

Ramipril

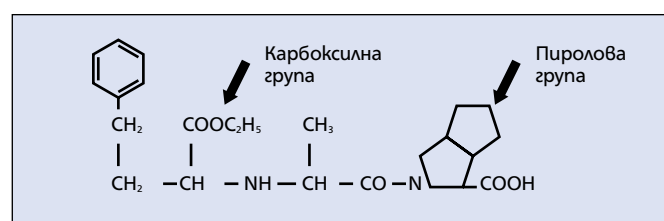
Д-р У. Смит, проф. С. Г. Бол

Институт за сърдечно-съдови изследвания, Университет на Лийдс, Лийдс, Великобритания

Ramipril е липофилен медикамент с продължително действие от групата на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим. Механизмът му на действие се изразява в инхибиране на превръщането на ангиотензин I в активен ангиотензин II. Приложението на ramipril е индицирано при лечение на хипертония, застойна сърдечна недостатъчност (включително развиваща се след остър миокарден инфаркт), нефропатия (независимо от наличието на захарен диабет), а сега, след представяне на резултатите от проучването **HOPE**, и при профилактика на сърдечно-съдовите инциденти (включително миокарден инфаркт) при високорискови пациенти. Статията представя преглед на данните, подкрепящи употребата на ramipril при тези индикации. (*Int J Clin Pract* 2000; 54(4): 255-260)

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) за първи път са използвани в клиничната практика при лечение на хипертония. В началото назначавани като допълнение към основната терапия, днес трябва да бъдат считани за медикаменти на първи избор предвид тяхната ефективност и незначителните им странични ефекти. Тяхната доказана възможност за повлияване на симптоматиката и за удължаване на човешкия живот при пациенти със сърдечна недостатъчност прави употребата им задължителна при тези индикации. **В последните години множество проучвания доказаха благоприятните ефекти на ACE-инхибиторите при пациенти, преживели миокарден инфаркт, при профилактика на диабетна или несвързана с диабет нефропатия, а напоследък, което е от съществено значение, и при профилактика на миокарден инфаркт при пациенти с висок риск.**

Само във Великобритания са одобрени за употреба повече от 10 препарата от групата на ACE-инхибиторите. Ramipril, както и enalapril и lisinopril, е карбоксилно производно, но притежава



Фиг. 1. Химична структура на ramipril

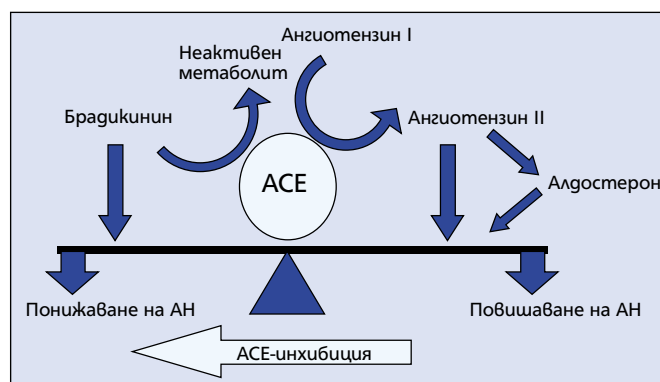
ва и циклопентанов пръстен, присъединен към пироловата група (фиг. 1). Циклопентановият пръстен определя повишената липофилност на ramipril. **Ramipril е медикамент с продължително действие, широко използван в клиниката.** Употребата му в множество мащабни проучвания оказва влияние върху начина на приложение на ACE-инхибиторите в клиничната практика.

Механизъм на действие

Активният метаболит на ramipril е ramiprilat, който се свързва с ACE в стабилен комплекс. Основното действие на ACE е превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II (фиг. 2). Активният пептид ангиотензин II притежава множество ефекти, сред които добре изразени са предизвиканата от него вазоконстрикция и освобождаване на алдостерон от надбъбречната жлеза. Ангиотензин II също така притежава трофични ефекти по отношение на сърцето и кръвоносните съдове. **Ramipril инхибира образуването на ангиотензин II, което води до:**

- понижена съдова резистентност;
- понижена задръжка на вода и натрий;
- редукция на трофичните ефекти на ангиотензин II по отношение на сърцето и кръвоносните съдове.

ACE освен това катализира разграждането на множество пептиди, сред които с най-голямо значение е брадикининът. Брадикининът е вазодилатор и потенцирането на неговото действие посредством ACE-инхибицията с ramipril вероятно има отношение към понижението на кръвното налягане. Съществуват данни, че брадикининът инхибира пролиферацията на нео-



Фиг. 2. Ключовата роля на ACE в регулацията на кръвното налягане и влиянието на ACE-инхибицията

интимални клетки и притежава антиишемични ефекти, на които се дължи редуцията в размера на експериментално провокираните инфаркти. Тези ефекти вероятно допринасят за общия ефект на ramipril.

Фармакокинетика

Ramipril е пре-метаболит, който се превръща в активен ramiprilat чрез геестерификация в черния дроб. Максималните плазмени нива на ramipril се достигат до един час след приема му, а максималните нива на активния му метаболит, ramiprilat, се установяват около три часа след началната доза. Плазменният полуживот на ramipril е 13-17 часа при дневна доза 5-10 mg. Препаратът се екскретира чрез урината и жлъчката. Около 56% от дозата, приета per os, се абсорбира в червата. Молекулата на ramiprilat е липофилна (фиг. 1) и образува стабилен комплекс с АСЕ. Тази липофилност вероятно е причина за ефективно действие на ramipril и спрямо тъканния АСЕ. Продължителността на действие на препарата е достатъчна, за да осигури антихипертензивно покритие на целия 24-часов интервал с приема на една доза дневно. Това бе доказано чрез 24-часово амбулаторно проследяване на кръвното налягане.

Поносимост

Ramipril се понася добре. Както и при останалите препарати от групата, сухата кашлица и развитието на хипотония при първия прием на медикамента са най-често срещаните странични ефекти. В проучването CARE, включващо 11 000 пациенти, е съобщено за появата на кашлица в 3% от случаите. Тежката хипотония, която се развива при първия прием на препарата, най-често се среща при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, приемащи високи дози диуретици, които са причина за развитие на относителна хиповолемия. Моментът на възникване и продължителността ѝ са в зависимост от приетата доза. Повишен риск съществува и при пациентите с хипертония, приемащи диуретици. Освен това съществува група пациенти, при която се наблюдава много рядкото състояние на двустранна стеноза на бъбречната артерия, причина за хипертония, при които поддържането на бъбречните функции вероятно е зависимо от ангиотензин II.

Ангиотензин II предилекционно медура вазоконстрикцията на еферентните артериоли и по такъв начин поддържа адекватно налягане, осигуряващо гломерулната филтрация. АСЕ-инхибицията може значително да редуцира степента на гломерулна филтрация и да доведе до повишение на нивото на креатинина. При пациентите с едностранна стеноза на бъбречната артерия повлияването на бъбречната функция може да

бъде незначително поради компенсаторните възможности на здравия бъбрек. Препоръчва се проследяването на уреята и електролитите през първите две седмици от началото на лечението. Калий-запазващият ефект на АСЕ-инхибиторите добре се съчетава с калий-елиминиращите ефекти на диуретиците. Комбинацията на АСЕ-инхибитор с калий-запазващ диуретик може да доведе до възникване на опасна хиперкалиемия, но това е малко вероятно, освен в случаите на увредена бъбречна функция. От друга страна, поддържането на нивото на серумния калий е от особена важност при пациентите със сърдечна недостатъчност. Добавянето на spironolactone в малка доза към терапията с АСЕ-инхибитор при пациенти с хронична стабилна сърдечна недостатъчност удължава продължителността на живота. Тези пациенти се нуждаят от особено внимание и регулярно проследяване на серумния калий.

ХИПЕРТОНИЯ

Терапията с АСЕ-инхибитори е ефективна при хипертония. Ramipril, в еднократна дневна доза от 2.5 mg дневно, титрирана до 5 или 10 mg при необходимост, осигурява стабилно понижение на нивото на кръвното налягане за 24-часов период. Повечето лекари вероятно ще предпочетат добавянето на диуретик или друг допълнителен медикамент при невъзможност за провеждане на задоволителен контрол при доза 10 mg дневно, въпреки че са използвани и по-високи дози.

Основна цел на лечението на хипертонията е редуцирането на риска за развитие на сърдечно-съдово заболяване при пациенти с високо артериално налягане. Наличието на левокамерна хипертрофия е най-значимият показател за неблагоприятната прогноза на хипертонията.

Мета-анализът на 109 проучвания, оценяващи антихипертензивната терапия при 2357 пациенти, установи, че най-значима редукция на левокамерната хипертрофия се наблюдава при пациентите, приемащи АСЕ-инхибитори. Редуцията на левокамерната хипертрофия в тези случаи най-вероятно е обусловена от понижението на сърдечното следнатоварване, свързано с АСЕ-инхибицията, като възможно е и добавянето на локалното действие на ramipril, изразяващо се в редукция на директните трофични ефекти на ангиотензин II върху миокарда. Левокамерната хипертрофия при есенциална хипертония се дължи на хипертрофия на кардиомиоцитите и пролиферация на фибробласти с диспропорционално натрупване на фибриларен колаген.

Ангиотензин II и алдостеронът стимулират колагеновия синтез във фибробластни клетъчни култури от плъхове. Установено е, че АСЕ-инхибиторите повлияват благоприятно тази абнормна акумулация на колаген в условията

на експериментална хипертония при плъхове. Интересен е фактът, че този ефект се наблюдава както при дози, достатъчно високи, за да редуцират кръвното налягане и левокамерната хипертрофия, така и при по-ниски дози, при които не се наблюдава понижено налягане и левокамерната маса. Въз основа на тези данни може да се направи заключението, че **сред антихипертензивните медикаменти ACE-инхибиторите вероятно най-ефективно повлияват регресията на левокамерната хипертрофия.**

В рандомизирано, контролирано проучване, включващо 193 пациенти, бе установено, че по отношение редуцията на левокамерната маса ramipril е по-ефективен спрямо atenolol. В това ехокардиографско проучване бе наблюдаван благоприятен ефект на ramipril върху левокамерната маса, независимо от сходното понижено налягане в групата, получавала atenolol. Редуция на левокамерната маса под действие на ramipril бе наблюдавана и в по-малко, неконтролирано проучване с помощта на магнитно-резонансна томография.

ЗАСТОЙНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

ACE-инхибиторите значимо удължават живота на пациентите със застойна сърдечна недостатъчност. Това бе доказано в проучванията **CONSENSUS** и **SOLVD**. Ефектите на ACE-инхибиторите превъзхождат ефектите на останалите вазодилататори (**V-HeFT II**). **При пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност ramipril повишава сърдечния индекс и оказва благоприятни ефекти върху хемодинамичните показатели, включително понижено на белодробното артериално налягане, пулмокапилярното налягане и системната съдова резистентност.** Доказана бе сигурността на ramipril при тези пациенти и подобрение на функционалния клас по NYHA при 86% от пациентите в сравнение с плацебо. Мета-анализът на няколко проучвания, включващи общо 1095 пациенти, показва, че лечението с ramipril може да удължи продължителността на живота в извънболнични условия.

Проучването **RALES** показва, че spironolactone, антагонист на алдостерона, има благоприятно действие при пациенти с хронична стабилна сърдечна недостатъчност. Това подчертава ролята на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и доказва, че хроничната активация на алдостероновата секреция, дори в присъствие на ACE-инхибитор, има неблагоприятен ефект при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. По подобен начин наскоро проведени проучвания с бета-блокери при пациенти със сърдечна недостатъчност (**US-Carvedilol**, **CIBIS II** и **MERIT-HF**) потвърдиха схващането, че симпатиковата свръхактивност, като част от неврехуморалната стимулация, има увреждащо

действие при тези пациенти. Понастоящем ACE-инхибиторите се разглеждат като част от рутинната терапия на сърдечната недостатъчност.

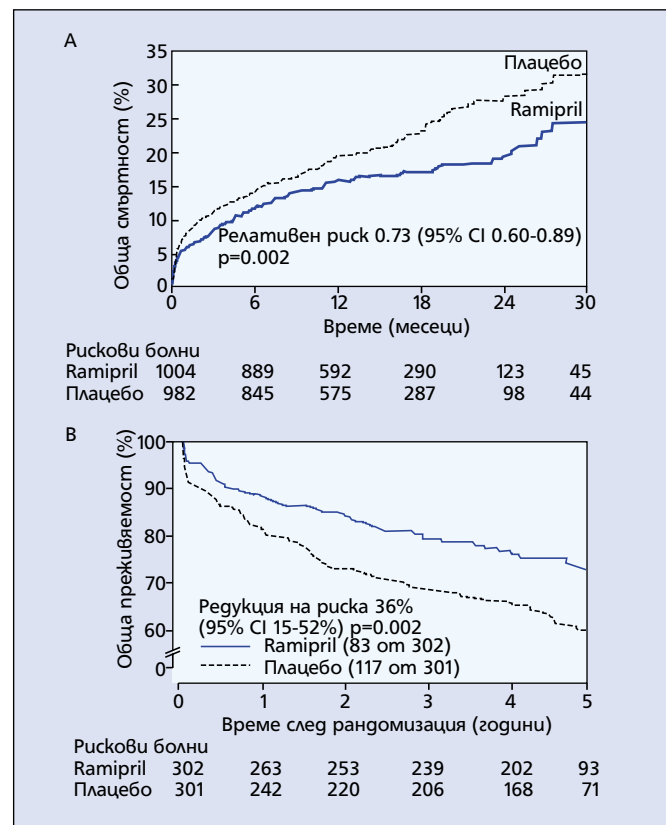
ПРЕЖИВИАН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

Лечението с бета-блокери, aspirin и тромболитични препарати подобри прогнозата за преживяване след остър миокарден инфаркт. Независимо от това, прогнозата за пациентите с клинични симптоми на сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт е неблагоприятна, дори и когато сърдечната недостатъчност е преходно състояние или не е асоциирана с левокамерна систолна дисфункция.

AIRE

Проучването **AIRE (Acute Infarct Ramipril Efficacy)** имаше за цел да установи дали терапията с ramipril, започнала между втория и деветия ден след настъпването на миокарден инфаркт, би могла да подобри преживяемостта при пациенти, които, на някакъв етап след настъпването на миокардния инфаркт, развиват клинични симптоми на сърдечна недостатъчност.

Проучването включва общо 2006 пациенти от 144 центъра в 14 страни. Критерии за включване



Фиг. 3. А. **AIRE**: Каплан-Майерови криви на смъртността, представящи основния критерий, общата смъртност, анализиран за ramipril и плацебо; В. **AIREX**: криви на преживяемост, отразяващи данните от по-продължителното проследяване в центровете във Великобритания.

бяха наличието на диагностициран остър миокарден инфаркт и клинични данни за наличие на сърдечна недостатъчност. Бяха изключени пациентите с тежка степен на сърдечна недостатъчност. От проучването бяха изключени и пациенти със сърдечна недостатъчност от клапен или вроген произход, а така също и пациенти, при които съществуваха контраиндикации за ACE-инхибиция. За основен критерий бяха приети всички случаи на настъпила смърт при пациенти, подлежащи на лечение, със среден период на проследяване 15 месеца. Ramipril бе прилаган в доза 5 mg дневно, добре поносима при повечето пациенти.

На фиг. 3А са представени данните за общата смъртност. Кривите се разделят рано и продължават да дивергират по време на проучването. Смърт настъпи при 170 пациенти от общо 1004, лекувани с ramipril (17%), и при 222 от 982 пациенти, получаващи плацебо (23%). Следователно, **понижението на риска за възникване на обща смъртност е 27% (95%, CI 11-40%, p=0.002).**

AIREX

Продължение на проучването **AIRE**, включващо само пациенти от центрове във Великобритания, установи продължителен благоприятен ефект при групата, получаваща ramipril, и продължаваща дивергенция на кривите на преживяване за ramipril и плацебо до втората година след началото на терапията (фиг. 3В). В това проучване честотата на преживяване за среден период на наблюдение от 5 години, в абсолютни стойности, е с 11.4% по-висока в групата, получаваща ramipril. Това означава, че **ако двете пациенти получават ramipril за период от една година, за пет години ще бъде спасен още един човешки живот.** Въз основа на резултатите от следващи проучвания с ramipril може да се допусне, че профилактичният ефект по отношение възникването на миокарден инфаркт вероятно има по-голям относителен дял от общия благоприятен ефект, от установения в проучването **AIRE**.

РЕНОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ ИЛИ НЕФРОПАТИЯ

Окончателно бе потвърдено, че ACE-инхибиторите оказват благоприятни ефекти при пациенти с диабет и протеинурия. В скорошни проучвания бе оценен ефектът на ramipril върху прогресията на бъбречното заболяване при пациенти с протеинурия, несвързана с диабет.

REIN

Целта на проучването **REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy)** бе да установи въздействието на ramipril върху прогресията на нефропатиите, несвързани с диабет. Критерий на проучването бе степента на понижение на гломерулната фил-

трация и времето до развитие на краен стадий на бъбречна недостатъчност. Преди да бъдат рандомизирани, пациентите са разпределени в нива според степента на протеинурия. При пациентите от първо ниво протеинурията е в границите между 1 и 3 g за 24 часа, при пациентите от II ниво - надвишава 3 g за 24 часа. За поддържане на контрол върху кръвното налягане бе назначена конвенционална антихипертензивна терапия (с препарати, непринадлежащи към групата на ACE-инхибиторите), освен приложението на ramipril и плацебо. Вторият междинен анализ установи редуция на понижението на степента на гломерулна филтрация при пациентите от II ниво (тези с тежка протеинурия) и двукратно понижение на комбинирания риск от серумното ниво на креатинина и прогресията до терминален стадий на бъбречна недостатъчност. На този етап завърши проучването за пациентите от II ниво.

REIN follow-up trial

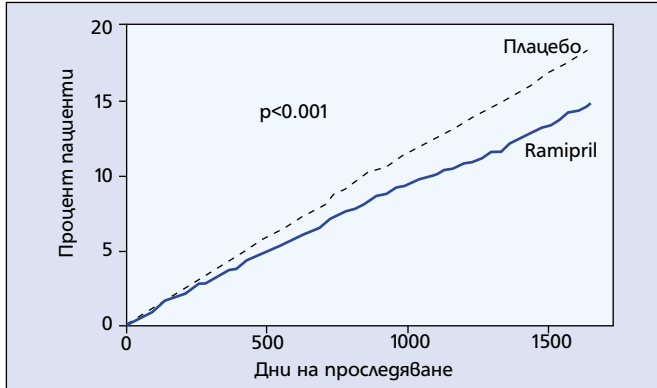
Пациентите от II ниво продължиха да приемат ramipril или приемът на плацебо бе заменен с прием на ramipril. С това бе доказано, че, след проследяване за период от 36 месеца, честотата на прогресиране до терминален стадий на бъбречна недостатъчност при пациентите, приемащи ramipril от самото начало на проучването, бе равна на нула, в сравнение с пациентите, започнали с плацебо и конвенционална антихипертензивна терапия - 30%. Следователно, по-нататъшното понижение на степента на гломерулна филтрация би могло да бъде почти напълно предотвратено чрез дългосрочно лечение с ramipril. За пациентите от I ниво проучването продължи по протокола. След среден период на проследяване от 31 месеца бе установено, че ramipril предизвиква сигнификантно понижение на честотата на прогресия на бъбречното заболяване до терминален стадий на бъбречна недостатъчност и до нефротична протеинурия. Бе установено и малко, но не значимо понижение на степента на гломерулна филтрация.

ПАЦИЕНТИ С ВИСОК РИСК ЗА РАЗВИТИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ИНЦИДЕНТИ

HOPE

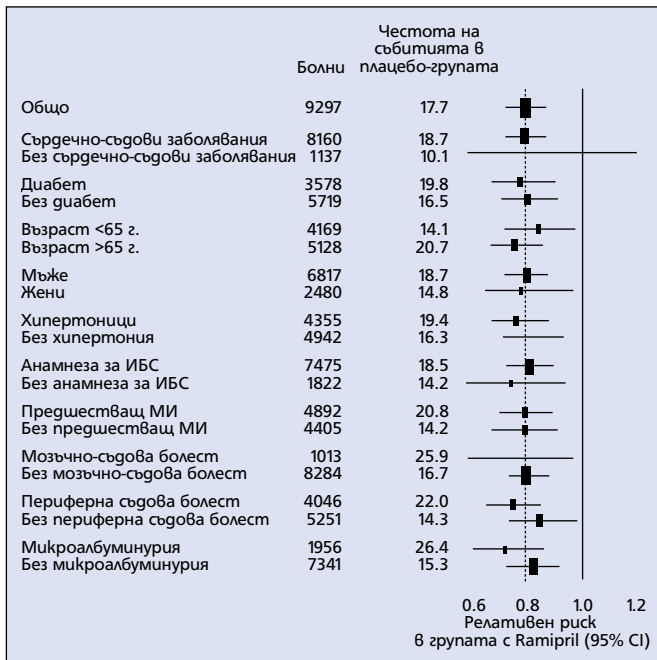
Това е една нова индикация за приложението на ramipril в светлината на резултатите, получени от проучването **HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)**. В това проучване бяха включени 10 576 пациенти с повишен риск за развитие на сърдечно-съдов инцидент. Пациентите бяха на 55-годишна или по-висока възраст, с данни за исхемична болест на сърцето, инсулт, периферно съдово заболяване или диабет, съпроводен с допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор (хипертония, тютюнопушене, повишени серумни

нива на холестерол, понижени нива на липопротеините с висока плътност, микроалбуминурия). От проучването бяха изключени пациенти с установена понижена фракция на изтласкване, клинично изявена сърдечна недостатъчност, изявена нефропатия, неконтролирана хипертония, преживян миокарден инфаркт или инсулт в последните четири седмици преди началото на проучването, а така също и пациенти, вече приемащи АСЕ-инхибитор.



Фиг. 4. Оценка на комплексния критерий в проучването HOPE, включващ миокарден инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смърт, в групата за ramipril и плацебо.

В началната фаза пациентите получаваха 2.5 mg ramipril за 7-10 дни или плацебо - за 10-14 дни. 1035 пациенти бяха изключени поради установяване на неприятни усещания, странични ефекти, абнормни нива на креатинина и калия и оттегляне на съгласието. Останалите 9541 пациенти бяха разпределени в групи, получаващи ramipril (10 mg веднъж дневно, per os) или плацебо за среден



Фиг. 5. Благоприятни ефекти от лечението с ramipril в цялата популация и в отделните подгрупи по отношение на основния критерий (миокарден инфаркт, инсулт, сърдечно-съдова смърт).

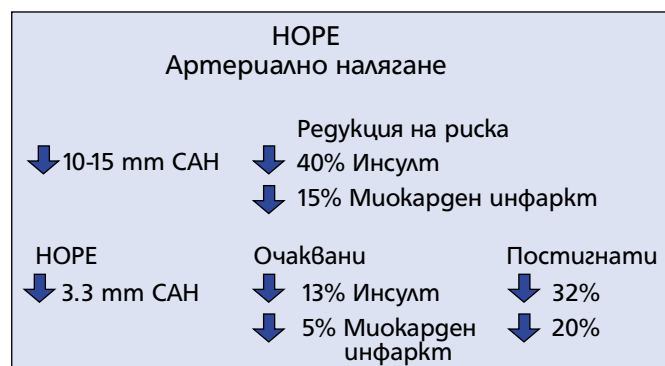
период от 5 години. За основен критерий на проучването бе определен комплексът, включващ миокарден инфаркт, инсулт или сърдечно-съдова смърт.

Проучването приключи по-рано от определеното време поради установяването на безспорни благоприятни ефекти на ramipril в два последователни прегледа. Сърдечно-съдов инцидент бе наблюдаван при 653 пациенти от групата, получаваща ramipril (14.1%), в сравнение с 824 пациенти от плацебо-групата (17.7%). Оттук следва, че относителният риск за пациентите, получаващи ramipril, възлиза на 0.78 (95%, CI 0.70-0.86; $p < 0.001$). Този благоприятен ефект бе потвърден една година по-късно (относителен риск 0.85, 95%, CI 0.70-1.15) и бе сигнификантен две години по-късно (относителен риск 0.82, CI 0.70-0.94). Продължаващата дивергентност на кривите, отразяващи резултатите от групите с ramipril и плацебо (фиг. 4), доказва, че по-благоприятни са резултатите от дългосрочното лечение. Благоприятни ефекти бяха установени при множество подгрупи пациенти (фиг. 5).

По отношение на вторичната профилактика благоприятните ефекти на ramipril са по-силно изразени в сравнение с тези на бета-блокери, aspirin и медикаменти, понижаващи липидните нива; това бе доказано при пациенти на конвенционална медикаментозна терапия. Следователно, АСЕ-инхибицията предлага допълнителни благоприятни ефекти при профилактиката на атеротромботичните усложнения.

Полаза от понижението на кръвното налягане?

Само малка част от благоприятните сърдечно-съдови ефекти, наблюдавани в проучването HOPE, се отдават на понижението на кръвното налягане, като при повечето пациенти не бе установена хипертония и средното понижение на кръвното налягане бе незначително (3/2 mm-Hg). От резултатите от предходни проучвания, оценяващи ефекта на понижението на кръвното налягане върху сърдечно-съдовия риск, е изчислено, че понижението на риска би трябвало да



Фиг. 6. Сравнение на понижението на риска при лечение с ramipril (HOPE) и при самостоятелно понижаване на кръвното налягане.

възлиза най-много на 40% за инсулт и на 25% - за миокарден инфаркт (фиг. 6).

Полза само за пациентите с подтисната систолна функция?

Ефектът от включването в проучването **НОРЕ** на пациенти с недиагностицирана понижена фракция на изтласкване вероятно е незначителен. Съставно проучване на **НОРЕ**, включващо 496 пациенти от три центъра, установява, че само 2.6% от пациентите имат фракция на изтласкване, оценена ехокардиографски под 0.40, а подробният преглед на записите на повече от 4000 пациенти с измерена фракция на изтласкване гоказва, че при 8.2% фракцията на изтласкване е била понижена преди рандомизиране. Бяха установени сходни благоприятни ефекти както в цялата група, така и в подгрупата от 4759 пациенти с нормална камерна функция преди рандомизиране - относителен риск 0.73 (95%, CI 0.63-0.84).

Потвърдено понижение на честотата на миокардния инфаркт

От изключителна важност е наблюдаваното в **НОРЕ** понижение на риска за възникване на миокарден инфаркт с 20%. То доказва по убедителен начин, засега проспективно, че АСЕ-инхибицията предотвратява възникването на миокарден инфаркт. Следователно, при всеки пациент с исхемична болест на сърцето, особено при наличието на предходен миокарден инфаркт, независимо от камерната функция, трябва да се има предвид терапия с ramipril. Трябва да бъде отбелязано, че пациентите, включени в **НОРЕ**, бяха преживели миокарден инфаркт средно една година преди началото на проучването. Следователно няма логика в забавянето на терапията с АСЕ-инхибитор след преживян миокарден инфаркт след стабилизиране състоянието на пациента.

Резултатите от това важно проучване доказват, че ramipril, АСЕ-инхибитор с продължително действие, редуцира честотата на възникване на миокарден инфаркт, инсулт, смърт, реваскуларизация, сърдечен арест, сърдечна недостатъчност и усложненията, свързани с диабета, при широк спектър от високорискови пациенти. Бе установено също така понижение и на честотата на нововъзникналите случаи на диабет. Лечението на 1000 души с ramipril за 4-годишен период предотвратява възникването на 150 инцидента при около 70 пациенти.

Заключение

Днес съществуват множество литературни данни за благоприятните ефекти на АСЕ-инхибиторите при някои състояния като сърдечна недостатъчност, състояние след миокарден инфаркт, диабет и нефропатия. Към тях могат да бъдат прибавени и пациентите с висок риск за развитие на сърдечно-съдов инцидент, установен въз основа на клиничните данни. Смята се, че тези благоприятни ефекти са независими от антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. Изглежда, че АСЕ-инхибиторите прекъсват порочния кръг на хроничната активация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, играеща важна роля при тези състояния.

Може да се постави важният въпрос **дали антагонистите на ангиотензин II-рецепторите от тип 1 могат да бъдат също толкова или по-ефективни в това отношение**. Резултатите от **ELITE II**, първото проучване, сравняващо директно АСЕ-инхибитор (captopril) с антагонист на ангиотензин II (losartan), бяха неутрални. Без съмнение, обаче, съществуват **няколко ключови разлики между медикаментите от двете групи**.

На първо място, АСЕ-инхибиторите потенцират действието на брадикинина, което не се повлиява от антагонистите на ангиотензин II. На второ място, антагонистите на ангиотензин II повишават активността на ангиотензин II-рецепторите от тип 2 (AT₂), тъй като всички те са селективни по отношение на рецепторите от тип 1. Това води до повишение на нивото на ангиотензин II в циркулацията и повишена стимулация на AT₂-рецепторите. Обратно, АСЕ-инхибиторите понижават активността на AT₂-рецепторите чрез понижение на нивото на циркулиращия ангиотензин II. На трето място, АСЕ-инхибиторите не блокират напълно процеса на образуване на ангиотензин II, докато антагонистите на ангиотензин II при самостоятелното си действие могат да осъществят по-изразена блокада, още повече в комбинация с АСЕ-инхибитори.

Текущи обширни клинични проучвания, оценяващи смъртността като основен критерий, трябва да отговорят на въпроса дали тези различия между отделните групи медикаменти могат да бъдат използвани така, че да осигурят благоприятен ефект за пациента по отношение на ефикасност и поносимост. **Засега АСЕ-инхибиторите, като ramipril, предоставят съществени терапевтични предимства, без алтернатива.**

Превог: Мая Живкова