

УДК 616.43

О. М. БАРНА

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Раміприл: від профілактики гіпертензії до запобігання наслідкам її органних впливів

Резюме

АГ є однією з найсерйозніших глобальних медичних проблем, основним фактором ризику серцево-судинних захворювань, що значно збільшує ймовірність виникнення небезпечних для життя ускладнень. У статті висвітлені основні методи лікування артеріальної гіпертензії та наведені групи антигіпертензивних препаратів, у тому числі перелік офіційно затверджених показань до використання ІАПФ, одним з яких є раміприл.

Ключові слова: раміприл, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання

Понад 1,3 мільярда дорослих людей у світі віком від 30 до 79 років страждають від артеріальної гіпертензії (АГ). Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), майже 50 % цих осіб не знають про своє захворювання, що підвищує ризик ускладнень і утруднює своєчасну медичну допомогу [1].

АГ є основним фактором ризику серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, серцева недостатність і ураження нирок. Підвищений артеріальний тиск значно збільшує ймовірність виникнення цих небезпечних для життя ускладнень, що робить АГ однією з найсерйозніших глобальних медичних проблем.

Гіпертензія значно поширена в країнах із низьким та середнім рівнями доходу, на які припадає близько 82 % від загальної кількості хворих на цю недугу. В таких країнах проблема ускладнюється через обмежену доступність лікування та діагностики.

Незважаючи на високий рівень поширеності АГ, велика частина пацієнтів не отримує належного лікування. Це призводить до важких ускладнень, яких можна було б уникнути за допомогою ранньої діагностики та ефективного лікування. ВООЗ підкреслює важливість підвищення обізнаності та доступу до необхідних медичних послуг.

Тому боротьба з гіпертензією, що включає її раннє виявлення, зміни способу життя та відповідне медикаментозне лікування, є критично важливою для зниження навантаження на систему охорони здоров'я. Це дозволяє знижувати ризик серйозних серцево-судинних захворювань, покращувати якість життя пацієнтів і зменшувати витрати на лікування в майбутньому.

Методи лікування артеріальної гіпертензії

При лікуванні АГ важливо враховувати немедикаментозні підходи [2]:

- Зниження маси тіла при надмірній вазі;
- Обмеження споживання солі (<5 г/день);

- Регулярна фізична активність (≥150 хв аеробних вправ на тиждень);
- Відмова від куріння і обмеження алкоголю;
- Дієта з високим вмістом овочів та фруктів, зменшенням насичених жирів;
- Контроль рівня стресу.

Для медикаментозного лікування використовуються кілька груп антигіпертензивних препаратів:

1. **Інгібітори АПФ** (раміприл, еналаприл, периндоприл).
2. **Блокатори рецепторів ангіотензину II** (лозартан, валсартан, телмісартан).
3. **Бета-блокатори** (бісопролол, метопролол, карведилол).
4. **Антагоністи кальцію** (амлодипін, лерканідипін, верапаміл).
5. **Тіазидні та тіазидоподібні діуретики** (гідрохлортіазид, індапамід, хлорталідон).

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – одна з основних груп препаратів для лікування АГ, яка активно використовується в кардіологічній практиці [3]. Раміприл, в свою чергу, є одним із найпоширеніших інгібіторів АПФ, що ефективно знижує рівень ангіотензину II – потужного вазоконстриктора, який звужує кровеносні судини і підвищує артеріальний тиск. Зниження рівня ангіотензину II сприяє розширенню судин і зменшенню навантаження на серце, що робить раміприл ефективним у лікуванні гіпертензії та серцевої недостатності.

Механізм дії раміприлу

Раміприл працює шляхом інгібування ангіотензинперетворювального ферменту, який знижує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II [4, 5]. Це дозволяє знизити артеріальний тиск, зменшити судинний тонус і полегшити навантаження на серце. Також раміприл покращує роботу серця при серцевій недостатності й стабілізує функцію нирок.

Переваги ліпофільних ІАПФ, зокрема раміприлу:

1). **Краща проникність через мембрани:** ліпофільні ІАПФ, до яких належить раміприл, краще проникають через клітинні мембрани завдяки своїй здатності розчинятися в жирах. Це дозволяє препарату ефективніше досягати тканин, зокрема серця, судин, нирок і мозку, де його дія є особливо важливою.

2). **Триваліший період напіввиведення:** ліпофільні ІАПФ, завдяки своїй здатності накопичуватися в організмі, забезпечують триваліший терапевтичний ефект. Це дозволяє зменшити частоту прийому доз і покращує контроль артеріального тиску.

3). **Покращення ряду функцій серцево-судинної системи:** Раміприл, як ліпофільний ІАПФ, активно впливає на судини та тканини, що містять ліпіди, покращуючи їх функцію та знижуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань, таких як атеросклероз.

4). **Зменшення окислювального стресу:** раміприл знижує рівень окислених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що є важливим фактором розвитку атеросклерозу. Це допомагає знизити окислювальний стрес, який може пошкоджувати судини і клітини організму [6, 7].

5). **Кращий вплив на тканини з обмеженим кровообігом:** ліпофільні ІАПФ ефективні при лікуванні станів з обмеженим кровообігом, оскільки вони можуть накопичуватися в тканинах і мати триваліший вплив.

Оже, ліпофільні ІАПФ, зокрема раміприл, мають низку переваг, порівняно з іншими ІАПФ. Вони мають кращу проникність у тканини, триваліший терапевтичний ефект і покращують функцію серцево-судинної системи, що робить їх важливими препаратами для лікування гіпертензії, серцевої недостатності та інших серцево-судинних захворювань. Раміприл є ефективним і безпечним засобом для пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком, зокрема при супутніх захворюваннях, таких як хронічна хвороба нирок, діабет і серцева недостатність.

Однозначно, першим, найширшим і головним показанням до застосування раміприлу є **артеріальна гіпертензія**. Раміприл застосовують для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із різними рівнями підвищеного артеріального тиску. Препарат ефективно знижує рівень тиску, що дозволяє запобігти розвитку серйозних ускладнень, таких як інсульт, інфаркт міокарда та хвороби нирок.

Слід пригадати, що раміприл має найширший спектр показань до застосування серед інгібіторів АПФ (табл. 1), що ще раз підкреслює його унікальність [8].

Повертаючись до лікування АГ, нагадаємо, що раміприл знижує артеріальний тиск через кілька основних механізмів [5]:

- **Розширення судин:** зниження концентрації ангіотензину II зменшує вазоконстрикцію, що приводить до розширення артерій та вен, знижуючи АТ.

- **Зниження секреції альдостерону і систему брадикініну:** це зменшує затримку натрію та води, що також сприяє зниженню тиску.

- **Покращення ендотеліальної функції:** раміприл підвищує рівень оксиду азоту, що допомагає розширенню судин і зниженню АТ.

- **Захист органів-мішеней:** раміприл має кардіопротекторні, судинозахисні та нефропротекторні ефекти, знижуючи ризик розвитку серцевої недостатності та хвороб нирок.

Важливим аспектом фармакодинаміки раміприлу є його вплив на рівень брадикініну, ендогенного вазодилатора, який відіграє ключову роль у регуляції судинного тонуусу та протизапальних процесів. Інгібування ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) раміприлом не лише знижує синтез ангіотензину II, а й пригнічує деградацію брадикініну, що приводить до підвищення його концентрації у плазмі крові. Підвищений рівень брадикініну сприяє розширенню судин, зменшенню післянавантаження на серце, покращенню ендотеліальної функції та зниженню окислювального стресу. Крім того, брадикінін стимулює синтез оксиду азоту (NO) та простагліцину, які мають вазодилаторні, антитромботичні та протизапальні властивості. Завдяки цим ефектам раміприл має додаткові кардіо- і ангіопротекторні властивості, що виходять за межі прямої антигіпертензивної дії. Проте варто зазначити, що підвищення рівня брадикініну також частково асоціюється з розвитком деяких побічних ефектів, зокрема кашлю та, рідше, ангіоневротичного набряку.

Отже, антигіпертензивний ефект раміприлу забезпечується через зниження рівня ангіотензину II, альдостерону, розширення судин, зниження об'єму циркулюючої крові і покращення функції ендотелію.

Дослідження, такі як **HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)** та **EASY (Efficacy and Safety of Ramipril)**, показали, що раміприл ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів з різними стадіями гіпертензії, зокрема у пацієнтів з високим кардіова-

Таблиця 1. Перелік офіційно затверджених показань до використання ІАПФ

Захворювання	Каптоприл	Еналаприл	Раміприл	Лізиноприл	Трандолаприл	Периндоприл
АГ	+	+	+	+	+	+
АГ+ЦД	+	+	+	+		
СН	+	+	+	+	+	
Дисфункція ЛШ	+	+	+			
Після ПІМ	+	+	+	+	+	
Цереброваскулярна патологія			+			(+індапамід)
Нефропатія	+	+	++	+	+	+
Профілактика СС ускладнень			+			+

скулярним ризиком [9, 10, 11]. У дослідженні HOPE раміприл знизив ризик серцево-судинних подій (інсультів, інфарктів міокарда) у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком на 20–25 %.

Важливо, що висока ефективність раміприлу як антигіпертензивного засобу не викликає сумніву – адже первинною ціллю при лікуванні АГ є саме зниження АТ – тож раміприл знижує артеріальний тиск (АТ) в середньому на 5–44/5–30 мм рт. ст., залежно від дози препарату та ступеня АГ [12].

Ефект раміприлу є дозозалежним (рис. 1).

При лікуванні м'якої та помірної артеріальної гіпертензії (АГ) раміприл зазвичай призначають як монотерапію в дозі від 2,5 до 10 мг на добу, що дозволяє досягти цільових рівнів у 50–70 % випадків. Додавання невеликих доз тіазидних діуретиків значно посилює дію раміприлу. Проте важливою перевагою є здатність раміприлу ефективно знижувати артеріальний тиск протягом 24 годин при прийомі один раз на добу, навіть при монотерапії.

Особливим досягненням є можливість запобігання розвитку гіпертензії завдяки застосуванню ІАПФ, зокрема раміприлу, у пацієнтів з високим нормальним артеріальним тиском [13]. У дослідженні, що оцінювало ефективність раміприлу у запобіганні прогресуванню до явної гіпертензії, взяли участь 1008 пацієнтів з високим нормальним офісним АТ, яких спостерігали протягом 3 років. Основною метою було запобігання або затримка розвитку явної гіпертензії. Раміприл зменшив частоту прогресування до гіпертензії на 34,4 %, а у пацієнтів з високим нормальним АТ, визначеним за результатами амбулаторного моніторингу, спостерігалася значно нижча частота розвитку явної гіпертензії.

Крім того, раміприл ефективно комбінується з іншими антигіпертензивними засобами, такими як бета-блокатори та антагоністи кальцієвих каналів, що підтверджується численними клінічними дослідженнями. В таких комбінаціях препарат дозволяє досягти значного зниження артеріального тиску.

Дослідження HOPE (9), в якому брали участь понад 9500 пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком, показало, що раміприл не лише ефективно контролює артеріальний тиск, а й збільшує тривалість життя, знижуючи ризик інфаркту міокарда та інсульту. Протягом 7 років (4,5 року основного дослідження та ще 2,6 року дослідження HOPE-TOO) раміприл продемонстрував ефективність у всіх категоріях пацієнтів високого ризику, включаючи хворих на цукровий діабет [14].

Дослідження HOPE довело значні переваги застосування раміприлу у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком (рис. 2). Лікування раміприлом виявилось ефективним у зниженні таких показників: серцево-судинної смерті на 26 %, інфаркту міокарда – на 20 %, інсульту – на 32 %, смерті від будь-яких причин – на 16 %, ревазкуляризацій – на 15 %, зупинки серця – на 37 %, серцевої недостатності – на 23 %, ускладнень цукрового діабету (ЦД) – на 16 %.

Подальший позитивний ефект раміприлу на віддалені наслідки спостерігався у дослідженні HOPE-TOO (HOPE-The Ongoing Outcomes), метою якого було оцінити профілактичні властивості раміприлу щодо серцево-судинного ризику та цукрового діабету у пацієнтів, які брали участь у дослідженні HOPE. Основним резуль-

У пацієнтів з підвищеним АТ – дозозалежне зниження, у пацієнтів з досягнутими цільовими рівнями – органопротекція без зниження АТ.

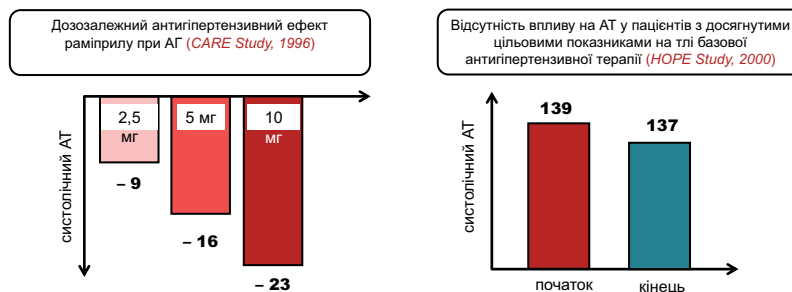


Рис. 1. Дозозалежний вплив раміприлу на рівень АТ

татом HOPE-TOO стало підтвердження тривалого позитивного ефекту раміприлу після завершення основного дослідження, зокрема в «пасивну» фазу спостереження (2,6 року після завершення HOPE) (рис. 3). Крім того, було виявлено, що ефект не лише зберігається, а й наростає за рахунок зниження частоти нових випадків ЦД, інфарктів міокарда та ревазкуляризації, незважаючи на те, що частота призначення раміприлу залишалася такою ж, як і в попередньому дослідженні.

Отже, раміприл продемонстрував сприятливий вплив на метаболізм глюкози, знижуючи частоту розвитку ЦД, а також покращував функцію судин та ендотелію, що може призводити до пригнічення механізмів атерогенезу. У віддалені терміни при тривалому застосуванні раміприл показав значні профілактичні ефекти. Оскільки препарати з кардіопротекторними та профілактичними властивостями повинні призначатися на тривалий термін, ця теза також є актуальною для раміприлу.

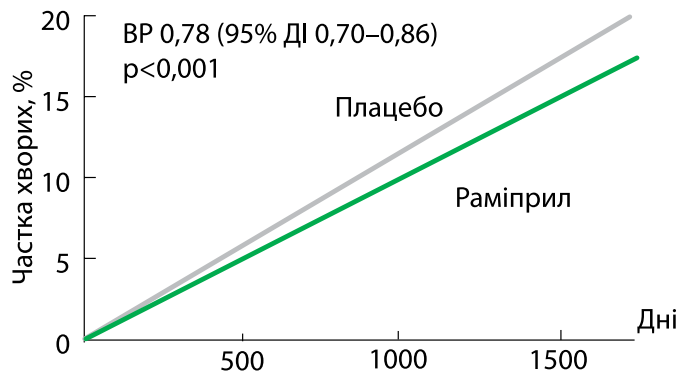


Рис. 2. Комбінована кінцева точка в дослідженнях HOPE та HOPE-TOO (серцево-судинна смерть, інфаркт, інсульт)

4528 пацієнтів, які брали участь у HOPE:

Через 2,6 року досягнуте додаткове зниження:

- Ризику (ІМ+інсульт+СС-смерть) = - 17%
 - Ризик ІМ = - 19%
 - Нові випадки ЦД = - 34%
 - Ризик інсульту = - 21%
 - Ризик СС-смерті = - 14%

Рис. 3. Віддалені результати впливу раміприлу в дослідженні HOPE-TOO

Дослідження **HOPE-TOO** показало, що чим раніше починається застосування раміприлу з профілактичною метою (кардіопротекторною чи превентивною щодо розвитку нових випадків цукрового діабету), тим вищими є його профілактичні результати. Раннє введення раміприлу забезпечує більш виражений протективний ефект, порівняно з «пізнішою» терапією.

Лікування АГ вже давно не сприймається лише як нормалізація артеріального тиску. Основною метою є максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у віддаленій перспективі. У цьому контексті нормалізація АТ є лише одним з інструментів досягнення бажаної мети. Інше важливе завдання – корекція супутніх факторів ризику, зокрема кардіопротекція. Відомо, що артеріальний тиск необхідно знижувати нижче рівня 140/90 мм рт. ст. Водночас для пацієнтів з високим та дуже високим серцево-судинним ризиком рівень АТ не повинен перевищувати 130/80 мм рт. ст. Проте, як уже зазначалося, це лише частина шляху до мети – зниження серцево-судинного ризику та ймовірності тяжких ускладнень АГ, таких як ураження органів-мішеней. Тому сучасна антигіпертензивна терапія включає обов'язкову органопротекцію. Причому на цьому етапі органопротекція розглядається не лише як можливість захистити органи-мішені від ушкоджень, ризик яких збільшується при АГ, але й як шанс вплинути на вже наявні структурні та функціональні зміни.

Позитивні ефекти раміприлу виходять далеко за межі лише антигіпертензивної дії і є наслідком ширших ефектів, зокрема органопротекторної дії (рис. 4). Саме органопротекція є ключовим етапом у терапевтичному континуумі, що веде від ефективного контролю АТ до зниження серцево-судинної смертності [15].



Рис. 4. Терапевтичний континуум у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику та АГ

Кардіопротекторна дія раміприлу заслуговує на особливу увагу, зокрема його здатність суттєво зменшувати масу гіпертрофованого міокарда лівого шлуночка.

Серце, як орган-мішень при артеріальній гіпертензії, страждає від гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), фіброзу, ремоделювання та апоптозу. Запобігання цим змінам – тобто кардіопротекція – дозволяє ефективно знижувати ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ.

Гіпертрофія міокарда – це структурна адаптація лівого шлуночка до підвищеного навантаження [16]. За даними Фремінгемського дослідження, ехокардіографічні ознаки ГЛШ виявляють у 5–49 % жінок і 8–33 % чоловіків віком 30–70 років. ГЛШ є незалежним фактором ризику стенокардії, аритмій, інфаркту

міокарда та серцевої недостатності. При цьому порушується діастолічне наповнення лівого шлуночка, з часом знижується систолічна функція, погіршується коронарний кровообіг, що зменшує коронарний резерв і спричиняє недостатню перфузію субендокардіальних шарів міокарда.

Збільшення маси міокарда на 50 % щонайменше подвоює ризик коронарної недостатності та шлуночкових аритмій. У пацієнтів з вираженою ГЛШ ризик серцевої недостатності зростає у 5 разів. На розвиток ГЛШ, окрім генетичних і конституційних чинників (стать, вік), впливають харчування, маса тіла, а також активність симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем.

Ретроспективний аналіз клінічних досліджень засвідчив: антигіпертензивна терапія, що зменшує або принаймні гальмує прогресування ГЛШ, асоціюється зі зниженням серцево-судинного ризику. Саме тому при виборі антигіпертензивного засобу слід враховувати його кардіопротекторні властивості.

Регресування ГЛШ супроводжується покращенням систолічної функції, зменшенням фіброзу міокарда, нормалізацією діастолічної функції, підвищенням коронарного резерву, зменшенням аритмогенності та відновленням активності локальної нервової регуляції. Усе це в сукупності покращує прогноз у пацієнтів з АГ (рис. 5).

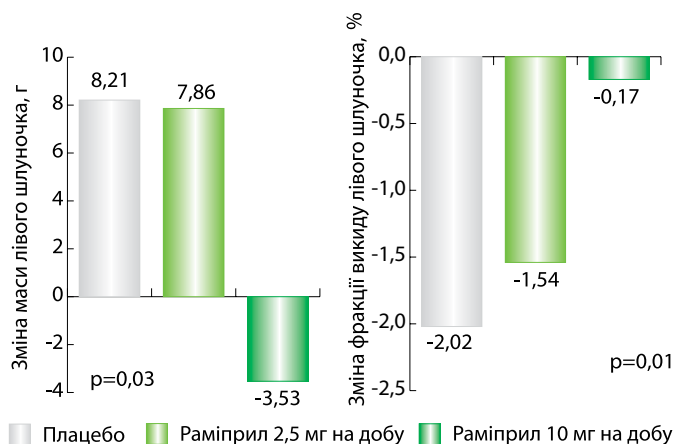


Рис. 5. Показники маси міокарда та фракції викиду лівого шлуночка в дослідженні HOPE

Тож якщо антигіпертензивний препарат здатен впливати на ГЛШ, це слід активно використовувати у щоденній клінічній практиці.

Чим потужніша здатність препарату до регресування ГЛШ, тим більшою є його ефективність у зниженні серцево-судинної смертності та ризиків. Оскільки підвищений артеріальний тиск є основним тригером розвитку гіпертрофії, логічно припустити, що будь-який засіб, який його знижує, також впливає на регрес ГЛШ. Утім, нині особливу увагу приділяють саме впливу препаратів на морфофункціональні зміни в лівому шлуночку, адже, попри наявність багатьох ефективних засобів, серцево-судинна смертність у світі залишається високою.

За результатами чотирьох найбільших мета-аналізів встановлено, що препарати, які пригнічують активність РААС, сприяють регресії маси міокарда на 11,8–15 % від вихідного рівня – більше,

ніж інші класи антигіпертензивних засобів. Це пояснюється комплексним впливом РААС на водно-сольовий гомеостаз, а також її атерогенними, прозапальними та протромботичними ефектами при хронічній активації.

Ще у середині 1990-х років низка досліджень продемонструвала, що навіть низькі дози раміприлу, які не мали вираженого антигіпертензивного ефекту, здатні спричинити зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка. Цей ефект пов'язаний із прямим тканинним впливом раміприлу, зумовленим його високою ліпофільністю та здатністю глибоко проникати в тканини.

Яскравим прикладом впливу на ГЛШ є дослідження HUSAR [17], у якому порівнювали ефективність раміприлу та діуретиків у пацієнтів з АГ і ГЛШ. Раміприл у дозі 5 мг/добу протягом 6 місяців спричиняв достовірну регресію ГЛШ на тлі ефективного зниження АТ. Цікаво, що навіть у дозі 1,25 мг/добу, коли контроль АТ був недостатнім, також відзначено регрес ГЛШ. Це вказує на те, що кардіопротекторний ефект раміприлу не зводиться лише до антигіпертензивної дії, а пов'язаний із його здатністю блокувати РААС, запускаючи цілий спектр сприятливих серцево-судинних ефектів.

Кардіопротекторний механізм дії раміприлу реалізується через зниження рівня ангіотензину II, що сприяє вазодилатації та покращенню кровообігу. Окрім цього, препарат зменшує післянавантаження на серце, полегшуючи роботу міокарда. Такий ефект сприяє зниженню ступеня гіпертрофії лівого шлуночка – патологічного стану, який є провісником серцевої недостатності та інших тяжких кардіологічних ускладнень.

Клінічні дослідження продемонстрували, що терапія раміприлом у пацієнтів із гіпертензією та серцевою недостатністю призводить до достовірного зменшення товщини стінок лівого шлуночка. У дослідженні **HOPE**, де пацієнти з серцево-судинними захворюваннями отримували раміприл, було зафіксовано істотне зниження частоти розвитку гіпертрофії лівого шлуночка та покращення функції серця. Подібні висновки підтверджено у дослідженні **CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Mortality and Morbidity)** [18], у якому доведено, що інгібітори АПФ, включаючи раміприл, здатні знижувати ризик розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка.

Ця властивість інгібіторів АПФ, зокрема раміприлу, є надзвичайно цінною, оскільки гіпертрофія міокарда визнана значущим фактором ризику інфаркту міокарда, серцевої недостатності та серцево-судинної смертності. Такий вплив препарату доцільно враховувати як у стратегіях вторинної, так і первинної профілактики серцево-судинних подій.

Отже, раміприл давно розглядається як препарат із вираженими органопротекторними властивостями, що виходять за межі лише контролю артеріального тиску.

Ангіопротекторна дія раміприлу заслуговує на окрему увагу, оскільки реалізується через кілька ключових механізмів [19]:

- **Зниження рівня ангіотензину II**, що сприяє вазодилатації, зменшенню післянавантаження на серце та покращенню системного кровообігу.
- **Зменшення окислювального стресу**: ангіотензин II стимулює утворення активних форм кисню, які пошкоджують ендотелій судинної стінки та сприяють розвитку атеросклерозу.

Зниження його рівня під впливом раміприлу зменшує ці негативні процеси, покращуючи стан судин.

- **Покращення ендотеліальної функції**: раміприл стимулює продукцію оксиду азоту (NO) – ключової вазоактивної молекули, що забезпечує розслаблення судин, зменшує ризик тромбозів, пригнічує запалення та перешкоджає розвитку атеросклерозу.
- **Зниження рівня альдостерону**: це сприяє зменшенню затримки натрію та води в організмі, що, в свою чергу, зменшує об'єм циркулюючої крові, навантаження на серце та покращує стан мікроциркуляції. Зниження рівня альдостерону також позитивно впливає на тонус судин та їх ендотеліальну функцію.

Як результат, ангіопротекторний ефект раміприлу проявляється у вигляді:

- **Зменшення судинної гіпертрофії** – раміприл сприяє зменшенню товщини стінки артерій, що важливо для зниження периферичного опору і підтримання адекватного кровообігу.
- **Покращення еластичності судин** – інгібування ангіотензину II сприяє збереженню нормального тону судин, що дозволяє підтримувати стабільний артеріальний тиск та запобігає розвитку судинної ригідності.
- **Профілактика атеросклерозу** – за рахунок зменшення окислювального стресу та відновлення ендотеліальної функції раміприл знижує ризик утворення атеросклеротичних бляшок, що є основою для запобігання розвитку інфаркту міокарда, інсульту та серцевої недостатності.

Переконливі докази ангіопротекторної дії раміприлу отримано у дослідженні SECURE (Study of Heart and Renal Protection Trial) – рандомізованому контрольованому дослідженні, присвяченому оцінці ефективності та безпеки раміприлу у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та високим серцево-судинним ризиком. Результати продемонстрували значний позитивний вплив раміприлу на стан судинної системи: покращення ендотеліальної функції, зниження окислювального стресу та зменшення судинної ригідності [20].

Завдяки сукупному ефекту на різні ланки патогенезу судинних уражень, раміприл розглядається як ефективний засіб ангіопротекції у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком та супутньою патологією судин (рис. 6).

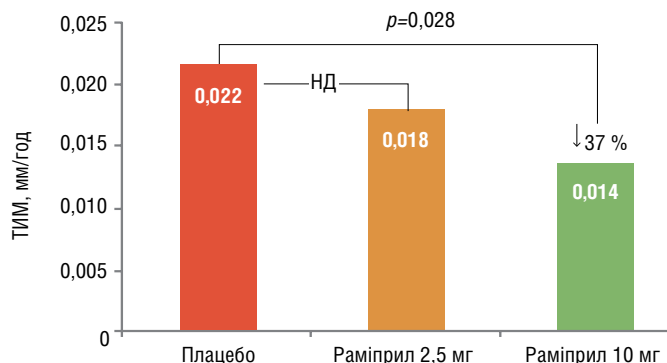


Рис. 6. Результати ангіопротективного впливу раміприлу в дослідженні SECURE

Дослідження підтверджують, що раміприл не лише ефективно знижує артеріальний тиск, а й чинить позитивний вплив на функцію органів-мішеней, зокрема нирок.

Він продемонстрував здатність уповільнювати прогресування хронічної хвороби нирок, особливо у пацієнтів із діабетичною нефропатією.

Останніми роками інгібітори АПФ, зокрема раміприл, дедалі частіше застосовуються і при недіабетичних ураженнях нирок [21]. Це ґрунтується на результатах низки клінічних досліджень, які показали перевагу ІАПФ над плацебо та іншими антигіпертензивними препаратами у зниженні протеїнурії – одного з ключових маркерів ураження нирок.

Основні механізми нефропротекторної дії раміприлу включають:

- **Зниження рівня ангіотензину II**, що веде до зменшення гіпертензивного навантаження та запалення в нирковій тканині. Це сприяє покращенню мікроциркуляції та стабілізації функції нирок, зниженню внутрішньоклубочкової гіперфільтрації – ключового чинника прогресування ниркової недостатності;
- **Зменшення протеїнурії** – важливого прогностичного показника ниркової дисфункції. Дослідження доводять, що раміприл достовірно знижує рівень протеїнурії у пацієнтів із ХХН, що свідчить про зменшення запальних процесів і покращення бар'єрної функції клубочків;
- **Зменшення гіпертрофії та фіброзу ниркових структур**. Блокада ангіотензину II і зниження рівня альдостерону зменшують затримку натрію і води, пригнічують фіброз та гіпертрофію клубочків – характерні прояви прогресуючої нефропатії.
- **Зниження рівня оксидативного стресу**. Ангіотензин II стимулює утворення активних форм кисню, які пошкоджують клітини. Раміприл знижує цей шкідливий вплив, запобігаючи подальшому uszkodженню нефронів.

Клінічні дані щодо нефропротекторної дії раміприлу представлені у дослідженні **HOPE** – одному з найвагоміших досліджень, у якому було продемонстровано, що застосування раміприлу в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком (включаючи пацієнтів із хронічною хворобою нирок) приводить до [22]:

- зниження ризику серцево-судинних подій;
- зменшення рівня протеїнурії;
- покращення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ);
- зниження частоти розвитку діабетичної нефропатії на 25 % (рис. 7).

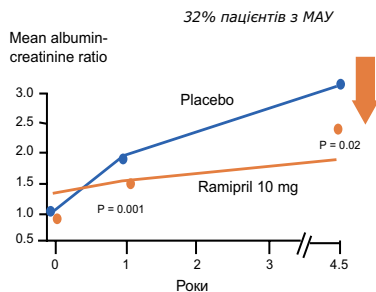


Рис. 7. Нефропротекторні властивості раміприлу за результатами дослідження MICRO-HOPE

Субдослідження «MICRO-HOPE»

3654 пацієнтів з **ЦД 2 типу**

- ІМ+інсульт+СС-смерть - ↓ на **25%**
- Розвиток діабетичної нефропатії - ↓ на **25%**

Fahim Jafari Special Session IV: Clinical Trial Results, AHA 72nd Session, Atlanta, USA, November 1999. Circulation. 2005;112:1339-1346.

В іншому дослідженні – **RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan)** (хоча воно було присвячене вивченню ефективності антагоністів рецепторів ангіотензину II), було опосередковано підтверджено важливу роль інгібіторів АПФ, зокрема раміприлу, у сповільненні прогресування нефропатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Раміприл суттєво знижував рівень протеїнурії та покращував функцію нирок [23].

Потенційні переваги нефропротекторної дії раміприлу включають:

- **Покращення функції нирок у пацієнтів із діабетом**. Раміприл знижує рівень протеїнурії та сприяє стабілізації швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що вказує на покращення функціонального стану нирок.
- **Уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН)**. Раміприл зменшує ризик розвитку термінальної стадії ниркової недостатності.
- **Зниження потреби у діалізі**. Завдяки ефективному нефропротекторному впливу раміприл допомагає відтермінувати або уникнути необхідності проведення діалізу в пацієнтів із прогресуючою ХХН.

Отже, раміприл демонструє виражену нефропротекторну дію, знижуючи рівень протеїнурії, покращуючи функцію нирок і сповільнюючи прогресування хронічної хвороби нирок. Ці властивості роблять його важливим компонентом терапії пацієнтів із артеріальною гіпертензією, діабетом та іншими захворюваннями, що вражають нирки.

Раміприл у профілактиці цукрового діабету

Окремої уваги заслуговують результати досліджень, що оцінювали вплив раміприлу на ризик розвитку цукрового діабету [24].

Дослідження ADAPT (ACE Inhibitor-based versus Diuretic-based Antihypertensive Primary Treatment in Patients with Pre-Diabetes) було спрямоване на порівняння ефективності антигіпертензивної терапії на основі інгібітора АПФ раміприлу з терапією, що базувалася на діуретиках, у пацієнтів із переддіабетичним станом, які раніше не отримували лікування [25].

У дослідженні взяли участь 2011 пацієнтів, середній вік яких становив (69,1±10,3) року; 51,6 % учасників були жінками. Протягом чотирирічного періоду спостереження вивчали не лише ефективність контролю артеріального тиску, а й вплив лікування на метаболічні показники та частоту розвитку цукрового діабету.

Результати дослідження засвідчили, що обидві терапевтичні стратегії були зіставні за своєю здатністю контролювати артеріальний тиск: цільовий рівень АТ (<130/80 мм рт. ст.) було досягнуто у 38,6 % пацієнтів, які отримували раміприл, та у 39,7 % – у групі діуретиків. Однак важливою перевагою раміприлу виявилась його здатність знижувати ризик розвитку нових випадків цукрового діабету. У групі пацієнтів, які отримували раміприл, частота маніфестації діабету 2-го типу була значно нижчою, ніж у групі діуретиків.

Крім того, у групі раміприлу спостерігалось статистично достовірне зниження частоти серцево-судинних подій та загальної смертності (p=0,033), що

свідчить про ширший органопротекторний ефект цього препарату. При цьому протягом дослідження не було виявлено суттєвих відмінностей між групами щодо рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та глюкози натще, що додатково підкреслює превентивний потенціал ІАПФ саме в аспекті профілактики діабету.

Результати дослідження ADAPT підтвердили доцільність використання раміприлу як препарату першої лінії для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну або високим ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу. Раміприл продемонстрував не лише ефективний антигіпертензивний ефект, а й здатність уповільнювати розвиток метаболічних порушень і знижувати серцево-судинну захворюваність.

Ці результати доповнюють дані раніше проведених досліджень HOPE і HOPE-TOO [14], які також сприяли формуванню концепції профілактики цукрового діабету 2-го типу за допомогою інгібіторів АПФ, зокрема раміприлу (рис. 8).

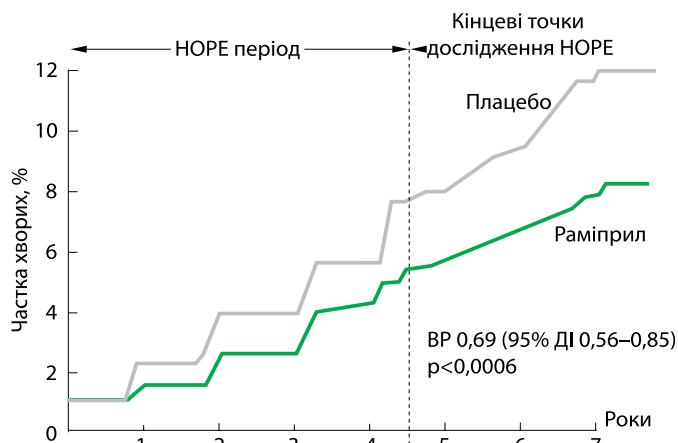


Рис. 8. Профілактика виникнення цукрового діабету під впливом раміприлу у дослідженнях HOPE і HOPE-TOO

Таким чином, раміприл, демонструючи потужну антигіпертензивну активність та забезпечуючи досягнення цільових рівнів артеріального тиску у більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією, має низку додаткових переваг.

Його терапевтична цінність значною мірою зумовлена вираженими органопротекторними ефектами, серед яких особливе місце займають кардіопротекція, нефропротекція, ангіопротекція, а також здатність частково запобігати розвитку цукрового діабету у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Завдяки цьому раміприл можна обґрунтовано вважати одним із ключових препаратів для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних подій.

Профіль безпеки та переносимості

Важливо зазначити, що раміприл продовжує демонструвати високий рівень безпеки при тривалому застосуванні. Результати останніх досліджень підтверджують його ефективність та гарну переносимість, особливо в порівнянні з іншими представниками класу інгібіторів АПФ.

Мета-аналізи свідчать, що частота кашлю – одного з найпоширеніших побічних ефектів ІАПФ – у пацієнтів, які приймають раміприл, є значно нижчою. Крім того, нові дані вказують на здат-

ність раміприлу знижувати рівень сечової кислоти, що є клінічно важливим для пацієнтів з гіперурикемією або подагрою.

Серед рідкісних побічних ефектів іноді відзначаються **головний біль, запаморочення або помірне підвищення рівня калію в крові**, однак у більшості випадків ці явища є нетривалими та контрольованими.

Іншими клінічними показаннями до застосування раміприлу є:

1). **Серцева недостатність.** Раміприл широко застосовується при лікуванні хронічної серцевої недостатності. Він покращує скоротливу функцію серця, зменшує ризик госпіталізації та загальної смертності, а також запобігає розвитку серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда.

2). **Хронічна хвороба нирок (ХХН).** Раміприл уповільнює прогресування ХХН, зменшуючи протеїнурію, покращуючи ниркову гемодинаміку та знижуючи ризик переходу захворювання в термінальну стадію. Особливо ефективний у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

3). **Постінфарктна терапія.** Раміприл є важливою складовою стратегії вторинної профілактики після перенесеного інфаркту міокарда. Його застосування знижує ризик повторних серцево-судинних подій, сприяє стабілізації гемодинаміки та покращує прогноз пацієнтів [27].

Узагальнюючи серцево-судинні ефекти раміприлу, слід підкреслити його здатність активно протидіяти розвитку основних ускладнень, пов'язаних із артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та ураженням нирок (рис. 9).

ЛІКУВАННЯ РАМІПРИЛОМ ПРОТИДІЄ РОЗВИТКУ ОСНОВНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ

Раміприл забезпечує максимальний захист від кардіоваскулярних катастроф серед всіх ІАПФ



Рис. 9. Узагальнені ефекти використання раміприлу

Отже, раміприл, – важливий представник групи ІАПФ. Як показують результати рандомізованих клінічних досліджень, раміприл має ґрунтовну доказову основу ефективності при артеріальній гіпертензії, інфаркті міокарда, інсульті, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності, нефропатіях різного ґенезу, цукровому діабеті і, найголовніше, загалом у хворих із високим серцево-судинним ризиком. Його сміливо можна вважати унікальним і високоефективним засобом захисту серця, судин, мозку, нирок від уражень, типових для кардіоваскулярного континууму. Лікування раміприлом протидіє розвитку основних серцево-судинних ускладнень і зменшує ризик смерті.

Серед генериків раміприлу на українському ринку присутній високоякісний брендований препарат – Кардиприл, який виробляє компанія Ананта (рис. 10).

Цей препарат відіграє важливу роль у кардіологічній та терапевтичній практиці, демонструючи значні переваги для пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних захворювань, а також як

КАРДИПРИЛ (РАМІПРИЛ): ВИСОКОЯКІСНИЙ БРЕНДОВАНИЙ ГЕНЕРИК



Рис. 10. Кардиприл – брендований генерик раміприлу

КАРДИПРИЛ (РАМІПРИЛ) МІСЦЕ В ТЕРАПІЇ: КЛІНІЧНІ СТАНИ



Рис. 11. Використання Кардиприлу в клінічній практиці

препарат для первинної і вторинної профілактики цілого ряду хронічних патологій (рис. 11).

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy / K. Kario, A. Okura, S. Hoshida, Mogi // *M. Hypertens Res.* – 2024. – No. 47 (5). – P. 1099–1102.
- 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension // J. W. McEvoy, C. P. McCarthy, R. M. Bruno [et al.] // *ESC Scientific Document Group // Eur Heart J.* – 2024. – No. 45 (38). – P. 3912–4018.
- Holecki M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure – are they important for doctors? / M. Holecki, J. Szewieczek, J. Chudek // *Pharmacol. Rep.* – 2011. – Vol. 63 (3). – P. 740–751.
- Ramipril. Munish Chauhan, Jayesh B. Patel, Faran Ahmad. In: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.*
- Meisel S. Clinical pharmacokinetics of ramipril // *S. Meisel, A. Shamiss, T. Rosenthal // Clin Pharmacokinet.* – 1994. – No. 26 (1). – P. 7–15.
- Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients / L. Ghiadoni, D. Versari, A. Magagna [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (2). – P. 361–366.
- Otto A. Ramipril treatment protects against nitrate induced oxidative stress in eNOS: An implication of the NADPH oxidase pathway / A. Otto, J. Fontaine, G. Berkenboom // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 48 (1). – P. 842–849.
- Frampton J. E. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure / J. E. Frampton, D. H. Peters // *Drugs.* – 1995. – No. 49 (3). – P. 440–466.
- Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) / P. Sleight // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2000. – No. 1 (1). – P. 18–20.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355 (9200). – P. 253–259.
- Sharma A. M. Effect of ramipril on cardiovascular events in high-risk patients // A. M. Sharma, T. Pischon, S. Engeli // *N Engl J Med.* – 2000. – No. 343 (1). – P. 65.
- Bhm R. O. Studies on the antihypertensive effect of single doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril (HOE 498) in man // R. O. Bhm, M. A. van Baak, K. H. Rahn // *J Clin Pharmacol.* – 1986. – No. 30 (5). – P. 541–547.
- PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League // *Randomized Controlled Trial / Stephan L ders, Joachim Schrader, Jrgen Berger [et al.] // J Hypertens.* – 2008. – No. 26 (7). – P. 1487–1496.
- Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension / Jackie Bosch, Eva Lonn, Janice Pogue [et al.] // *HOPE/HOPE-TOO Study Investigators // Randomized Controlled Trial. - Circulation.* – 2005. – No. 112 (9). – P. 1339–1346.
- Cardioprotection by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors / Juggi J. S., Koenig-Berard E., Van Gilst W. H. Can // *J Cardiol.* – 1993. – No. 9 (4). – P. 336–352.
- Hypertension and left ventricular hypertrophy / D. B. Đorđević, G. P. Karačević, A. D. Đorđević, D. B. Lović // *J Hypertens.* – 2024. – No. 42(9). – P. 1505–1515.
- Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. HYCAR Study Group / M. Lièvre, P. Guéret, C. Gayet [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – No. 25 (1). – P. 92–97.
- Weber M. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular outcomes: the evidence now and in the future / M. Weber // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2001. – No. 2, Suppl 2. – S12–16.
- Rokoss M. J. Ramipril in the treatment of vascular diseases / M. J. Rokoss, K. K. Teo // *Expert Opin Pharmacother.* – 2005. – No. 6 (11). – P. 1911–1919.
- SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) / E. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (7). – P. 919–925.
- Ramipril prolongs life and is cost effective in chronic proteinuric nephropathies / P. Ruggenenti, E. Pagano, L. Tammuzzo, M. Weber // *Kidney Int.* – 2001. – No. 59 (1). – P. 286–294.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet.* – 2000. – No. 355 (9200). – P. 253–259.
- Kidney and hypertension // M. Adamczak, M. Zeier, R. Dikow, E. Ritz // *Kidney Int Suppl.* – 2002. – No. 80. – P. 62–67.
- Bangalore S. Effect of ramipril on the incidence of diabetes / S. Bangalore, F. H. Messerli // *N Engl J Med.* – 2007. – No. 356 (5). – P. 522.
- Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study / W. Zidek, J. Schrader, S. L ders [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2012. – No. 11. – P. 1.
- Antihypertensive efficacy, tolerance, and safety of ramipril in young vs. old patients: a retrospective study / R. Saalbach, G. Wochnik, H. Mauersberger [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1991. – No. 18, Suppl 2. – S134–136.
- Vuong A. D. Ramipril for the prevention and treatment of cardiovascular disease / A. D. Vuong, L. G. Annis // *Ann Pharmacother.* – 2003. – No. 37 (3). – P. 412–419.

Summary

Ramipril: from hypertension prevention to prevention of its organ effects

O. M. Barna

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Hypertension is one of the most serious global medical problems, a major risk factor for cardiovascular disease, which significantly increases the likelihood of life-threatening complications. The article highlights the main methods of treating arterial hypertension and lists groups of antihypertensive drugs, including a list of officially approved indications for the use of ACE inhibitors, one of which is ramipril.

Key words: ramipril, arterial hypertension, cardiovascular disease