

# Ефективність Полаприлу у хворих на артеріальну гіпертензію<sup>®</sup>

Л.Ф. Конопльова, Л.В. Кушнір, І.І. Горда

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

## Актуальність проблеми артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найактуальніших медичних проблем сучасності. Це обумовлено не лише її поширеністю, а й значною кількістю ускладнень, які призводять до інвалідизації населення працездатного віку, та високим показником смертності. Кожний четвертий житель Землі після 40 років має підвищений артеріальний тиск (АТ). В Україні нараховують 11 340 580 людей із підвищеним АТ, причому поширеність АГ за останнє десятиліття зросла майже вдвічі (Ю.А. Гайдаєва, 2007).

Саме АГ є основним фактором ризику розвитку хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) та інфаркту міокарда (ІМ), а також цереброваскулярної патології, зокрема мозкового інсульту, і, звичайно, безпосередньо впливає на показники смертності внаслідок хвороб системи кровообігу (ХСК). Цей медико-соціальний показник впевнено посідає перше місце серед хвороб людини і становить за останніми даними державної статистичної звітності 60,9% у структурі загальної смертності (937,1 на 100 тис. дорослого населення). Лише за 2000 р. спостерігали підвищення смертності від ХСК з 900,6 до 937 на 100 тис. населення. У той час, коли в країнах Західної Європи смертність населення у зв'язку з ХСК динамічно знижується, в Україні спостерігають зворотну тенденцію. Так, за період 1975–2000 рр. смертність внаслідок ХСК підвищилася на 68,4% [1–3].

Останні 5 років надзвичайно багато уваги приділено виконанню Національної програми боротьби із АГ. Реалізація основних напрямків у боротьбі з АГ та її наслідками на державному рівні координується та регламентується «Програмою профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні», яка затверджена Указом Президента України від 4 лютого 1999 р. № 117/99. Механізм втілення програми в практику охорони здоров'я базується на спільному Наказі МОЗ та Академії медичних наук України «Про затвердження плану заходів щодо забезпечення виконання Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» від 30 березня 1999 р. № 74/18.

Згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2007 р. початкову і підтримуючу терапію АГ можна проводити антигіпертензивними препаратами 5 основних груп — тіазидними діуретиками, антагоністами кальцієвих каналів, β-адреноблокаторами, інгібіторами АПФ та антагоністами ангіотензинових рецепторів [3].

## Місце інгібіторів АПФ в лікуванні АГ

Великомасштабні дослідження CAPPP (Captopril Prevention Project), STOP-Hypertension-2, ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) показали,

що інгібітори АПФ у хворих з АГ так само ефективні щодо зниження летальності внаслідок серцево-судинної патології, як тіазидні діуретики і β-адреноблокатори, здатні покращувати виживання і попереджувати судинні катастрофи [4, 5].

Серед інгібіторів АПФ останнім часом на все більшу довіру заслуговує раміприл, який пройшов кілька великомасштабних досліджень під час лікування АГ та серцевої недостатності (СН) [6, 7].

## Раміприл у міжнародних дослідженнях

**Дослідження AIRE** (The Acute Infarction Ramipril Efficacy) проведено для оцінки впливу раміприлу на тривалість життя пацієнтів після перенесеного ІМ за наявності ознак коронарної недостатності [8]. Було встановлено, що раміприл суттєво знижує показник постінфарктної смертності на 27%.

**У дослідженні HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) оцінювали клінічну ефективність застосування інгібіторів АПФ для попередження судинних катастроф у хворих із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) з незмінною систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ) та високим ризиком виникнення ускладнень. Протягом 4,5 року хворі отримували раміприл у дозі 10 мг на добу або плацебо додатково до терапії ацетилсаліциловою кислотою, β-адреноблокаторами і блокаторами кальцієвих каналів. Додавання раміприлу до такої терапії сприяло зниженню частоти випадків серцево-судинної смерті, нефатального ІМ та інсульту порівняно з плацебо на 9%, у тому числі серцево-судинної смерті — на 26%, ІМ — на 20%, що супроводжувалося зниженням загальної летальності на 17% [9–11].

**У дослідженні APRES** (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Post Revascularisation Study) було включено 159 хворих з ревазуляризацією коронарних судин без виражених ознак СН. За трирічний період спостереження відмічено суттєве зниження (на 58%) частоти досягнення кінцевої точки (смерть, ІМ, клінічно виражена СН у хворих, які приймали раміприл по 10 мг на добу порівняно з групою плацебо [12].

**Дослідженням HICAR** (Hypertrophie Cardiaque et Ramipril) було встановлено зменшення гіпертрофії міокарда ЛШ під впливом раміприлу [13].

Нещодавно було завершено найбільше порівняльне рандомізоване клінічне **дослідження ONTARGET** (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), де порівнювали можливості профілактики ускладнень у хворих із ССЗ та цукровим діабетом (ЦД) без ознак СН за допомогою трьох режимів терапії: інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину і комбінації інгібіторів АПФ з блокаторами рецепторів ангіотензину. В дослідженні брало участь 25 620 пацієнтів з ІХС, захворюваннями периферичних судин, цереброваскулярними захворюваннями та ЦД. Пацієнти у кількості

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на АГ 1-ї та 2-ї груп

Показник	Хворі 1-ї групи (n=64)	Хворі 2-ї групи (n=20)
Чоловіки	24 (37,5%)	8 (40%)
Жінки	40 (62,5%)	12 (60%)
Вік, років (M±m)	66,1±8,2	68,2±7,3
Офісний САТ, мм рт. ст. (M±m)	162,5±17,3	159±15,1
Офісний ДАТ, мм рт. ст. (M±m)	95,7±8,5	88±7,7

89% страждали на ССЗ, 69% — АГ, 38% — ЦД. Перед початком дослідження 80,9% хворих приймали антиагреганти, 61,6% — статини, 56,9% —  $\beta$ -адреноблокатори, 28% — диуретики. Пацієнтів рандомізували в три групи: ті, що приймали раміприл по 10 мг на добу ( $n=8502$ ), телмісартан 80 мг на добу ( $n=8542$ ), ті, що приймали комбінацію препаратів раміприлу з телмісартаном ( $n=8502$ ). Тривалість спостереження — 56 міс.

Первинна комбінована кінцева точка (смерть від ускладнень ССЗ, ІМ, інсульт, госпіталізація з приводу СН) констатована у 16,5% пацієнтів з групи раміприлу, 16,7% — з групи телмісартану, 16,3% — з групи комбінованого лікування. Таким чином, відмінностей між результатами монотерапії раміприлом, телмісартаном та комбінованої терапії обома препаратами не було. Частота розвитку окремих несприятливих виходів та показник загальної смертності також достовірно не відрізнялися. Водночас погіршення функції нирок частіше відмічали в групі комбінованої терапії: відносний ризик розвитку хронічної ниркової недостатності становив 1,33 ( $p<0,001$ ) [14].

Отже, найбільше порівняльне дослідження не виявило переваг використання блокаторів рецепторів ангіотензину над традиційною терапією інгібіторами АПФ у хворих з ССЗ та ЦД, за винятком дещо меншої частоти розвитку ангіоневротичного набряку. Фактично телмісартан в дозі 89 мг на добу забезпечував 94% ефективності раміприлу в дозі 10 мг на добу, що встановлено у дослідженні НОРЕ.

### Характеристика раміприлу

Раміприл є неактивною речовиною, яка в печінці перетворюється на активний раміприлат; за хімічною структурою це кислота, належить до групи карбоксилідових похідних.

Механізм дії раміприлу, типовий для всіх інгібіторів АПФ [15, 16], здійснюється за рахунок гальмування перетворення ангіотензину I в ангіотензин II шляхом блокування АПФ. Крім того, характерні плейотропні ефекти: протизапальний, оскільки він сприяє зниженню концентрації С-реактивного протеїну; антиоксидантний — знижує окиснення холестеролу ліпопротеїнів низької щільності; також проявляє антиагрегантну та фібринолітичну властивість [17, 18].

Механізм дії відрізняється високим спорідненням з АПФ з наступним його гальмуванням. Концентрація раміприлу, яка забезпечує повне пригнічення активності АПФ, становить 7 пмоль/л. Для порівняння, такий ефект еналаприлу забезпечується в концентрації 50 пмоль/л, а каптоприлу — 330 пмоль/л [19].

Раміприл належить до ліпофільних інгібіторів АПФ, максимальну концентрацію в крові спостерігають через 2–4 год після прийому.

Сьогодні раміприл має велику доказову базу для застосування при АГ, СН, для зниження ризику серцево-судинної смертності, при недіабетичній та діабетичній клубочковій нефропатії в поєднанні з АГ, а також для зниження серцево-судинних подій у хворих з ЦД [20–23].

Варто зазначити, що в Україні довгий час не було оригінального препарату раміприлу. Проте як альтернатива є кілька генеричних препаратів. Один із них — «Полаприл» фірми Polpharma, який вже доволі добре зарекомендував себе на теренах Східної Європи.

### Мета дослідження

Метою дослідження було встановлення ефективності раміприлу («Полаприл» фірми Polpharma) під час лікування АГ II та III стадії, його вплив на ремоделювання ЛШ та порівняння з уже відомим інгібітором АПФ — еналаприлом.

### Матеріал та методи дослідження

Дослідження проводили на базі міського кардіологічного центру Олександрівської клінічної лікарні (м. Київ).

У ньому брало участь 84 пацієнти, з них чоловіків — 40 (47%), жінок — 44 (53%) у віці від 40 до 91 року (середній вік становив  $65,6\pm 10,8$  року).

Усі хворі достовірно мали АГ II (гіпертрофія задньої стінки міокарду ЛШ за даними ехоКГ становила в середньому  $1,25\pm 0,14$  мм; гіпертрофія ЛШ за даними ЕКГ: ознака  $RV_5, V_6 > RV_4$  була в 78% досліджуваних, ознаку  $RV_5, V_6 + SV_1 > 35$  мм відмічали у 43,7% та горизонтальну вісь серця — у 59% досліджуваних) та III стадії (пацієнти, які мали гостре порушення мозкового кровообігу чи ІМ на фоні гіпертензивного кризу) 2-го та 3-го ступеня згідно з класифікацією та Наказом МОЗ України від 3 липня 2006 № 436.

Крім АГ, більшість пацієнтів мали супутню патологію: ІХС — 51 (60,7%) хворий, ЦД — 20 (15,6%) досліджуваних; хронічну ревматичну хворобу серця — 16 (12,5%); виразкову хворобу шлунка чи дванадцятипалої кишки — 12 (9,3%); хронічний пієлонефрит — 10 (7,8%); ХОЗЛ, аденому простати та кісту нирок — по 6 (4,7%); пневмонію, деформуючий остеоартроз, катаракту, дилатаційну кардіоміопатію, ревматоїдний артрит — по 4 (3%); ендокардит, гемангіому печінки — 2 (1,6%).

Усіх пацієнтів поділили на 2 групи: 1-а — (64 хворих) отримувала раміприл («Полаприл» фірми Polpharma) від 5 мг до 20 мг (у середньому 10 мг) на добу, 2-а — група контролю (20 хворих) отримувала еналаприл в дозі від 5 до 20 мг (у середньому 10 мг) на добу. Як базову терапію всі пацієнти отримували симвастатин 20 мг на добу (Полокард). Прийом  $\beta$ -адреноблокаторів на період дослідження було відмінено.

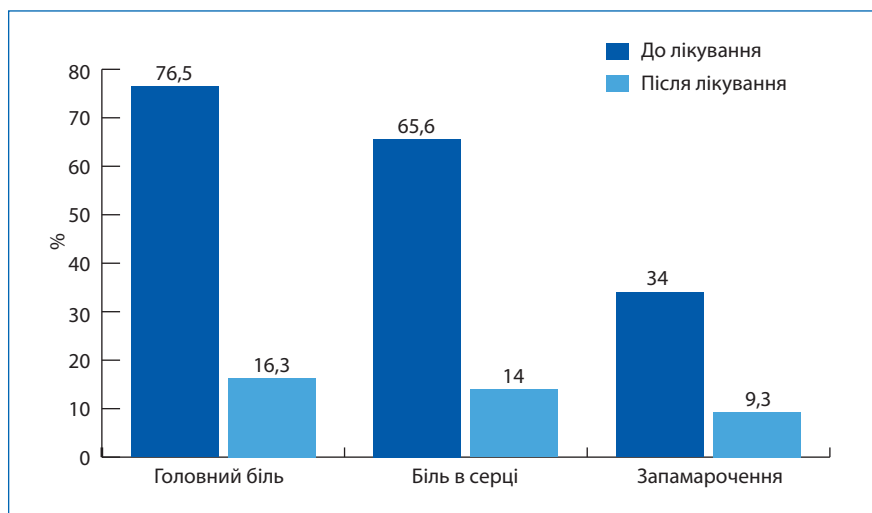


Рис. 1. Клінічні зміни у хворих на АГ під впливом лікування Полаприлом

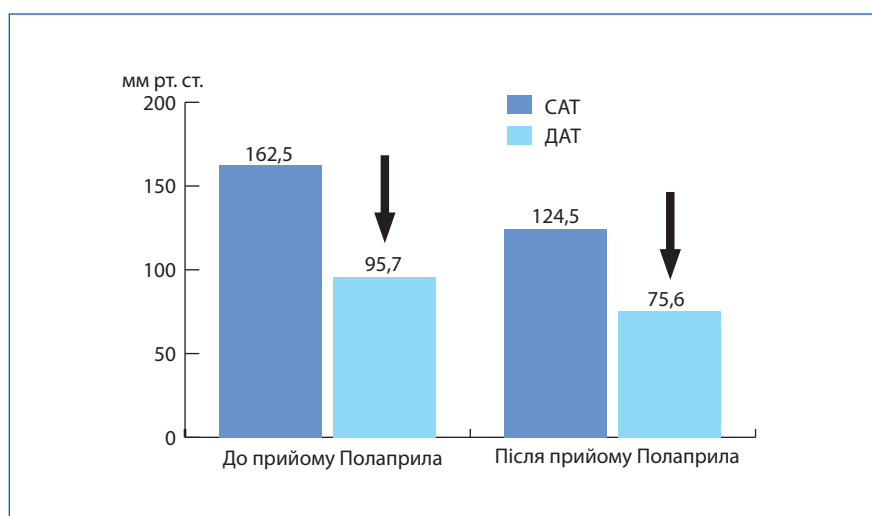


Рис. 2. Зміни артеріального тиску під впливом лікування Полаприлом

Методи дослідження включали клінічне обстеження, ЕКГ у 12 відведеннях, ехоКГ з оцінкою показників кардіогемодинаміки та гіпертрофії ЛШ; добуве моніторування АТ з визначенням показників середнього систолічного та діастолічного тиску, біохімічні дослідження — креатинін, глюкоза, АЛТ, АСТ, білірубін, сечовина, калій в сироватці крові, загальні аналізи крові та сечі до і після прийому препарату. Термін спостереження — 20 днів.

Для порівняння середніх величин під час визначення міжгрупових відмінностей статистичну обробку результатів дослідження проводили із застосуванням параметричних методів (*t*-критерію Стьюдента). Далі всі середні величини подані у вигляді  $M \pm m$  (табл. 1).

Таблиця 2. Динаміка артеріального тиску під впливом лікування Полаприлом у хворих на АГ

Показник	Хворі 1-ї групи (n=52)			p	Хворі 2-ї групи (n=24)			p
	початок лікування	20 днів	Δ, %		початок лікування	20 днів	Δ, %	
Середній САТ, мм рт. ст. ( $M \pm m$ )	162,5±17,3	124,5±9,5	23	<0,05	159±15	123,6±8,5	22,6	<0,05
Середній ДАТ, мм рт. ст. ( $M \pm m$ )	95,7±8,5	75,6±6,1	22,5	<0,05	88±7,7	73,6±4,9	17	<0,05

## Результати та обговорення

На початку дослідження 49 (76,5%) досліджуваних у 1-й групі скаржилися на головний біль; 42 (65,6%) пацієнти відмічали біль в ділянці серця; 22 (34%) — турбувало запаморочення. Після 10-денного курсу лікування Полаприлом частота зазначених вище скарг достовірно зменшилася: головний біль турбував 11 хворих (16,3%), біль у ділянці серця відмічали 9 (14%) досліджуваних, запаморочення зберігалось у 6 (9,3%) хворих (рис. 1).

До початку дослідження в групі Полаприлу показники офісного систолічного артеріального тиску (САТ) становили  $162,5 \pm 17,3$  мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) —  $95,7 \pm 8,5$  мм рт. ст. Після 10 днів прийому Полаприлу офісний САТ становив  $124,5 \pm 9,5$  мм рт. ст., а ДАТ — відповідно  $75,6 \pm 6,1$  мм рт. ст., тобто відмічали достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження як САТ на 23%, так і ДАТ на 22,5% (рис. 2).

Частота серцевих скорочень достовірно не зменшувалась від  $70 \pm 11,5$  за 1 хв на початку дослідження до  $68,2 \pm 6,2$  за 1 хв після 20 днів прийому Полаприлу.

Щодо показника кінцево-діастолічного об'єму (КДО), то він знизився недостовірно ( $p > 0,05$ ): до прийому препарату він становив  $138 \pm 22$  мм, а після —  $134 \pm 21,6$  мм. Також недостовірно покращилася систолічна функція ЛШ — фракція викиду (ФВ): на початку дослідження становила  $54,5 \pm 7,2\%$ , а після закінчення —  $57,4 \pm 6,2\%$ , що, очевидно, пов'язано з незначним терміном прийому препарату (всього 20 днів).

У групі контролю (група прийому еналаприлу) на початок дослідження показники офісного САТ становили  $159 \pm 15,1$  мм рт. ст., ДАТ —  $88 \pm 7,7$  мм рт. ст. Після 10 днів прийому еналаприлу офісний САТ становив  $123,6 \pm 8,5$  мм рт. ст., а ДАТ — відповідно  $73,6 \pm 4,9$  мм рт. ст. Показник КДО також знизився недостовірно ( $p > 0,05$ ): до прийому еналаприлу він становив  $142 \pm 18$  мл, а після —  $134 \pm 22,1$  мл. Недостовірно покращилася ФВ: на початку дослідження становила  $49,1 \pm 6,8\%$ , а після закінчення —  $52,6 \pm 7,2\%$ .

На тлі лікування обома інгібіторами АПФ відмічали позитивні зміни показників добугового моніторування АТ (табл. 2). Середній САТ знизився на 23% ( $p < 0,05$ ) при лікуванні Полаприлом та на 22,6% ( $p < 0,05$ ) — при лікуванні оригінальним еналаприлом. Зміни середнього діастолічного АТ: середній ДАТ знизився на

Таблиця 3. Біохімічні показники у хворих на АГ при лікуванні Полаприлом

Біохімічний показник	На початку спостереження		Наприкінці спостереження	
	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група
Креатинін (мкмоль/л)	84,2±10,2	88,1±14,9	82,5±13,8	79,5±14,0
АСТ (ОД/л)	22,1±4,1	23,1±5,7	25,2±6,7	24,9±4,9
АЛТ (ОД/л)	21,3±6,3	23,6±4,9	27,4±7,1	28,4±6,1
Глюкоза (ммоль/л)	4,6±0,24	4,51±0,31	4,72±0,21	4,76±0,31
Білірубін (ммоль/л)	14,4±5,2	15,2±6,3	15,7±5,1	14,0±5,4
Калій (ммоль/л)	4,139±0,42	4,43±0,51	4,28±0,36	4,23±0,33

22,5% ( $p < 0,05$ ) при прийомі Полаприлу та на 17% ( $p < 0,05$ ) — при лікуванні еналаприлом, тобто спостерігають достовірне зниження ДАТ при прийомі Полаприлу порівняно з еналаприлом ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Біохімічні показники — креатинін, глюкоза, АЛТ, АСТ, білірубін, сечовина, калій в сироватці крові, загальні аналізи крові та сечі до і після прийому препаратів практично не відрізнялися в обох групах (табл. 3).

## Висновки

1. Згідно з даними офісного АТ та його добового моніторингу у хворих на АГ 2–3-го ступеня антигіпертензивна ефективність Полаприлу в добовій дозі 10 мг не відрізняється від такої ж препарату еналаприл в дозі 10 мг щодо САТ. ДАТ достовірно знизився на фоні прийому Полаприлу порівняно з еналаприлом.

2. На фоні терапії Полаприлом достовірно нижчою стала частота скарг на головний біль, біль у ділянці серця та запаморочення.

3. Полаприл суттєво не впливає на частоту серцевих скорочень.

4. Полаприл не впливає на лабораторні показники крові.

## Література

- Гайдаєв, Ю.О. Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги: Аналітично-статистичний посібник/Ю.О. Гайдаєв та ін. – К., 2007. – 97 с.
- Коваленко, В.М. Стан серцево-судинної патології та шляхи його покращання в Україні: Методичний посібник/В.М. Коваленко та ін. – К., 2003. – 45 с.
- Коваленко, В.М. Динаміка показників стану здоров'я населення України за 1995–2005 роки: Аналітично-статистичний посібник/В.М. Коваленко та ін. – К., 2006. – 72 с.
- Амосова, Е.Н. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/Е.Н. Амосова//Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 2. – С. 8–12.
- Сіренко, Ю.М. Артеріальна гіпертензія/Ю.М. Сіренко – К.: Морион, 2001. – 176 с.
- Сіренко, Ю.М. Раміприл та його місце серед інгібіторів ангиотензинперетворюючого ферменту/Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко//Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 90–99.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al.; Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007; 14 (Supp 2): S1–S113.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE): Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure//*Lancet*. 1993; 342: 821–828.

- Gilles R. Dagenais, MD; Salim Yusuf, FRCP, DPhil; Martial G. Bourassa, MD; Qilong Yi, MSc; Jackie Bosch, MSc; Eva M. Lonn, MD; Simon Kouz, MD; John Grover, MD; on behalf of the HOPE Investigators: Effects of Ramipril on Coronary Events in High-Risk Persons. Results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation*. 2001; 104: 522–526.
- J. Malcolm O. Arnold, Salim Yusuf, James Young, James Mathew, David Johnstone, Alvaro Avezum, Eva Lonn, Janice Pogue, Jackie Bosch on behalf of the HOPE Investigators. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. Mar 2003; 107: 1284–1290.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy//*Lancet*. 2000; 355: 253–259.
- Lars Kjoller-Hansen, Rolf Steffensen, and Peer Grande. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J. Am. Coll. Cardiol*. Mar 2000; 35: 881–888.
- The effect of ramipril on albumin excretion in diabetes and hypertension: the role of increased lysosomal activity and decreased transforming growth factor- $\beta$  expression. Russo, Leileata M; Brammar, Gail C; Jerums, George; Comper, Wayne D; Osicka, Tanya M. *Journal of Hypertension*. February 2003; 21(2): 419–428.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at a high risk for vascular events. *N Eng J Med*. 2008; 358: 1547–1559.
- Свищенко, Е.П. Артериальная гипертензия, практическое руководство/Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко – К.: Морион, 2001. – 527 с.
- Sandmann S., Li J., Fritzenkotter C. et al. Differential effects of olmesartan and ramipril on inflammatory response after myocardial infarction in rats//*Blood Press*. – 2006. – Vol. 15. – P. 116–128.
- Mitrovic V., Klein H.H., Krekel N. et al. Influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with documented atherosclerosis//*Z. Kardiol*. – 2005. – Vol. 94. – P. 336–342.
- Koh K.K, Quon M.J., Han S.H. et al. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes//*Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1088–1093.
- Adamska – Dyniewska H. Ramipryl – tkankowy inhibitor konwertazy angiotensyny//*Problemy Terapii Monitorowanej*, 2001, 12, 27–41.
- Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. DREAM Trial Investigators//*New Engl. J. Med*. – 2006. – № 12. – P. 1551–1562.
- Haffner S.M. Risk constellations in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment patterns//*Amer. J. Med*. – 2006. – Vol. 119 (Suppl 1). – P. 3–9.
- Lash J.P., Wang X., Greene T. et al. African American study of kidney disease and hypertension trial study group. Quality of life in the African American study of kidney disease and hypertension: effects of blood pressure management//*Amer. J. Kidney Dis*. – 2006. – Vol. 47. – P. 956–964.
- Marre M., Lievre M., Chatellier G. et al. DIABHYCAR Study Investigators. Effect 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)//*Brit. Med. J*. – 2004. – Vol. 28. – P. 495.
- Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. MARPLE Study Group. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study)//*J. Hypertension*. – 2006. – Vol. 24. – P. 541–548.