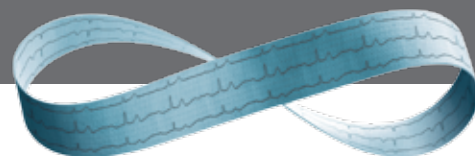


РАМИПРИЛ – ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ



Д.В.Преображенский, И.Д.Вышинская
ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В 1975 г. D.Cushman и M.Ondeffi синтезировали вещество, которое впоследствии было идентифицировано как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и получило название каптоприл. Каптоприл стал первым представителем большой группы лекарственных препаратов, в настоящее время известной под названием ИАПФ. Вскоре были синтезированы два других ИАПФ – лизиноприл и эналаприл. В 1980-е годы появилось несколько десятков химических соединений, способных тормозить превращение ангиотензина I (АТ I) в биологически активный АТ II. Большая часть новых ИАПФ в отличие от каптоприла не содержит сульфгидрильной группы, а связывается с активным центром АТ превращающего фермента своей карбоксильной группой. Кроме того, карбоксильные ИАПФ оказывают более продолжительное действие и отличаются лучшей переносимостью. Учитывая все эти особенности, лизиноприл, эналаприл и другие длительно действующие ИАПФ, не содержащие сульфгидрильной группы, иногда относят ко II поколению ИАПФ, тем самым противопоставляя их I поколению ИАПФ, типичным представителем которого является каптоприл.

В начале 1980-х годов получен несальфгидрильный ИАПФ длительного действия рамиприл, который по химической структуре и фармакокинетическим свойствам отличается от каптоприла, лизиноприла и эналаприла. Клиническая эффективность и безопасность рамиприла изучались в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых была продемонстрирована его высокая эффективность у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (с артериальной гипертензией – АГ) или без нее, с сахарным диабетом или без него, постинфарктной сердечной недостаточностью (СН) и заболеваниями почек.

ИАПФ можно классифицировать по-разному. Разделение их на группы в зависимости от того, как химическая группа в молекуле ИАПФ взаимодействует с активными центрами АПФ, не имеет практического значения.

Всего два доступных ИАПФ (каптоприл и лизиноприл) непосредственно обладают биологической активностью. Большинство других известных ИАПФ сами по себе являются неактивными веществами, или пролекарствами. Лишь в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты, например эналаприл – в эналаприлат, рамиприл – в рамиприлат. Следовательно, ИАПФ можно разделить на активные лекарственные формы и пролекарства, что в клиническом аспекте не существенно и не имеет принципиального значения.

ИАПФ различаются не только химической структурой, но и особенностями фармакокинетики [1–5].

По своим фармакокинетическим особенностям рамиприл относится к липофильным пролекарствам с преимущественно почечной элиминацией (подкласс IIB). Данные литературы, касающиеся клинического значения липофильности ИАПФ, противоречивы. Теоретически эффекты липофильных ИАПФ должны быть более выраженными, поскольку они легче, чем гидрофильные препараты, проникают в ткани и потому более эффективно подавляют чрезмерную активность локальных (тканевых) ренин-ангиотензиновых систем (РАС). Однако прямых доказательств в пользу такого предположения немного. Например, не обнаружено существенных различий в клинической эффективности липофильного ИАПФ эналаприла и гидрофильного препарата лизиноприла. С другой стороны, у больных АГ высоколипофильные ИАПФ (в частности, рамиприл), по-видимому, вызывают более выраженное уменьшение массы гипертрофированного левого желудочка (ЛЖ), чем менее липофильные препараты (эналаприл и др.). Клиническая эффективность рамиприла существенно отличается от всех известных ИАПФ, что позволяет предполагать дополнительные (плейотропные) эффекты этой молекулы.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ РАМИПРИЛА

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 и 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 (табл. 1).

Плазменные концентрации рамиприла (и рамиприлата) повышаются с возрастом в результате замедления его выведения с почками. 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 один 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 один 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 два приема или комбинируют с диуретиком. Двукратный прием рамиприла рекомендуется также у больных с хронической СН, чтобы уменьшить риск развития симптомной гипотонии [3, 4, 6–9].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАМИПРИЛА

Благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости ИАПФ широко используются в клинической практике. Общепризнанными показаниями к назначению ИАПФ считаются: 1) лечение АГ; 2) лечение хронической СН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ; 3) вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (главным образом при наличии систолической дисфункции ЛЖ); 4) лечение диабетической нефропатии и некоторых других паренхиматозных заболеваний почек. По всем этим показаниям назначается также и рамиприл.

РАМИПРИЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АГ

Как и другие ИАПФ, рамиприл оказывает значительное антигипертензивное действие, снижая АД в среднем на 5–44/5–30 мм рт. ст. в зависимости от дозы препарата и тяжести АГ. 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.). Целевых уровней 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 два приема. Выраженность антигипертензивного эффекта рамиприла не ослабевает с возрастом и приблизительно одинаковая у мужчин и женщин [1, 2, 9–12].

Добавление небольших доз тиазидных диуретиков (например, 12,5 гидрохлортиазида) значительно усиливает антигипертензивное действие рамиприла, как и других ИАПФ, поскольку диуретики сти-

Таблица 1. Основные фармакокинетические параметры ИАПФ*

Препарат	Биодоступность, %	Активное вещество	Связывание с белками, %	$T_{1/2}$, ч	Основной путь выведения	
					абс.	%
Беназеприл	17–28 (37)	Беназеприлат	95–97	10–11 (21–22)	Почки	(85–95)
Зофеноприл	70–78	Зофеноприлат	88	4,5 (6)	Почки+печень	35
Каптоприл	65–70 (75–91)	Каптоприл	23–31	2–6 (2)	Почки	95–100
Квинаприл	30–50 (60)	Квинаприлат	95–97	1–3	Почки	95–100
Лизиноприл	6–60 (25)	Лизиноприл	5–10 (0)	7–13 (12)	Почки	95–100
Мозексиприл	22	Мозексиприлат	50–72 (50)	10	Почки+печень	20–40
Периндоприл	60–80 (65)	Периндоприлат	20	27–53 (>24)	Почки	75
Рамиприл	55–65 (>50)	Рамиприлат	56	23–48 (8–14)	Почки+печень	30–40
Спираприл	28–69 (50)	Спираприлат	89 (35)	40 (1,6)	Почки+печень	50
Трандолаприл	40–60	Трандолаприлат	80–95	16–24	Почки+печень	66
Фозиноприл	32–36 (36)	Фозиноприлат	95–98	12–15 (12)	Почки+печень	50–55
Цилазаприл	45–75 (52)	Цилазаприлат	–	8–25 (10)	Почки	66–91
Эналаприл	40–60 (60)	Эналаприлат	50–60	2–11 (11)	Почки	90

Примечание. * Данные литературы о фармакокинетических параметрах отдельных ИАПФ или их активных метаболитов весьма разноречивы. Например, данные, приведенные в обзорных статьях K.Gerbrandt и соавт. (1996 г.) и N.Brown и соавт. (1998 г.), в монографии L.Orie (1999 г.) и материалах экспертов ЕОК (2004 г.), различаются.

$T_{1/2}$ – период полувыведения для каптоприла и лизиноприла, а также для активных форм липофильных пролекарств. Для активных метаболитов с двухфазной элиминацией значения $T_{1/2}$ приводятся для конечной (или β) фазы. В скобках указаны данные из другого источника или необычно высокое значение $T_{1/2}$, которое, как полагают, отражает элиминацию активных метаболитов после диссоциации их из комплекса с мембранными АПФ.

мулируют РАС. А как известно, ИАПФ наиболее эффективны у больных с высокой активностью РАС.

Важным достоинством рамиприла является его способность при приеме 1 раз в день эффективно снижать АД на протяжении 24 ч и предотвращать подъем АД в ранние утренние часы, не нарушая при этом естественного циркадного ритма колебаний АД [6–9, 13].

Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов длительного действия в 1988 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) был использован особый показатель – отношение остаточного (конечного) эффекта (ОЭ) к наибольшему (пиковому) эффекту (НЭ). ОЭ – степень снижения АД в конце междозового интервала (т. е. через 24 ч после приема препарата при назначении антигипертензивных препаратов, предназначенных для приема 1 раз в сутки). НЭ – степень снижения АД на максимуме действия данного препарата. Величина как ОЭ, так и НЭ рассчитывается с поправкой на эффект плацебо. Считается, что величина отношения ОЭ/НЭ для новых антигипертензивных препаратов должна быть не менее 50% (или 0,50), а вообще, чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100% (или 1,00), тем равномернее действие антигипертензивного препарата в течение суток. Средние значения отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД у рамиприла составляют 56% (диапазон от 50 до 63%) [13]. Это означает, что в большинстве случаев рамиприл при приеме один раз в сутки эффективно и равномерно снижает уровень АД на протяжении суток.

Следовательно, рамиприл можно отнести к категории ИАПФ длительного действия.

Учитывая диапазон колебаний отношения ОЭ/НЭ в отдельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, очевидно, что рамиприл обеспечивает более равномерное снижение АД в течение суток, чем лизиноприл, цилазаприл и эналаприл, отношение ОЭ/НЭ в отдельных исследованиях было меньше 50% (табл. 2).

В многочисленных исследованиях показано, что по антигипертензивной эффективности рамиприл не уступает тиазидным диуретикам (гидрохлортиазид), бета-адреноблокаторам – БАБ (атенолол), антагонистам кальция (нитрендипин) и другим ИАПФ (каптоприл, лизиноприл, эналаприл и др.). По антигипертензивной эффективности 10 мг рамиприла 1 раз в день примерно эквивалентны 50 мг каптоприла 3 раза в день или 10–20 мг эналаприла 1 раз в день. Тиазидные и петлевые диуретики (гидрохлортиазид, пиретанид) значительно усиливают антигипертензивное действие рамиприла (как и других ИАПФ), позволяя достигнуть целевых уровней АД примерно у половины больных АГ, у которых монотерапия была недостаточно эффективной [6, 8, 9].

Наряду с антигипертензивным действием рамиприл вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных АГ [14]. В рандомизированном исследовании RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) рамиприл (до 5 мг/сут) и атенолол (до 100 мг/сут) в одинаковой мере снижали систолическое и диастолическое АД у больных АГ. Однако

масса миокарда ЛЖ мало изменилась после 6 мес лечения атенололом и значительно уменьшилась при лечении рамиприлом [15]. По сводным данным различных исследований, в которых не проводилось прямого сравнения между препаратами, у больных АГ рамиприл вызывал более значительную регрессию гипертрофии ЛЖ, чем каптоприл, периндоприл и эналаприл (табл. 3). Возможно, это связано с более высокой липофильностью рамиприла, благодаря которой он может оказывать более выраженное влияние на активность тканевой РАС в сердце.

При длительном назначении в качестве монотерапии рамиприл оказывает благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Это объясняют тем, что высоколипофильный рамиприл в значительно большей степени подавляет активность АПФ в сердечной мышце, чем каптоприл или эналаприл [8, 9, 12].

Рамиприл, как и другие ИАПФ, оказывает благоприятное влияние на функцию почек, снижая внутривисцеральное 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 уменьшается, а почечный плазматок и СКФ имеют тенденцию к увеличению. Рамиприл уменьшает риск развития микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 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 сахарным диабетом и микроальбуминурией или без него, а также у больных с недиабетическими заболеваниями почек [3–12].

Длительное лечение АГ – основное показание для назначения рамиприла и других ИАПФ, поэтому большое клиническое значение имеют рандомизированные исследования, в которых изучалось влияние ИАПФ на сердечно-сосудистые исходы у больных АГ. Мета-анализ результатов плацебо-контролируемых исследований показал, что ИАПФ, из которых наиболее часто назначался рамиприл, столь же эффективно предупреждают сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ, как и тиазидные диуретики и антагонисты кальция. В то же время ИАПФ более эффективно снижают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), чем БАБ [16–18].

Наиболее убедительные доказательства органопротективных эффектов рамиприла получены в рамках крупного многоцентрового рандомизированного исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Это было первым плацебо-контролируемым исследованием, в котором доказано, что у больных с высоким риском, но без клинических проявлений СН, ИАПФ рамиприл оказывает кардио- и церебропротективные эффекты, которые не зависят от его антигипертензивного действия.

Таблица 2. Отношения ОЭ/НЭ некоторых ИАПФ [12]

Международное название	Средние значения ОЭ/НЭ для диастолического АД, %	Диапазон колебаний ОЭ/НЭ, %
ОЭ/НЭ ≥50%		
Лизиноприл	56	40–70
Рамиприл	56	50–63
Трандолаприл	84	50–100
Фозиноприл	64	–
Цилазаприл	51	10–80
Эналаприл	51	40–64
ОЭ/НЭ <50%		
Беназеприл	25	10–40
Каптоприл (2 раза в день)	20	0–40
Квинаприл	35	30–40
Мозексиприл	5	0–9
Периндоприл	35	35

Таблица 3. Изменение массы миокарда левого желудочка у больных АГ под влиянием антигипертензивных препаратов разных классов

Антигипертензивные препараты	Изменения массы миокарда ЛЖ, %
Комбинированная терапия	-20
ИАПФ:	-17
Рамиприл	-23
Периндоприл	-15
Эналаприл	-12
Каптоприл	-7
Метилдопа	-15
α-адреноблокаторы	-14
Антагонисты кальция:	-12
Верапамил	-13
Дилтиазем	-12
Нифедипин	-10
Диуретики:	-12
Индапамид	-16
Тиазидные	-9
БАБ	-11
Вазодилататоры	-0,5
Плацебо	+5

В исследование HOPE включали мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, под которым подразумевалось наличие документированной ИБС и облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, а также сахарного диабета или инсульта в анамнезе. Кроме того, больные должны иметь по меньшей мере 1 из дополнительных факторов риска или заболевание. Принимались во внимание следующие факторы риска: АГ, сахарный диабет, высокие уровни общего холестерина (>200 мг/дл), низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (<35 мг/дл), курение сигарет, микроальбуминурия или признаки перенесенного сосудистого заболевания. Больные исключались из исследования, если у них были клинические признаки СН или было известно, что фракция выброса ЛЖ меньше 40%.

В результате отбора в исследование HOPE включены 9297 больных, среди которых 26% составляли женщины. У 80% больных была ИБС, в том числе у 52% в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. У 47% больных была АГ, у 38% – сахарный диабет. В анамнезе у 11% больных были указания на инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Предполагалось, что длительность на-

блюдения за больными составит от 4 до 6 лет. Однако в марте 1999 г. исследование HOPE досрочно приостановлено после того, как стало ясно, что в группе больных, леченных рамиприлом, частота сердечно-сосудистых осложнений значительно меньше, чем в контрольной [19].

Исходно средние уровни АД в сравниваемых группах были одинаковыми и составляли 139/79 мм рт. ст. В конце исследования АД среди получавших рамиприл было в среднем на 3/1 мм рт. ст. ниже, чем среди получавших плацебо. За время исследования 651 (14,0%) больной, получавший рамиприл, умер или у него развился нефатальный инфаркт миокарда или инсульт по сравнению с 826 (17,8%) больными, получавшими плацебо. Это указывает на то, что относительный риск (ОР) 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 трех изучавшихся серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда и инсульт), а также общая смертность (табл. 5).

Благоприятное влияние рамиприла на высокий риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений не зависело от пола и возраста больных и было примерно одинаковым у больных как с АГ, сахарным диабетом, инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе, так и без этих заболеваний.

Таким образом, в исследовании HOPE получены бесспорные доказательства наличия у рамиприла как кардиопротективного, так и церебропротективного эффектов.

В рамках исследования HOPE больные сахарным диабетом были включены в отдельное исследование MICRO-HOPE [20]. В группе больных сахарным диабетом рамиприл оказывал столь выраженные органопротективные эффекты, как и во всей популяции (табл.5).

Данные исследования HOPE дают основание предположить наличие у рамиприла антиишемического действия (снижение риска развития нестабильной стенокардии, способности предотвращать развитие СН), а главное – антидиабетогенного эффекта (см. табл. 5). Снижение риска развития новых случаев сахарного диабета (в среднем на 34%) означает, что рамиприл может быть полезен не только больным сахарным диабетом типа 2, но и пациентам с высоким риском его развития (метаболический синдром, указания на сахарный диабет в семейном анамнезе).

РАМИПРИЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНФАРКТНОЙ СН

По данным небольших рандомизированных исследований, рамиприл, как и другие ИАПФ, оказывает благоприятное влияние на внутрисердечную гемодинамику, увеличивает толерантность больных с хронической СН к физической нагрузке и улучшает качество жизни. Влияние рамиприла на течение и отдаленный прогноз жизни больных с хронической СН в плацебо-контролируемых исследованиях не изучалось. Зато рамиприл продемонстрировал высокую клиническую эффективность у больных, которые недавно перенесли острый инфаркт миокарда, осложненный развитием СН.

В исследование AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) 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 назначали на 3–10-й день острого инфаркта миокарда; терапию продолжали в среднем 15 мес (до 48 мес). За 30 дней 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 наблюдалось 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). Благоприятные эффекты рамиприла действительно были более значительными, чем наблюдаемые в исследовании AIRE, поскольку многие больные из группы плацебо по открытому протоколу получали ИАПФ [20].

После завершения исследования AIRE больные в дальнейшем наблюдались в течение 3 лет, на протяжении которых они могли получить ИАПФ по усмотрению лечащего врача [21]. Общая длительность наблюдения составила 5 лет. За это время смертность от любых причин в группе больных, в начале исследования получавших рамиприл, оказалась в среднем на 36% ниже, чем в группе больных, исходно получавших плацебо (p=0,002).

Таким образом, имеются бесспорные доказательства того, что рамиприл улучшает выживаемость больных с постинфарктной СН, особенно в тех случаях, когда назначается в ранние сроки после острого инфаркта миокарда.

Таблица 4. Влияние ИАПФ рамиприла на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, общую смертность и другие события у больных с высоким риском

Исход	Плацебо, % (n=4642)	Рамиприл, % (n=4645)	ОР (95% ДИ)
Инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин (первичные исходы)	17,8	14,0	0,78 (0,70–0,86)
Смерть от сердечно-сосудистых причин	8,1	6,1	0,74 (0,64–0,87)
Инфаркт миокарда	12,3	9,9	0,80 (0,70–0,90)
Инсульт	4,9	3,4	0,68 (0,56–0,84)
Смерть от несердечно-сосудистых причин	4,1	4,3	1,03 (0,85–1,26)
Смерть от любой причины	12,2	10,4	0,84 (0,75–0,95)
Реваскуляризация миокарда	18,3	16,0	0,85 (0,77–0,94)
Госпитализация в связи с нестабильной стенокардией	12,1	11,9	0,98 (0,87–1,10)
Осложнения, связанные с сахарным диабетом	7,6	6,4	0,84 (0,72–0,98)
Госпитализация в связи с СН	3,4	3,0	0,88 (0,70–1,10)
СН (все случаи независимо от госпитализации)	11,5	9,0	0,77 (0,67–0,87)
Остановка сердца	1,3	0,8	0,62 (0,41–0,94)
Нестабильная стенокардия (все случаи независимо от госпитализации и изменений ЭКГ)	26,2	23,8	0,89 (0,82–0,96)
Нестабильная стенокардия с изменениями ЭКГ	3,9	3,8	0,97 (0,79–1,19)
Новые случаи сахарного диабета	5,4	3,6	0,66 (0,51–0,85)

Примечание. ЭКГ – электрокардиограмма.

РАМИПРИЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК НЕДИАБЕТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

В последние годы наряду с лечением и профилактикой диабетической нефропатии предпринимаются попытки использовать ИАПФ при лечении недиабетических заболеваний почек.

В многочисленных кратковременных исследованиях показано, что ИАПФ превосходят другие антигипертензивные препараты (за исключением карведилола, верапамила и дилтиазема) по способности уменьшать протеинурию у больных с заболеваниями почек недиабетической этиологии.

В 1992–1997 гг. в 11 длительных рандомизированных исследованиях изучались эффекты ИАПФ (в сравнении с плацебо или другими антигипертензивными препаратами) на прогрессирование поражения почек недиабетической этиологии, в том числе у больных АГ [10].

В одном из наиболее крупных из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований изучали эффективность и безопасность рамиприла у больных с болезнями почек недиабетического генеза. Так, в исследовании REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) двойным слепым методом оценивали эффекты 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 [22, 23].

После рандомизации одна половина больных получали рамиприл (1,25–2,5–5,0 мг/сут), а другая – плацебо. Для того чтобы поддерживать диастолическое АД на уровне менее 90 мм рт. ст., разрешалось использовать другие антигипертензивные препараты, за исключением ИАПФ и блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов.

Вначале были опубликованы результаты исследования, касающиеся 166 больных с протеинурией не менее 3 г/сут. Показано, что при лечении ИАПФ рамиприлом у больных с выраженной протеинурией значительно уменьшилась протеинурия (по сравнению с исходным уровнем) и гораздо медленнее снижалась СКФ по сравнению с плацебо. При назначении плацебо суточная протеинурия существенно не изменялась. Исходные сывороточные концентрации удвоились или терминальная ХПН развилась у 40 (45,4%) из 88 больных, по-

лучавших плацебо, но лишь у 18 из (23,1%) 78 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. Следовательно, в определенной мере можно предсказать эффективность длительной терапии ИАПФ при хронических недиабетических заболеваниях почек по степени уменьшения исходной протеинурии после кратковременного курса лечения.

После завершения REIN больные с выраженной протеинурией в дальнейшем наблюдались в течение 3 лет, на протяжении которых все они получали ИАПФ 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, ИАПФ рамиприл уменьшает протеинурию и замедляет прогрессирование недиабетической болезни почек до стадии терминальной ХПН, причем его ренопротективные эффекты более выражены у больных со значительной протеинурией.

Итак, анализ данных литературы свидетельствует о том, что липофильный ИАПФ длительного действия рамиприл является не только эффективным антигипертензивным средством, но и оказывает разнообразное органопротективные эффекты. В частности, он вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ, оказывает ренопротективные эффекты и улучшает прогноз жизни больных с постинфарктной СН.

Таблица 5. Влияние ИАПФ рамиприла на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность у больных с высоким риском и сахарным диабетом

Исход	Плацебо, % (n=1769)	Рамиприл, % (n=1808)	ОР 95% ДИ
Инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин (первичные исходы)	19,8	15,3	0,75 0,64–0,82
Смерть от сердечно-сосудистых причин	9,7	6,2	0,63 0,49–0,79
Инфаркт миокарда	12,9	10,2	0,78 0,64–0,94
Инсульт	6,1	4,2	0,67 0,50–0,90