

Органопротективные эффекты рамиприла в лечении артериальной гипертензии

М.В.Леонова

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Фармакотерапия является важнейшей задачей в лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Подбор эффективного антигипертензивного препарата (АГП) или комбинации препаратов направлен не только на достижение контроля за уровнем артериального давления (АД) – большое значение для выбора имеют органопротективные эффекты, направленные на предупреждение, замедление прогрессии или обратное развитие поражения органов-мишеней.

Изучение органопротективных эффектов АГП продолжается на протяжении уже более двадцати лет, они включены в список суррогатных точек в клинических исследованиях (КИ), и этот список продолжает пополняться. Так, к суррогатным точкам в последние годы были добавлены метаболические эффекты АГП: влияние на показатели углеводного, липидного, пуринового обмена, которые относятся к факторам риска и неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Важное место среди АГП занимают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация РААС оказывает множественные эффекты на сердечно-сосудистую систему, включая вазоконстрикцию, дисфункцию эндотелия, ремоделирование сосудов, и в результате играет роль главного фактора риска развития кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, которые составляют кардиоваскулярный континуум [1]. Блокада РААС позволяет устранять эффекты ангиотензина (АТ) II и прерывать развитие или прогрессирование заболеваний. В экспериментальных исследованиях и КИ доказано, что блокада РААС уменьшает оксидативный стресс, воспаление и дисфункцию эндотелия. В КИ показаны также преимущества блокады РААС для предупреждения поражения органов-мишеней сердечно-сосудистой системы и прогрессирования заболеваний почек. В результате уменьшаются кардиоваскулярный риск и смертность [2].

Несмотря на то, что ведется активный поиск новых классов препаратов, воздействующих на РААС, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) остаются наиболее востребованными в клинической практике лечения ССЗ и почечных заболеваний и демонстрируют доказанные органопротективные эффекты.

ИАПФ блокируют фермент, участвующий в превращении АТ I в АТ II, уменьшая образование АТ II; они также препятствуют деградации брадикинина, что стимулирует образование оксида азота (NO) и вызывает вазодилатацию. Таким образом, механизм действия ИАПФ связан с модулированием баланса между вазоконстрикторным, солезадерживающим и гипертрофическим эффектами АТ II и вазодилатирующим и натрийуретическим эффектами брадикинина [3].

Клиническое значение этого влияния высоко. Так, брадикинин способствует образованию NO и других релаксирующих факторов в эндотелии сосудов. NO является одним из наиболее важных факторов сосудистой стенки и обладает целым рядом функций: он не только блокирует сокращение мускулатуры сосудов и агрегацию тромбоцитов, но является ингибитором митоза, апоптоза, пролиферации гладкой мускулатуры

сосудов, участвует в антиатерогенном действии (табл. 1) [3].

Сравнение аффинности к АПФ наиболее часто применяемых в клинической практике ИАПФ в исследованиях *in vitro* показало следующую зависимость: квинаприлат > трандолаприлат > рамиприлат > периндоприлат > эналаприлат [3]. Причем аффинность рамиприлата к АПФ превосходила эналаприлат в 7 раз, а каптоприл – в 47 раз [4]. Степень аффинности к АПФ определяет силу и длительность подавления активности фермента, от которых зависят основные гемодинамические эффекты ИАПФ. Вместе с тем гипотензивное действие ИАПФ не всегда точно коррелирует с подавлением АПФ в циркулирующей системе, большое значение имеет взаимодействие с тканевым АПФ. Именно тканевые эффекты ИАПФ обеспечивают длительный гипотензивный и органопротективный эффекты.

Современное представление о механизме действия ИАПФ связано не только с аффинностью препаратов к АПФ, но и к его разным активным доменам – N- и C-терминалам. О существовании доменов АПФ стало известно существенно позже открытия самого класса ИАПФ. Оказалось, что любой из доменов АПФ может селективно взаимодействовать с АТ I, блокируя его превращение в АТ II, тогда как для взаимодействия с брадикинином требуется участие двух доменов [3]. В экспериментальных исследованиях *in vivo* ИАПФ показали высокую, но разную степень аффинности как к АТ I, так и к брадикинину. При этом индекс брадикинин/АТ I составил 1,0 для эналаприлата, а максимальный был для периндоприлата (1,44) и рамиприлата (1,16), что свидетельствует об их преимущественной активности в отношении брадикинина [5]. Результатами взаимодействия с брадикинином являются повышение экспрессии и активности NO-синтазы, а также подавление апоптоза клеток эндотелия и миокарда, что было выявлено в исследованиях *in vivo* при использовании препаратов в эквивалентных дозах: трандолаприл – 1 мг/кг, рамиприл – 1 мг/кг, периндоприл – 3 мг/кг, квинаприл – 10 мг/кг, эналаприл – 20 мг/кг [5]. Анализ этих доз свидетельствует о более высокой активности рамиприла и трандолаприла, тогда как для достижения аналогичных эффектов на функции эндо-

Таблица 1. Эффекты блокады РААС

Эффекты, связанные с подавлением образования АТ II	Эффекты, связанные с подавлением деградации брадикинина
↓ вазоконстрикции	↑ вазодилатации
↓ адгезии моноцитов	↑ антиадгезии моноцитов
↓ пролиферации и миграции ГМК	↑ экспрессии NO
↓ активности ингибитора-1 ТАП и тромбогенеза	↑ ТАП и фибринолиза
↓ деградации матрикса	↑ антиремоделирующего эффекта
↓ продукции свободных радикалов	↑ антиоксидантного эффекта
↑ апоптоза	↓ апоптоза
↓ дисфункции эндотелия	↑ защиты функции эндотелия

Примечание. ГМК – гладкомышечные клетки, ТАП – тканевой активатор плазминогена.

тели других ИАПФ необходимы существенно более высокие дозы.

Таким образом, механизм действия рамиприла отличается от других ИАПФ более выраженными брадикаينيновыми эффектами, которые участвуют в вазодилатирующем, вазопротективном, антиишемическом и антиатерогенном эффектах.

Несмотря на то, что основные эффекты ИАПФ считаются класс-специфичными, не все препараты показали равнозначные эффекты в предупреждении сердечно-сосудистых исходов в КИ. Эти различия ИАПФ могут быть обусловлены разницей в степени ингибирования АПФ в циркулирующей системе, а также тканевых АПФ, участвующих в патогенезе коронарной болезни сердца, в частности острого коронарного синдрома. Это свидетельствует о существовании еще одного важного свойства ИАПФ: степени подавления АПФ сосуда/сердца (преобладание подавления АПФ в сосудах над АПФ сердца).

Рамиприл был одним из первых ИАПФ, подтвердивших кардио-, ангио- и нефропротективные свойства в многочисленных крупных КИ.

Кардиопротективное действие

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), часто встречающаяся у больных АГ, является независимым и серьезным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. В ранних метаанализах 1990-х годов ИАПФ были лидерами среди других классов АГП по регрессу ГЛЖ. По данным последнего метаанализа A.Klingbeil и соавт. по изучению влияния на регресс ГЛЖ, включавшего 3767 пациентов из 80 рандомизированных двойных слепых контролируемых КИ, стандартизованных по длительности лечения и величине диастолического АД, ИАПФ показали уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в среднем на 10%, несколько уступая блокаторам рецепторов АТ II [6].

В нескольких небольших КИ было показано, что рамиприл в дозах 2,5–10 мг уменьшал массу миокарда на 21% и толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка – на 22 и 23% соответственно, причем этот эффект не зависел от степени снижения АД. В исследовании RACE (1995 г.) в течение 6 мес проводилось лечение рамиприлом или ателололом у 193 пациентов с АГ, и при сопоставимом снижении АД в группе рамиприла было отмечено значимое снижение ММЛЖ [7].

Кардиопротективное действие рамиприла изучалось в исследовании AIRE (1993 г.) у 1014 больных после инфаркта миокарда (ИМ) и страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Исследование продолжалось 15 мес, но уже к 30-му дню лечения получено достоверное снижение относительного риска (ОР) общей смертности на 27%, снижение риска внезапной смерти на 30%, смерти от сосудистой недостаточности на 18% [8]. При дальнейшем проспективном наблюдении в течение 3 лет 603 пациентов после ИМ с ХСН (AIREX, 1997), продолжавших прием рамиприла в дозе 5 мг 2 раза в сутки, наблюдалось достоверное снижение ОР общей смертности на 36% у больных, а также снижение риска повторного ИМ и инсульта, что обусловлено влиянием на атеросклероз [9].

Другим проявлением кардиопротективного эффекта ИАПФ является антиишемическое и антиаритмическое действие. Блокирование нейрогуморального влияния АТ II сопровождается снижением выброса катехоламинов, что может предотвращать катехоламиновое повреждение миокарда. В механизме антиишемического действия рамиприла участвуют брадикининовые эффекты. В исследовании LORAMI показан значимый антиишемический эффект у 389 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), получавших рамиприл в дозах 1,25–5 мг в течение 6 мес, вне зависимости от снижения АД [10].

Вазопротективное действие

АТ II оказывает трофическое влияние не только на миокард, но и на сосудистую стенку, приводя к гипертрофии мышечного слоя и торможению роста эндотелиальных клеток, что снижает физиологические функции эндотелия сосудов, вызывая дисфункцию. Кроме того, АТ II может приводить к гипертрофии сосудистой стенки путем стимуляции других факторов роста: тромбоцитарного, эндотелина-1. Активация этих факторов не только влечет за собой гипертрофию сосудов, но и играет важную роль в атерогенезе.

ИАПФ проявляют вазопротективные эффекты двойного действия: устраняя влияние АТ II с одной стороны и с другой – активируя брадикининовую систему. В исследовании SECURE (субисследовании HOPE) у 732 пациентов с заболеваниями сосудов высокого риска при назначении рамиприла в течение 4,5 года наблюдения было показано достоверное торможение прогрессирования атеросклероза каротидных артерий. Так, по данным сонографии, увеличение толщины комплекса интима–медиа каротидных артерий на фоне приема рамиприла в дозе 2,5 мг составило 0,0180 мм в 1 год, на фоне приема рамиприла в дозе 10 мг – 0,0137 мм в 1 год, тогда как в группе плацебо – 0,0217 мм в 1 год. Суммарный эффект рамиприла по торможению каротидного атеросклероза (37% vs плацебо) коррелировал с главным результатом исследования HOPE – 32% снижения риска инсульта у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [11].

Нефропротективное действие

Протеинурия и микроальбуминурия являются прогностически неблагоприятными состояниями, свидетельствующими о прогрессировании поражения почек и развитии хронической почечной недостаточности (ХПН). У пациентов с нефропатией на фоне АГ и сахарного диабета (СД) уменьшение протеинурии отодвигает развитие терминальной стадии ХПН. Показано, что активация РААС является ключевым этапом развития и прогрессирования диабетического и недиабетического поражения почек, что описывается реноваскулярным континуумом. В основе развития нефропатии лежит повреждение эндотелия почечных сосудов в результате оксидативного стресса и системной дисфункции эндотелия. Преимущество ИАПФ в лечении хронической болезни почек объясняется не только гипотензивным эффектом, но и влиянием на РААС. При этом снижение уровня протеинурии более выражено, чем у других гипотензивных средств при сопоставимой степени понижения АД. Влияние на уровень протеинурии происходит вследствие изменения гемодинамики и снижения системного АД, уменьшения фильтрационного давления в клубочке и скорости фильтрации через клубочковую мембрану, а также уменьшения повреждения базальной мембраны. Определенная роль в развитии нефропротекции принадлежит улучшению эндотелиальной функции. Тем не менее, несмотря на то, что гемодинамический эффект наступает быстро, значимое изменение уровня протеинурии происходит в течение нескольких недель, а то и месяцев.

ИАПФ уменьшают уровень протеинурии как на фоне хронической болезни почек у больных АГ, так и при диабетической нефропатии. Доказательства выраженного нефропротективного эффекта рамиприла были получены в целом ряде КИ. Так, в исследовании REIN (1997 г.) изучалось влияние рамиприла на уровень протеинурии у 352 больных с недиабетической нефропатией с протеинурией более 1 г/сут и сниженной функцией почек (клиренс креатинина 20–70 мл/мин). На фоне терапии рамиприлом наблюдалось замедление скорости прогрессированного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ): средние показатели изменения СКФ в 1 мес в группе рамиприла составили

Таблица 2. Сравнение частоты главных почечных исходов на фоне терапии рамиприлом и телмисартаном в исследовании ONTARGET

Исходы	Частота исходов, %		ОР телмисартан vs рамиприл
	рамиприл	телмисартан	
Первичная комбинированная точка	13,4	13,4	1,0
Частота диализа	0,56	0,60	1,07
Удвоение креатинина	1,63	1,81	1,11
Общая частота нарушений функции почек	10,2	13,5	1,33

0,53±0,08 мл/мин vs 0,88±0,13 мл/мин в группе плацебо ($p=0,03$) [12]. При этом отмечено значимое изменение уровня протеинурии, особенно у больных с протеинурией более 3 г/сут ($p=0,001$). Рамиприл показал достоверное протективное влияние на главные почечные исходы: риск развития ХПН уменьшился на 58%, а потребность в диализе состоялась у 20% больных против 70% в группе плацебо.

Аналогичные результаты были получены в сравнительном исследовании AASK (2000 г.) у 1094 больных АГ и нефроангиосклерозом (СКФ 20–65 мл/мин). При лечении рамиприлом было отмечено значимое уменьшение риска снижения СКФ на 36% и риска комбинированной конечной точки (значимое снижение СКФ, терминальная ХПН или смерть) на 38%, а в подгруппе больных с протеинурией – на 63% в сравнении с группой, получавшей амлодипин [13].

В исследовании MICRO-НОРЕ (субисследование НОРЕ) подтверждено нефропротективное действие рамиприла у больных СД. По сравнению с плацебо было показано, что применение рамиприла предупреждало наступление сердечно-сосудистых осложнений и смерти на 25% ($p=0,0004$), в том числе нефропатии – на 24% [14]. Данные результаты эффективности рами-

прила у больных СД были подтверждены и в ряде последующих КИ (DIABHYCAR, 2004, DREAM, 2006, 2008), что позволило рекомендовать рамиприл для лечения больных СД даже при отсутствии АГ и нефропатии с целью предупреждения развития нефропатии.

Одним из последних КИ, в котором проводился анализ почечных исходов рамиприла в сравнении с телмисартаном у 25 620 пациентов категории высокого риска (наличие любого сосудистого заболевания или СД с тяжелыми поражениями органов-мишеней), было исследование ONTARGET (2008 г.), продолжавшееся 5 лет [15]. Первичной комбинированной конечной точкой для оценки почечных исходов была частота развития диализа, удвоения уровня креатинина и смерти. По результатам сравнения частоты главных почечных исходов различий между рамиприлом и телмисартаном не было выявлено, но в группе рамиприла отмечалась достоверно меньшая общая частота нарушений функции почек (табл. 2). Кроме того, рамиприл показал достоверно лучший нефропротективный эффект в сравнении с телмисартаном по степени снижения СКФ (-2,82 мл/мин vs -4,12 мл/мин соответственно; $p<0,0001$), хотя по степени снижения альбуминурии рамиприл уступил телмисартану (индекс альбумин/креатинин 1,35 vs 1,22 соответственно; $p=0,033$).

Церебропротективное действие

Установлено, что инсульт является более частым осложнением, чем ИМ у пациентов с АГ. Так, в крупнейшем эпидемиологическом исследовании MRFIT по результатам 10-летнего наблюдения было выявлено, что у пациентов с АГ 1-й степени риск развития инсультов возрастает уже в 4 раза, а при АГ 3-й степени – в 24 раза (!) в сравнении с нормотензивными лицами [16]. Антигипертензивная терапия приводит к значимому снижению риска развития инсультов, причем вне зависимости от исходного уровня АД.

Инсульт является конечной точкой комплекса структурных и функциональных изменений мозга, ассоции-

рованных с АГ. В основе этих церебральных нарушений лежат дисфункция эндотелия, ремоделирование сосудов и другие молекулярно-клеточные механизмы поражения вещества мозга. Эти изменения в течение многих лет протекают бессимптомно и сопровождаются когнитивными расстройствами, составляющими деменцию. Причем АГ рассматривают как значимый фактор риска развития сосудистой деменции, а в последние годы обсуждается вопрос о связи между АГ и болезнью Альцгеймера [16].

В ряде КИ было показано церебропротективное действие препаратов, блокирующих РААС. Изучение механизмов церебропротективного эффекта блокаторов РААС в течение последних лет показало роль АТ-1–7 – продукта деградации АТ I и АТ II, причем церебропротективный эффект не зависел от степени снижения АД и изменений церебрального кровотока, а проявлялся нейрорегенерацией и нейропротекцией на фоне ишемии. Именно АТ-1–7 прямо стимулировал образование NO и оказывал противовоспалительное действие на пораженные ткани мозга (нейроны, глиальные клетки) [17].

Церебропротективный эффект рамиприла был показан в двух крупных КИ – HOPE и ONTARGET. В исследовании HOPE (1999 г.) участвовали 9297 пациентов категории высокого риска старше 55 лет с ССЗ, которые получали рамиприл в дозе 10 мг/сут в сравнении с витамином Е и плацебо. Первичной комбинированной конечной точкой исследования была частота развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности. Исследование было завершено досрочно, так как уже через 1 год лечения рамиприл показал преимущество по снижению частоты исходов, а через 2 года различия между группами лечения получили статистическую достоверность. Так, на фоне лечения рамиприлом в сравнении с другими группами было отмечено снижение риска первичной конечной точки на 22% ($p<0,001$), сердечно-сосудистой смертности – на 26% ($p<0,001$), инсульта – на 32% ($p<0,001$), ИМ – на 20% ($p<0,001$), ревазуляризации – на 15% ($p<0,001$), сердечных атак – на 38% ($p<0,02$), диабетических осложнений – на 16% ($p=0,03$). Анализ мозговых исходов также выявил преимущества рамиприла по всем типам инсультов, степени функциональных и когнитивных расстройств после инсульта (ОР когнитивных нарушений составил 0,59); табл. 3 [18].

Таким образом, ИАПФ рамиприл впервые показал преимущество в предупреждении не только сердечно-сосудистых, но и мозговых осложнений, причем эти эффекты наблюдались вне связи с его гипотензивным действием, так как не все включенные пациенты имели АГ.

В дальнейшем этот эффект рамиприла был вновь подтвержден в уже упомянутом КИ ONTARGET (2008 г.), в котором у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском проводилось сравнение с телмисартаном или комбинированной терапией телмисартан + рамиприл. Первичной комбинированной конечной точкой исследования была частота сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта, госпитализации в связи с ХСН, вторичной комбинированной конечной точкой – та же, что в исследовании HOPE: частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности. В результате через 5 лет отдаленная эффективность ИАПФ рамиприла и блокатора рецепторов АТ II телмисартана у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском оказалась сопоставимой и не выявила преимуществ сартана (табл. 4) [19].

Изучение церебропротективного эффекта антигипертензивной терапии в аспекте предупреждения или уменьшения когнитивных нарушений в настоящее время активно изучается. Так, установлена роль блокаторов РААС в уменьшении частоты их развития.

Таблица 3. Сравнение частоты мозговых исходов на фоне терапии рамиприлом в исследовании HOPE

Исходы	Частота исходов, %		ОР
	рамиприл	плацебо	
Все инсульты	3,4	4,9	0,68 ($p=0,0002$)
Фатальные инсульты	0,4	1,0	0,39
Нефатальные инсульты	3,0	3,9	0,76
Транзиторные мозговые атаки	4,1	4,9	0,83 ($p=0,052$)
Все инсульты и ТИА*	6,8	8,7	0,77 ($p=0,0004$)

*ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 4. Сравнение частоты исходов на фоне терапии рамиприлом и телмисартаном в исследовании ONTARGET

Первичные и вторичные исходы	Частота исходов, %		ОР телмисартан vs рамиприл
	рамиприл	телмисартан	
Первичная комбинированная точка	16,5	16,7	0,99
Вторичная комбинированная точка	14,1	13,9	1,0
ИМ	4,8	5,2	1,07
Инсульты	4,7	4,3	0,91
Госпитализации в связи с ХСН	4,1	4,6	1,12
Сердечно-сосудистая смертность	7,0	7,0	1,0
Общая смертность	11,8	11,6	0,98

Таблица 5. Сравнение частоты развития/ухудшения когнитивных расстройств в исследовании ONTARGET

Исходы	Частота		ОР	Частота комбинация (n=7807)	ОР
	рамиприл (n=7865)	телмисартан (n=7797)			
Развитие деменции, n (%)	652 (8)	584 (7)	0,9	618 (8)	0,95
Ухудшение деменции, n (%)	1314 (17)	1279 (17)	0,97	1240 (17)	0,95

В Европейском наблюдательном когортном исследовании у 224 пациентов с установленной болезнью Альцгеймера, которые в реальной практике применяли лекарственные средства разных фармакологических групп, оценивали степень прогрессии заболевания в течение 12 мес, и было выявлено, что в подгруппе пациентов, получавших блокаторы РААС, ОР ухудшения был существенно меньшим: 0,31 в сравнении с антипсихотиками, седативными лекарственными средствами. Причем ИАПФ, проникающие через гематоэнцефалический барьер, имеют некоторые преимущества (ОР=0,17 vs ОР=0,55 соответственно) [20]. Этот факт был показан и в других небольших рандомизированных КИ с использованием разных ИАПФ (каптоприла, фозиноприла, рамиприла, лизиноприла, периндоприла, эналаприла) [21, 22].

В небольшом исследовании 20 пациентов с впервые выявленной АГ получали рамиприл в дозе 5 мг/сут в течение 3 мес. Влияние на когнитивные функции оценивали с помощью электропотенциалов, и было установлено достоверное уменьшение электропотенциалов в конце лечения [23].

В исследовании ONTARGET также оценивали влияние рамиприла, телмисартана и их комбинации на развитие/ухудшение когнитивных расстройств (для оценки использовалась шкала оценки ментальных функций – MMSE). Не было выявлено достоверных различий в частоте их возникновения между исследуемыми группами пациентов (табл. 5) [24].

Метаболические эффекты

Большое значение в последнее время уделяется изучению метаболических эффектов АГП в связи с повышенным риском развития СД в популяции пациентов с АГ. Активность РААС играет важную роль в развитии метаболических расстройств, а препараты, блокирующие ее активность, относятся к метаболически нейтральным средствам.

В исследованиях AASK и HOPE впервые было отмечено, что применение рамиприла у пациентов с АГ предотвращает развитие СД (ОР=0,64 и 0,67 соответственно). Позднее в исследовании DREAM (2006 г.) данный эффект изучали у 5269 пациентов старше 30 лет с нарушением толерантности к глюкозе, не имеющих ССЗ. Через 3 года лечения рамиприлом в дозе 15 мг/сут не было выявлено различий в частоте развития новых случаев СД в сравнении с розиглитазоном или плацебо (ОР=0,81, недостоверно). Вместе с тем благоприятный метаболический эффект рамиприла проявился в достоверно более частом регрессе до нормогликемии (ОР=1,16) [25].

В новом исследовании ADAPT (2012 г.) у 2012 пациентов старше 45 лет с АГ и предиабетом (средний возраст 69 лет) также изучалась частота развития СД на фоне терапии рамиприлом в сравнении с тиазидами. В этом исследовании наблюдалась разница между лечебными группами с преимуществом в пользу меньшей частоты развития СД на фоне применения рамиприла на протяжении всего периода исследования, которая достигла статистической достоверности через 3 года: 24,3% против 29% (ОР=0,83) [26].

Объяснением механизмов благоприятного влияния рамиприла на углеводный обмен являются повышение чувствительности тканей к инсулину и усиление утилизации глюкозы тканями вследствие улучшения периферического кровоснабжения.

Таким образом, рамиприл представляет важный кардиоваскулярный препарат из класса ИАПФ, обладающий высокой гипотензивной и органопротективной эффективностью, значимо улучшающий прогноз при ССЗ, что было доказано в ряде крупных КИ. Рамиприл имеет наиболее широкий спектр показаний к применению, включая не только лечение АГ, но и ХСН, в том числе после острого ИМ, для снижения риска развития ИМ, инсульта или коронарной смерти у пациентов с ИБС, повышенным риском ССЗ, включая пациентов, перенесших ИМ, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование, а также при диабетической и недиабетической нефропатии.

В настоящее время рамиприл представлен в форме препаратов-генериков, одним из которых в России является Хартил (EGIS, Венгрия). Доверие к генерическим препаратам значительно повышается после проведения исследований по терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, которая во многом более важна с клинической точки зрения. Терапевтическая эквивалентность Хартила оригинальному Тритаце (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Германия) была изучена в специальном исследовании у 27 больных АГ I и 2-й степени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, обусловленным сочетанием АГ с ИБС или СД, или мозговым инсультом [27]. Препараты назначались в течение 6 нед в дозах 5–10 мг, при необходимости добавлялся амлодипин. Через 6 нед лечения Хартилом средний уровень систолического/диастолического АД снизился на 20,0/10,8 мм рт. ст. по сравнению с исходным в группе Тритаце – на 22,2/8,6 мм рт. ст. соответственно (*p* недостоверно). Достичь целевого уровня АД удалось у 10 пациентов на терапии Хартилом и 13 – при лечении Тритаце. Отмечено 4 нежелательных явления на фоне приема Хартила.

Высокую эффективность и хороший профиль безопасности рамиприл (Хартил) продемонстрировал в исследованиях ХАРИЗМА (ХАРТИЛ и его комбинация с гидрохлоротиазидом у пациентов с Артериальной гипертензией и избыточной массой тела) [28] и ХАРИЗМА-2 [29].

Литература

1. Dzau VJ, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121: 1244–63.
2. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208–19.
3. Ceconi C, Francolini G, Olivares A et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 1–6.
4. Todd PA, Benfield P. Ramipril: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1990; 39 (1): 110–35.
5. Comini L, Bachetti T, Cargnoni A et al. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent. *Pharm Res* 2007; 56: 42–8.
6. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115 (1): 41–6.
7. Agabati-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palu C et al. RACE Study Group. 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 Hypertens* 1995; 13: 1325–34.
8. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821–8.
9. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997; 349: 1493–7.
10. Willenheimer R, Juul-Møller S, Forslund L, Erhardt L. No effects on myocardial ischaemia in patients with stable ischaemic heart disease after treatment with ramipril for 6 months. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2 (2): 99–105.
11. Lonn EM, Yusuf S, Doris CI et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 919–25.
12. 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; 349: 1857–63.
13. Wright JT, Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–31.
14. The Heart Outcomes Prevention Evaluation 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: 253–9.
15. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–53.
16. Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl. F): F19–25.
17. Regenhardt RW. Understanding the Cerebroprotective Actions of the Ace2/Ang-(1-7)/Mas Axis during Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *ETDs* 2012.
18. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 1–5.
19. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
20. Ellul J, Archer N, Foy CML et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 233–9.
21. Dong Y-F, Kataoka K, Tokutomi Y et al. Perindopril, a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cognitive impairment in mouse models of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2011; 25: 2911–20.
22. Obrui T, Tomita N, Sato-Nakagawa et al. Effects of brainpenetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63: 1324–5.
23. Qureshi N, Babbar R. Effect of ramipril therapy on cognitive functions in cases of mild to moderate essential hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51 (1): 40–8.
24. Anderson C, Teo K, Gao P et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurology* 2011; 10 (1): 43–53.
25. The DREAM Trial Investigators. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551–62.

26. Zidek W, Schrader J, Ljaders S et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetology* 2012; 11: 1–11.
 27. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное исследование нового дженерического препарата рамиприла с оригинальным препаратом у больных артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В кн.: *Основы доказательной медицины*. 2010.
 28. 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 ХАРИЗМА. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2008; 2 (4): 65–71.
 29. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2010; 9 (4): 25–31.

Патогенетические особенности развития артериальной гипертензии в менопаузе у женщин и возможности ее коррекции

Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев, Ю.В.Трофимова
 ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

С развитием менопаузы возрастают частота и распространенность артериальной гипертензии (АГ) [1–8]. АГ в менопаузе является одним из наиболее важных, но модифицируемых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), патогенез ее имеет свои особенности и может быть опосредован разными механизмами [5–8]. Возможны следующие механизмы развития АГ у женщин в менопаузе:

1. Гипоэстрогения – представляет собой фактор, способствующий нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию оксидативного стресса. Эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом благодаря увеличению активности эндотелиальной синтазы оксида азота (NO-синтаза) посредством взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами α-типа и увеличения продукции вследствие этого NO – эндотелиального фактора релаксации сосудов. У женщин дисфункция эндотелия развивается на 10 лет позже по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с протективным воздействием эстрогенов на сосудистую стенку [5, 8]. Наличие взаимосвязи роста заболеваемости и смертности от ССЗ обусловлено развитием дисфункции эндотелия в период менопаузы у женщин на фоне дефицита эстрогенов.

2. Снижение уровня эстрогенов и прогестерона – важный, но не единственный фактор патогенеза АГ у женщин в менопаузе. Не менее значимая роль отводится и повышению уровня андрогенов в плазме крови у женщин в менопаузе. Тестостерон повышает активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), следовательно, гиперандрогения является их активатором [11, 12]. Тестостерон может оказывать прямое действие на каналцы почек и способствовать задержке натрия в организме. Эстрадиол блокирует синтез вазоконстриктора эндотелина-1, тестостерон стимулирует синтез эндотелина-1 и вызывает оксидативный стресс.

3. Дефицит эстрогенов приводит к АГ за счет активации симпатической нервной системы (СНС). У женщин в постменопаузальном периоде по сравнению с пременопаузальным повышены плазменные уровни норадреналина [11, 12]. В свою очередь, главный эффектор СНС норадреналин способствует повышению активности РААС, что может привести к повышению артериального давления (АД) вследствие увеличения

уровня ангиотензина II (АТ II). Между тем в норме АТ II выполняет функцию аутокринного/паракринного регулятора структуры и функции адипоцитов: и при выраженном увеличении массы жировой ткани возможно системное влияние повышенного количества тканевого АТ II, и в сочетании с влиянием других медиаторов, синтезируемых в жировой ткани (лептин, интерлейкины), АТ II имеет важное значение в развитии АГ.

4. Следующий фактор, обуславливающий частоту развития АГ, – это формирующееся в менопаузе абдоми-

