Максимальной концентрации в крови рамиприл

достигает через 0,3–1 ч после приема внутрь, рамиприлат – через 1,5–3 ч. Антигипертензивное действие рамиприла проявляется в течение 1–2 ч после приема внутрь и достигает максимума через 4–8 ч. Основной путь выведения рамиприла (и рамиприлата) – экскреция почками (60–70%). Остальная часть препарата выводится через печень с желчью. Рамиприлат выводится из крови в несколько этапов. Его начальный период полувыведения составляет 1,1–1,4 ч, эффективный – 13–17 ч и терминальный – 85–190 ч.

Плазменные концентрации рамиприла (и рамиприлата) с возрастом повышаются. Это связано с работой почек – замедлением его выведения из организма. Концентрации препарата также значительно повышаются при выраженной хронической почечной недостаточности (ХПН). Поэтому требуется определенная осторожность при назначении рамиприла пожилым людям и больным с ХПН (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.) В этих случаях терапию рамиприлом следует начинать с назначения препарата в дозе 1,25 или 2,5 мг/сут. в 1 прием. В дальнейшем дозу препарата увеличивают с интервалом в 1 или 2 нед. до максимальной (10 мг/сут). Обычно эффективная доза рамиприла составляет от 2,5 до 10 мг/сут. за 1 прием. У некоторых больных длительность антигипертензивного действия рамиприла может не достигать 24 ч; в таких случаях препарат в дозе 5–10 мг/сут. назначают в 2 приема или комбинируют с диуретиком. Двукратный прием рамиприла рекомендуется также у больных с ХСН, чтобы уменьшить риск развития симптомной гипотонии [3, 4, 6–9].

**Антигипертензивное действие.** Рамиприл оказывает выраженное антигипертензивное действие, снижая АД в среднем на 5–44/5–30 мм рт. ст. в зависимости от дозы препарата и тяжести заболевания. В большинстве случаев антигипертензивное действие рамиприла продолжается до 24 ч. В качестве монотерапии в дозе от 2,5 до 10 мг/сут. он может использоваться для мягкой и умеренной АГ (АД <160/100 мм рт. ст.). Целевые уровни АД при мягкой и умеренной АГ при лечении рамиприлом можно достигнуть в 50–70% случаев. При тяжелой АГ требуются более высокие дозы препарата (до 20 мг/сут.), которые обычно назначают в 2 приема. Выраженность антигипертензивного эффекта рамиприла не ослабевает с возрастом и приблизительно одинакова у мужчин и женщин [7–9]. Кроме того, важным достоинством рамиприла является его способность при приеме 1 р./сут. эффективно снижать АД на протяжении 24 ч и предотвращать его подъем в ранние утренние часы, не нарушая при этом естественного циркадного ритма колебаний АД [10].

В исследовании **CARE** [11], проводившемся в условиях реальной клинической практики у больных с АГ I–II степени, оценивалась монотерапия рамиприлом в дозе от 2,5 до 10 мг/сут. После 8 нед. лечения было отмечено достоверное снижение САД и диастолического артериального давления (ДАД) в среднем на 13%. Частота ответа на лечение составила в группе систоло-диастолической АГ более 85%, а в группе с изолированной систолической АГ – более 70%.

Исследование **PHARAO** [12], в которое были включены пациенты с предгипертензией (высоким нормальным АД), доказало, что назначение рамиприла лицам с высо-

ким нормальным АД приводит к достоверному снижению риска развития АГ. Из 1008 пациентов в возрасте от 50 до 85 лет, включенных в исследование, 505 человек получали терапию рамиприлом в дозе 5 мг 1 р./сут. утром в течение 3 лет, а 503 пациента данный препарат не принимали. В группе рамиприла АГ развилась у 155 (30,7%) участников исследования, а в контрольной группе – у 216 (42,9%).

В открытом многоцентровом исследовании **ХАРИЗМА** (хартил и его комбинация с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела), проведенном при участии Российского кардиологического научно-практического центра Минздрава России, в параллельных группах изучался антигипертензивный эффект рамиприла у 68 пациентов старше 18 лет с АГ I–II степени и избыточной массой тела [13]. Особенностью исследования было то, что препарат в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) назначался в разное время суток: пациентам 1-й группы – в утренние часы (с 8:00 до 10:00), 2-й – в вечерние часы (с 21:00 до 23:00). В течение 16 нед. лечения рамиприлом было отмечено постепенное клиническое и статистически значимое снижение САД и ДАД при офисном измерении АД и по данным суточного мониторирования. В 1-й группе пациентов при ручном измерении за 16 нед. АД снизилось на 25/14 мм рт. ст., во 2-й группе – на 29/14 мм рт. ст., причем динамика АД не зависела от времени приема препарата. Различия между группами утреннего и вечернего приема рамиприла были недостоверными ( $p > 0,05$ ). В результате терапии целевых значений САД достигли 56 (92%) пациентов, ДАД – 68 (100%). Рамиприл оказывал благоприятное влияние на уровень микроальбуминурии (МАУ) – за 16 нед. лечения он снизился у всех пациентов в целом на 30–35%. Лечение рамиприлом характеризовалось хорошей переносимостью, нежелательные явления возникли у 5 (7%) пациентов: у 3 (4%) – сухой кашель (определенная связь), у 2 (3%) на фоне лечения – частые гипертонические кризы (сомнительная связь).

В многоцентровом открытом исследовании **ХАРИЗМА-2** изучались эффективность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии, включающей различные дозы ингибитора АПФ рамиприла и ГХТ у больных АГ I–II степени [14]. При проведении исследования 70 пациентов (50% мужчин и 50% женщин в возрасте  $48,1 \pm 13,5$  года) были рандомизированы в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали лечение рамиприлом 5 мг и ГХТ 25 мг; 2-й – рамиприлом 10 мг и ГХТ 12,5 мг. Препараты назначали однократно в утренние часы. Через 4 нед. (2-й визит) и через 12 нед. (3-й визит) определяли уровень клинического АД. Спустя 12 нед. лечения пациенты, не достигшие целевого АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.), были выделены в отдельную группу, в которой в дальнейшем проводилось лечение рамиприлом 10 мг и ГХТ 25 мг. Общая длительность наблюдения составила 20 нед.

Полученные результаты свидетельствовали о сопоставимой по скорости нарастания и степени выраженности антигипертензивной эффективности лечения в 1-й группе (рамиприл 5 мг и ГХТ 25 мг) и во 2-й (рамиприл 10 мг и ГХТ 12,5 мг). Целевой уровень АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) был достигнут через 20 нед. лечения у всех больных 1-й и 2-й групп и у 86% больных 3-й. Целевой уровень АД в це-

лом был достигнут у 92% больных. Оценка нефропротективного эффекта по изменению экскреции МАУ с мочой показала большую эффективность применения рамиприла 10 мг в сочетании с ГХТ 12,5 мг и 25 мг по сравнению с меньшей дозой рамиприла 5 мг с ГХТ 25 мг ( $p < 0,01$ ). Нормализация величины МАУ наблюдалась у 41% больных с исходным ее повышением. Все 3 комбинации препаратов характеризовались хорошей и отличной переносимостью.

Наряду с антигипертензивным действием рамиприл вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных АГ [15]. В рандомизированном исследовании **RACE** (Ramipril Cardioprotective Evaluation) рамиприл (до 5 мг/сут.) и ателолол (до 100 мг/сут.) с одинаковой эффективностью влияли на снижение САД и ДАД у больных АГ. Следует отметить, что масса миокарда ЛЖ мало изменилась после 6 мес. лечения ателололом и значительно уменьшилась при лечении рамиприлом [16].

Способность рамиприла вызывать регрессию гипертрофии миокарда ЛЖ была продемонстрирована в исследовании **HYCAR** (Hypertrophie Cardiaque et Ramipril). Через 6 мес. масса миокарда ЛЖ достоверно увеличилась в группе плацебо по сравнению с рамиприлом, кардиопротективный эффект препарата проявлялся уже в дозе 1,25 мг, но более выраженное снижение отмечалось в группе с дозой рамиприла 5 мг/сут. [17]

**ИБС, сердечная недостаточность, СД.** Наиболее убедительные доказательства органопротективных эффектов рамиприла и его влияние на улучшение прогноза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском получены в рамках крупного многоцентрового рандомизированного исследования **HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в которое были включены 9297 больных в возрасте 55 лет и старше (26% – женщины) с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. У 80% больных была ИБС, в т. ч. у 52% – в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. У 47% больных была АГ, у 38% – СД. В анамнезе у 11% больных были указания на инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Предполагалось, что длительность наблюдения за больными составит от 4 до 6 лет.

Однако в марте 1999 г. исследование HOPE было досрочно приостановлено после того, как стало ясно, что в группе больных, принимавших рамиприл, частота сердечно-сосудистых осложнений значительно меньше, чем в контрольной [18]. Исходно средние уровни АД в сравниваемых группах были одинаковыми и составляли 139/79 мм рт. ст. В конце исследования АД у получавших рамиприл было в среднем на 3/1 мм рт. ст. ниже, чем у получавших плацебо. За время исследования смерть или развитие нефатального инфаркта миокарда, или инсульт были зафиксированы у 651 (14,0%) больного, получавшего рамиприл, по сравнению с 826 (17,8%) больными, получавшими плацебо.

Это указывает на то, что относительный риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, связанный с применением рамиприла, составляет 0,78 (95% доверительный интервал (ДИ) – от 0,70 до 0,86). Под влиянием рамиприла достоверно снизилась частота всех изучавшихся серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда и инсульт), а также общая смертность.

Дополнительной фазой исследования HOPE (его продолжением) явилось исследование HOPE-TOO (The Ongoing Outcomes, 2005). Период наблюдения в **HOPE-TOO** составил 2,6 года, в течение которых пациентам 2 групп рекомендовали принимать ингибитор АПФ, среди них доля рамиприла составила 90%. Дополнительное снижение частоты возникновения инфаркта миокарда, потребности в реваскуляризации миокарда и новых случаев СД 2-го типа в группе рамиприла наблюдалось, несмотря на сравнимую частоту приема ингибиторов АПФ в обеих группах. Частота развития инфаркта миокарда снизилась на 19%, новых случаев СД 2-го типа – на 31%, мозгового инсульта – на 21%, а сердечно-сосудистой смерти – на 14%.

Положительная оценка эффективности рамиприла с точки зрения его влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений была также доказана в исследовании **ONTARGET** (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End-point Trial), в котором сравнивалась эффективность лечения телмисартаном, рамиприлом или их комбинацией на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний [19].

В исследование включались больные с клиническими проявлениями поражения коронарных, периферических и церебральных артерий, СД, органичными поражениями. После рандомизации в рамках двойного слепого метода в течение 56 мес. 8576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг; 8542 больных – телмисартан в дозе 80 мг; 8502 больных – оба препарата в указанных дозах дополнительно к ранее проводимой терапии. В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация следующих событий: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью. В течение исследования события первичной конечной точки возникли у 1412 (16,5%) больных в группе рамиприла и у 1423 (16,7%) – в группе телмисартана без достоверных различий между группами.

В рандомизированном двойном слепом исследовании **SECURE** (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E), продолжавшемся 4,5 года, были изучены антиатеросклеротические эффекты рамиприла у 732 пациентов старше 55 лет с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (у 61,2% из них имели место ишемическая болезнь сердца, АГ и гиперхолестеринемия) [20]. После рандомизации больные принимали рамиприл в дозах 2,5 и 10 мг/сут. или плацебо. При ультразвуковой локализации сонных артерий осуществлялось измерение толщины слоя интима-медиа в 2 сегментах (в области общей сонной артерии и бифуркации). Было обнаружено, что при отсутствии достоверных различий в реакции АД на прием рамиприла в дозах 2,5 и 10 мг/сут. (обе дозировки препарата обеспечивали достоверное по сравнению с плацебо снижение АД) только максимальная доза рамиприла вызывала значимое по сравнению с плацебо замедление прогрессирования толщины комплекса интима-медиа сонной артерии.

Так, в группе плацебо прирост толщина интима-медиа сонной артерии составил 0,022 мм в год, а у пациентов с высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, принимавших рамиприл в дозах 2,5

# ДИЛАПРЕЛ®

рамиприл

капсулы 2,5, 5 и 10 мг № 14 и №28



- **Повышает толерантность к физической нагрузке**
- **Способствует обратному развитию гипертрофии миокарда при длительном применении**
- **Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда**
- **Усиливает коронарный и почечный кровоток**
- **Однократный приём в сутки вне зависимости от приёма пищи**

ДИЛАПРЕЛ® – современный отечественный препарат для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, диабетической и недиабетической нефропатии

телефон горячей линии  
**8-800-2000-305**

**ВЕРТЕКС**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

199106, Россия  
Санкт-Петербург  
В. О., 24 линия, д. 27 А  
тел.: +7 (812) 329 3040  
vertex@vertex.spb.ru  
[www.vertex.spb.ru](http://www.vertex.spb.ru)

На правах рекламы.

и 10 мг/сут., – 0,018 мм в год (н.д.) и 0,014 мм в год (на 37% меньше по сравнению с плацебо,  $p=0,028$ ) соответственно. Антиатеросклеротическому эффекту рамиприла, наблюдаемому при приеме 10 мг препарата, соответствовали наименьшие значения первичной конечной точки, принятой в исследовании HOPE (инфаркт миокарда + инсульт + смерть от сердечно-сосудистых причин): 16,8% в группе плацебо против 13,9 и 12,7% в группах больных, принимавших рамиприл в дозах 2,5 и 10 мг/сут.

По данным исследований, проведенных в Оренбургской государственной медицинской академии М.О. Пугаевой и соавт. [21], при сравнении действия рамиприла и изосорбида мононитрата на гемодинамические показатели ЛЖ и ионовывделительную функцию почек у больных с СН доказано, что рамиприл сопоставимо с изосорбидом мононитратом улучшает клиническое состояние при монотерапии у больных с ХСН II ФК или добавлении к лечению дигоксином и фуросемидом у пациентов с ХСН III ФК. Рамиприл положительно влияет на диастолическую функцию ЛЖ у больных с ХСН II и III ФК и способствует улучшению его сократимости при включении в базисную терапию у пациентов с ХСН III ФК. Рамиприл повышает диурез и натрийурез и оказывает благоприятное влияние на ионовывделительную функцию почек у больных с СН II и III ФК [21].

Рамиприл продемонстрировал высокую клиническую эффективность у больных с перенесенным острым инфарктом миокарда, осложненным развитием ХСН. Данный факт был доказан и в исследовании **AIRE** (Acute Infarction Ramipril Efficacy), в которое были включены 2006 больных, у которых в остром периоде инфаркта миокарда имелись клинические или рентгенологические признаки СН (влажные хрипы в нижних отделах обоих легких, рентгенологические признаки отека легких, III тон сердца на фоне тахикардии). Рамиприл (до 5 мг/сут.) или плацебо назначались на 3–10-й день острого инфаркта миокарда; фармакотерапию продолжали в среднем 15 мес. (до 48 мес.). За 30 сут. терапии смертность в группе больных, леченных рамиприлом, была в среднем на 30% ниже, чем в контрольной ( $p=0,053$ ). За все время наблюдения среди получавших рамиприл наблюдались достоверное снижение смертности (в среднем на 27%) и недостоверное снижение риска развития тяжелой СН (на 29%). Риск внезапной сердечной смерти значительно снизился под влиянием рамиприла (в среднем на 30%;  $p=0,011$ ) [22, 23].

С целью определения эффективности и безопасности рамиприла у коморбидных больных, перенесших инфаркт миокарда, А.Л. Верткиным и А.С. Скотниковым [24] была проведена оценка клинической эффективности рамиприла, субъектами которого явились 60 пациентов (34 мужчины и 26 женщин) в возрасте от 49 до 76 лет включительно (в среднем  $62\pm 7$  лет), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии. У всех больных в первые 24 ч с момента госпитализации, а также через 3 мес. лечения определяли уровни С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности. За время госпитализации всем больным однократно выполнялась Эхо-КГ с целью оценки фракции выброса, массы миокарда ЛЖ и размеров полостей сердца.

Все пациенты были разделены на 2 группы по 30 че-

ловек в каждой. Пациентам 1-й группы в первые 24 ч с момента развития ангинозного приступа назначался рамиприл внутрь в стартовой дозе 2,5 мг 2 р./сут. Если пациенты не переносили начальную дозу препарата (артериальная гипотензия), то доза уменьшалась до 1,25 мг 2 р./сут. Через 2 сут. доза вновь увеличивалась до 2,5 мг 2 р./сут., а спустя еще 2 сут. – до 5 мг 2 р./сут. Максимальная суточная доза не превышала 10 мг. Проводилась ежедневная оценка АД и частоты сердечных сокращений. После выписки из стационара предпочтительным был переход на однократный прием суточной дозы рамиприла, равной 5 или 10 мг в зависимости от переносимости лечения. Пациенты 2-й группы получали стандартную терапию основного заболевания, включающую в себя прием какого-либо другого ингибитора АПФ.

**Терапия рамиприлом в течение 3 мес. привела к значительному (на 65%) уменьшению частоты возникновения стенокардии в раннем постинфарктном периоде.** Так, у 6 пациентов исчезли загрудинные боли, единичные эпизоды стенокардии отмечались у 21 пациента, и лишь 3 больных грудная жаба продолжала беспокоить 3 раза в неделю. Суммарное количество приступов сжимающей боли в груди уменьшилось со 106 до 37 в неделю ( $p<0,001$ ). В группе контроля стенокардия исчезла только у 2 человек, 1–2 приступа загрудинных болей в неделю сохранялись у 17 пациентов, а остальные 11 больных прибегали к незапланированному приему нитратов 3–4 раза в неделю. Безусловно, в этой группе стенокардия также стала возникать реже, но суммарное количество ангинозных болей уменьшилось всего на 35% (с 98 до 63%).

По мнению авторов, терапия сопутствующей АГ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, является неотъемлемой частью профилактики повторных ишемических событий и улучшает их прогноз. Фармакотерапия АГ с использованием рамиприла приводит к достоверному снижению как САД, так и ДАД. Средний уровень САД снизился на 13,2% и составил 137 мм рт. ст. Уровень ДАД достиг 89 мм рт. ст., снизившись на 9,7% ( $p<0,001$ ). При этом целевого уровня АД (120–139/80–89 мм рт.ст.) достигли 18 (62%) больных. Уровень СРБ в группе рамиприла за 3 мес. терапии снизился на 87,6% ( $p<0,001$ ) по сравнению с 36,4% в группе контроля. Необходимо также отметить, что интенсивность уменьшения концентрации СРБ в крови в группе рамиприла была намного выше, чем в группе контроля. Уже через 1 мес. терапии рамиприлом уровень основного биохимического маркера воспаления в миокарде снизился на 51,3% и на 8,3% – в группе контроля. Результаты исследования продемонстрировали, что рамиприл снижает уровень общего холестерина и его атерогенных фракций, уменьшая прогрессирование ИБС.

**Нефропротективное действие.** Рамиприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает благоприятное влияние на функцию почек, снижая внутриклубочковое гидравлическое давление и уменьшая экскрецию альбуминов с мочой. Несмотря на снижение системного АД, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не снижаются при лечении рамиприлом. При длительной монотерапии рамиприлом фракция фильтрации не изменяется, почечное сосудистое сопротивление

ние уменьшается, а почечный плазмоток и СКФ имеют тенденцию к увеличению. Рамиприл уменьшает риск развития МАУ у больных СД и замедляет прогрессирующее снижение СКФ у больных с патологией почек диабетического и недиабетического генеза. Все эти данные указывают на то, что рамиприл обладает ренопротективными эффектами и потому его можно считать препаратом первого ряда для лечения больных СД и МАУ или без него, а также у больных с недиабетическими заболеваниями почек [1–3].

Так, в исследовании **DIABHYCAR** (The Non-Insulin-Dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria, Cardiovascular Events and Ramipril Study) оценивалась эффективность применения рамиприла в дозе 1,25 мг/сут. у больных СД с нормальной функцией почек, персистирующей МАУ или протеинурией на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Выявлено достоверное уменьшение протеинурии и исчезновение МАУ у больных СД на фоне приема малых доз рамиприла [25]. Сходные результаты, подтверждающие нефропротективный эффект малых доз рамиприла, получены в исследовании **ATLANTIS** (Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group) у пациентов с СД 1-го типа (инсулинзависимый диабет) без АГ.

Эффективность рамиприла у больных хроническими недиабетическими заболеваниями почек доказана в двойном слепом исследовании REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy study of chronic nondiabetic nephropathies). В исследовании была проведена оценка эффективности рамиприла у 352 больных с хроническими недиабетическими заболеваниями почек и протеинурией более 1 г/сут. Эффекты рамиприла изучали у больных двух разных категорий – с протеинурией от 1,0 до 2,9 г/сут. и с протеинурией более 3 г/сут. [26, 27]. После рандомизации одна половина больных получали рамиприл (1,25–2,5–5,0 мг/сут.), а другая – плацебо. Для того чтобы поддерживать ДАД на уровне менее 90 мм рт. ст., разрешалось использовать другие антигипертензивные препараты, за исключением ингибиторов АПФ и блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов.

Вначале были опубликованы результаты исследования, касающиеся 166 больных с протеинурией не менее 3 г/сут. Показано, что при лечении современным ингибитором АПФ рамиприлом у больных с выраженной протеинурией значительно уменьшилась протеинурия (по сравнению с исходным уровнем) и гораздо медленнее снижалась СКФ по сравнению с СКФ у больных, принимавших плацебо. При назначении плацебо суточная протеинурия существенно не изменялась. Исходные сывороточные концентрации удвоились, терминальная ХПН развилась у 40 (45,4%) из 88 больных, получавших плацебо, и лишь у 18 из 78 (23,1%) больных, леченных рамиприлом. Ренопротективное действие рамиприла было тем более выражено, чем больше была исходная протеинурия и чем в большей степени суточная протеинурия уменьшалась под влиянием терапии. Ренопротективное действие длительной терапии рамиприлом было наиболее значительным у тех больных, у которых в большей степени уменьшалась протеинурия после месячной терапии.

После завершения REIN больные с выраженной протеинурией в дальнейшем наблюдались в течение 3 лет, на протяжении которых все они получали ингибитор АПФ рамиприл. Поражение почек прогрессировало до стадии терминальной ХПН у 30% больных, первоначально рандомизированных на прием плацебо, но ни у одного из больных, первоначально рандомизированных на прием рамиприла. В группе больных с протеинурией менее 3 г/сут. СКФ снижалась в одинаковой степени у получавших рамиприл и плацебо. Протеинурия увеличилась на 15% у получавших плацебо и уменьшилась на 13% у получавших рамиприл ( $p=0,003$ ). Нарастание протеинурии и прогрессирование заболевания почек до стадии терминальной ХПН у больных, получавших плацебо, отмечались значительно чаще, чем у больных, получавших рамиприл (относительный риск 2,72,  $p=0,01$ ; 2,40,  $p=0,005$  соответственно).

Таким образом, ингибитор АПФ рамиприл уменьшает протеинурию и замедляет прогрессирование недиабетической болезни почек до стадии терминальной ХПН, причем его ренопротективные эффекты более выражены у больных со значительной протеинурией.

#### **Показаниями к применению рамиприла являются:**

- фармакотерапия АГ;
- лечение ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ;
- вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (главным образом при наличии систолической дисфункции ЛЖ);
- лечение диабетической нефропатии и некоторых других паренхиматозных заболеваний почек.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что липофильный ингибитор АПФ длительного действия рамиприл является не только эффективным антигипертензивным средством, но и оказывает разнообразные органопротективные эффекты, улучшает качество и продолжительность жизни больных с АГ, предотвращает развитие кардиоваскулярных событий. В частности, он вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ, оказывает ренопротективные эффекты и улучшает прогноз жизни больных с постинфарктной СН.

Рамиприл, в том числе и его дженерики, достаточно давно и широко используется в клинической практике [22, 28, 29]. На российском фармацевтическом рынке представлен дженерик оригинального препарата рамиприла – **Дилапрел**<sup>®</sup>. Этот отечественный препарат по фармакокинетике и биоэквивалентности полностью соответствует оригинальному препарату, а с экономической точки зрения является гораздо более выгодным, что представляется несомненно важным, т. к. стоимость лечения напрямую влияет на приверженность к нему пациентов.

#### **Литература**

1. Крюков Н.Н., Качковский М.А., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник терапевта. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. 446 с.
2. Kannel W.B., Dawler T.R., Mac Gee D.L. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study // *Circulation*. 1985. Vol. 61. P. 1179–1182.
3. Щукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. Самара: Волга-Бизнес, 2008.
4. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three tri-

- als // *Lancet*. 2006. Vol. 368 (9535). P. 581–588.
5. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Authors Publishing House, New York, 1992.
6. Johnston C.I. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Robertson JL, Nicholson MG. (ed.) *The renin-angiotensin system*. London, New York: Gower Medical Publishing 1993. P. 87.1–87.15.
7. Smith W.H.T., Ball S.G. Ramipril // *Int. J. Clin. Practice.*, 2000. Vol. 54. 255–260.
8. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. М.: Литтерра, 2007.
9. Ивлева А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензина II. М.: Миклош, 1998.
10. Zannad F., Matzinger A., Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists // *Am J Hypertension*. 1996. Vol. 9. P. 633–643.
11. Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Alliance Real-World Efficacy (CARE) Investigators // *Clin. Ther.* 1996. Vol. 18 (4). P. 658–670.
12. Luders S., Schrader J., Berger J. et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League // *J Hypertens*. 2008. Vol. 26 (7). P. 1487–1496.
13. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХА-РИЗМА // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2008. № 2 (4). С. 65–71.
14. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2010. № 9 (4). С. 25–31.
15. Eichstadt H.W., Felix R., Langer M. et al. Use of nuclear magnetic resonance imaging to show regression of hypertrophy with ramipril treatment // *Am J Cardiol*. 1987. Vol. 59. P. 98–103.
16. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palu C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) study // *J Hypertension*. 1995. Vol. 13. P. 1225–1334.
17. Lieve M., Gueret P., Gayet C. et al. Regression of left ventricular hypertrophy with ramipril, independently of blood pressure reduction: the HYCAR study // *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995. Vol. 88. Special issue 2. P. 35–42.
18. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *New Engl J Med*. 2000. Vol. 342. P. 145–153.
19. Yusuf S. et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high-risk for vascular events // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 358. P. 1547–1553.
20. Lonn E., Yusuf S. 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 study) // *Circulation*. 2001. Vol. 103 (7). P. 919–925.
21. Пугаева М.О., Вдовенко Л.Г., Коц Я.И., Кузьмин О.Б. Сравнение действия рамиприла и изосорбида мононитрата на гемодинамические показатели левого желудочка и ионовыведительную функцию почек у больных с сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность*. 2000. Т. 2. № 3.
22. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. The effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // *Lancet*. 1994. Vol. 342. P. 821–828.
23. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. et al. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study // *Lancet*. 1999. Vol. 349. P. 1493–1497.
24. Верткин А.Л., Скотников А.С. Исследование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // *Кардиология*, 2008. Том 48. № 7. С. 14–18.
25. Marre M., Lieve M., Chatellier G. et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) // *BMJ*. 2004. Vol. 328 (7438). P. 495.
26. The GISEN group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // *Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1857–1863.
27. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathy with non-nephrotic proteinuria // *Lancet*. 1999. Vol. 354. P. 359–364.
28. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Самара: Офорт, 2010. 140 с.
29. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия. Вузовский учебник. М.: Инфра-М, 2012. 232 с.