

PRO MEDIC

СПЕЦИАЛИЗИРАНО МЕДИЦИНСКО ИЗДАНИЕ

Ренопротективни качества на ACE инхибиторите при АХ и бъбречна увреда – фокус върху рамиприл

К. Стоянова, М. Шумкова, Р. Иванова

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, София, МУ – София



Ренопротективни качества на ACE инхибиторите при АХ и бъбречна увреда – фокус върху рамиприл

К. Стоянова, М. Шумкова, Р. Иванова

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, София, МУ – София

Ролята на артериалната хипертония (АХ) за исхемичната болест на сърцето, сърдечната недостатъчност, периферните артериални заболявания и хроничното бъбречно увреждане е добре позната. Цел на съвременната антихипертензивна терапия е максимална редукция на дългосрочния риск от сърдечно-съдови заболявания чрез контрол на артериалното налягане, осигуряване на органна протекция, успоредно с контрол на всички обратими рискови фактори. Ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) играе централна роля в регулацията на сърдечно-съдовата и бъбречната функция. Медикаментите, блокиращи РААС, имат основно значение в лечението на сърдечно-съдови заболявания и са с доказан антихипертензивен, кардио-, съдово- и ренопротективен ефект. Рамиприл е липофилен ACE инхибитор, с дълъг плазмен полуживот, позволяващ еднократен дневен прием. Той е ефикасен антихипертензивен медикамент при различни пациенти с лека до умерена АХ, включително пациенти със захарен диабет, бъбречна недостатъчност и сърдечно-съдови заболявания. Има безопасен и сигурен ефект както в терапията на артериалната хипертония и сърдечната недостатъчност, така и в забавянето на прогресията на бъбречното увреждане. Това от своя страна води до редукция на общата и сърдечно-съдовата смъртност.

Ключови думи: артериална хипертония, антихипертензивна терапия, ACE инхибитори, рамиприл

Renoprotective effects of ACE inhibitors in AH and kidney damage - focus on ramipril

K. Stoyanova, M. Shumkova, R. Ivanova

Cardiology Clinic, Alexandrovska Hospital, Sofia, MU - Sofia

The role of arterial hypertension (AH) as a major risk factor for coronary artery disease (CAD), heart failure (HF), peripheral artery disease (PAD) and chronic kidney disease (CKD) is well known. The main therapeutic aim of the modern antihypertensive therapy is maximal reduction of the long-term risk for cardiovascular diseases by optimal blood pressure control, providing organ protection and control of all reversible risk factors. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a central role in regulation of cardiovascular and renal function. RAAS blockers are essential in treatment of cardiovascular diseases and have proven antihypertensive, cardio-, vascular- and renoprotective effects. Ramipril is lipophilic angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, which has long elimination half-life, permitting once-daily administration. It is efficacious antihypertensive medication in various patients with mild or moderate AH, including in patients with diabetes, renal failure and cardiovascular diseases. Ramipril has safe effect both in the treatment of hypertension and HF, and in slowing the progression of kidney damage. These effects lead to a reduction of the all-cause and cardiovascular mortality.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, ACE inhibitors, ramipril

Артериалната хипертония (АХ) е основен рисков фактор за исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, периферни артериални заболявания и хронично бъбречно увреждане. Тя е водеща причина за смъртност в световен мащаб, с честота около 30-45% сред общото население. Машабни рандомизирани проучвания показват, че всяка терапия, водеща до понижение/нормализиране на артериалното налягане (АН), подобрява сърдечно-съдовата прогноза на пациентите с АХ. (1,2) Понижението на АН под 140/90 mmHg намалява риска за сърдечна недостатъчност с повече от 50%, на инсулта с 35-40%, на миокардния инфаркт с 20-25%. Цел на съвременната антихипертензивна терапия е максимално намаляване на дългосрочния риск от сърдечно-съдови заболявания чрез контрол на АН под прицелните стойности, осигуряване на органна протекция, успоредно с контрол на всички обратими рискови фактори. Съвременните антихипертензивни терапевтични стратегии се базират на комбинирано лечение, включващо представители на различни класове медикаменти, тъй като с монотерапия задоволителен ефект се постига при не повече от 1/3 от хипертоничните. Ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) играе ключова роля в хомеостазата на артериалното налягане, в баланса на електролитите и течностите в организма. Според съвременните насоки за лечение на АХ започването на лечението с комбинирана терапия от два медикамента увеличава вероятността за по-бързо постигане на таргетните нива на АН, което е от особена полза при пациенти с висок сърдечно-съдов риск. Антихипертензивната терапия на пациентите с АХ трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от съпътстващите заболявания, техния сърдечно-съдов риск и наличието на хипертонично органно увреждане. В насоките за лечение на АХ като първи избор се препоръчва назначаването на комбинирана начална терапия с два медикамента – ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторни блокери (АРБ) и калциев антагонист или диуретик, като двата медикамента са в една таблетка – single pill treatment. ACE инхибиторите са с доказана полза по отношение на редукцията на сърдечно-съдовата болестност и смъртност, появата на захарен диабет и прогресията на бъбречно увреждане. РААС играе централна роля в регулацията на сърдечно-съдовата и бъбречната функция. Медикаментите, блокиращи РААС, имат ключова роля в лечението на сърдечно-съдовите заболявания и са с доказан антихипертензивен, кардио-, съдово- и ренопротективен ефект. ACE инхибиторите намаляват честотата на миокардния инфаркт, инсулта и сърдечната недостатъчност, общата смъртност при специфични подгрупи пациенти – като такива със сърдечна недостатъчност, съдово заболяване и захарен диабет. Блокерите на РААС –

ACE инхибитори и АРБ, са с доказани предимства за редукция на левокамерната хипертрофия и подобряване на хемодинамиката при сърдечна недостатъчност, ренопротекция и метаболитна неутралност, поради което са предпочитани медикаменти при болшинството високорискови пациенти с артериална хипертония. Хроничното активиране на РААС допринася за развитието на артериална хипертония и за увреждане на прицелните органи. Патологично РААС играе основна роля и за редица други фактори за прогресия на бъбречната болест, предизвикана от съдово увреждане и диабет – например повишено вътрегломерулно налягане, водещо до хиперфилтрация, протеинурия и гломерулна склероза. Първоначално се появява микроалбуминурия, която е маркер за системна ендотелна дисфункция и сърдечно-съдов риск, а и предвестник на протеинурия и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН). Артериалната хипертония и протеинурията са два независими рискови фактора за влошаване на бъбречната функция и за сърдечно-съдова смъртност. Протекцията на бъбречната структура и функция обхваща добър контрол на АН и гликемията, диетичен режим, корекция на дислипидемията, намаляване на гломерулната хиперфилтрация и протеинурията чрез въздействие върху РААС. Поради това днес фармакологичната инхибция на РААС е основа на всяка антихипертензивна терапия. ACE инхибиторите и АРБ притежават доказан ренопротективен ефект, намалявайки хиперфилтрацията и протеинурията, клетъчната пролиферация и фиброзата, поради което забавят еволюцията към ХБН. Тези ефекти са независими от понижаването на артериалното налягане.

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е една от водещите причини за смъртност в света през последните години. ХБЗ се дефинира като персистиращо нарушение на бъбречната структура или функция (например скорост на гломерулната филтрация $eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, албуминурия $\geq 30 \text{ mg}$ за 24 часа или съотношение албумин към креатинин в урината $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$) за повече от 3 месеца. Между 8 и 16% от общата популация в световен мащаб са засегнати от това заболяване. Основните причини за ХБЗ в развитите страни са захарният диабет (ЗД) и артериалната хипертония. Един от главните предиктори за сърдечно-съдови събития е именно влошената бъбречна функция. (1) Очакваната продължителност на живота при пациентите с ХБЗ е сигнификантно намалена вследствие на повишената сърдечно-съдова смъртност. Точно поради тази причина ренопротекцията и сърдечно-съдовата протекция са независими, но взаимно свързани цели при пациентите с хронични нефропатии.

Артериалната хипертония е важен рисков фактор за влошаване на бъбречната функция. Контролът върху АН е съществено важен за

През последните десетилетия данните от проведените проучвания показват, че фармакологичната блокада на РААС забавя прогресията на бъбречното заболяване по-ефективно от останалите антихипертензивни медикаменти. Освен нормализиране на високите стойности на АН и гломерулната хипертензия АСЕ инхибиторите имат и специфичен ренопротективен ефект чрез редукция на протеинурията. Видът на подлежащото бъбречно заболяване и антихипертензивният ефект на АСЕ инхибиторите не оказват влияние върху антипротеинуричните им свойства. Установено е, че АСЕ инхибицията намалява прогресията и влошаването на бъбречното заболяване при проследяване на пациентите с ХБЗ. Те са показани не само за намаляване на АН при хипертензивни пациенти с бъбречно заболяване, но и като симптоматична терапия при пациенти с протеинурия. Главната цел е превенция на влошаването на бъбречната функция при пациенти с хронични нефропатии. Основният механизъм на действие на АСЕ инхибиторите е намаляване на ефектите на ангиотензин (АТ) чрез инхибиране конверсията на АТ I в АТ II. В допълнение към антихипертензивното им влияние, инхибирането на АТ II води до специфични ефекти в кръвоносните съдове (2) и в бъбреците, например намалено интрагломерулно налягане, подобрена селективност на гломерулната бариера и редукция на протеинурията. (3,4)

При пациенти с хронично бъбречно заболяване антихипертензивната терапия има за цел да понижи риска от терминална бъбречна недостатъчност и сърдечно-съдови инциденти. Голяма част от проучванията показват, че основният ренопротективен ефект на РААС блокерите се обяснява със специфичното им антипротеинурично действие. (5-7) Това е в съответствие с твърдението, че протеините, веднъж преминали през гломерулната бариера, действат като медиатори на бъбречната фиброза. (8)

АСЕ инхибиторите намаляват общата и сърдечно-съдовата смъртност при много състояния, включително 3Д тип 2 (9), след остър миокарден инфаркт (с или без левокамерна систолна дисфункция) (10-15) и сърдечна недостатъчност II-IV ф.к. по NYHA. (16-18) Много проучвания показват, че този специфичен протективен ефект се наблюдава и при пациенти с ХБЗ.

Рамиприл е липофилен АСЕ инхибитор, подходящ за еднократен дневен прием. Медикаментът е добре познат, с одобрена индикация за лечение на АХ, оказващ продължителен 24-часов контрол на АН. Показан е за лечение на нефропатия при пациенти с АХ и захарен диабет тип 2, при недиабетна нефропатия, при хронична сърдечна недостатъчност и сърдечна недостатъчност след преживян миокарден инфаркт. Той е с много висок афинитет към тъканната форма на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) и с доказана ефективност при повече от 20000 пациенти на всички етапи на сърдечно-съдовия континуум (фиг. 1). Има безопасен и сигурен ефект както в терапията на артериалната хипертония и сърдечната недостатъчност, така и в забавяне на прогресията на бъбречното увреждане. В допълнение към намаляване на нивата на ангиотензин II и увеличаване на нивата на брадикинин, рамиприл увеличава нивата на вазодилаторните бъбречно-медуларни неутрални липиди и инхибира индуцираната от тромбоцитния растежен фактор пролиферация на гломерулни клетки. Рамиприл намалява и трансформиращия растежен фактор бета (TGF-β), който стимулира гломерулосклерозата и фиброзата (редуцира нивата на профиброзните цитокини). Като пролекарство рамиприл се метаболизира в черния дроб, за да се образува активният метаболит рамиприлат. Има дълъг плазмен полуживот от 8-14 часа, което позволява еднократен дневен прием. Антихипертензивният му ефект се развива за около 1-2 часа, достига максимум в рамките на 3-6 часа и продължава най-малко 24 часа. Максималната дневна доза рамиприл е 10 mg еднократно дневно или разделена на два приема. Лекарството се екскретира чрез бъбреците (60%).

В рандомизираното проучване REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy Study) са включени 352 пациенти с хронични протеинурични нефропатии на антихипертензивна терапия и прибавен към нея АСЕ инхибитор или плацебо. Основната цел на изпитването е получаване на сравним антихипертензивен ефект в двете групи. (19) Резултатите показват, че при пациентите, които имат бърза прогресия на бъбречното заболяване и протеинурия ≥ 3 g за 24 часа в началото на рандомизацията, АСЕ инхибицията безопасно редуцира спада на скоростта на гломерулната филтрация и намалява наполовина риска от удвояване на серумния креатинин или прогресията до краен стадий на бъбречното заболяване. Понижаването на АН играе второстепенна роля за намаляване на прогресията на заболяването, докато редукцията на протеинурията е от съществено значение. Проследяването на пациентите в проучването REIN е показало, че при продължителна терапия с рамиприл за период от 3 години стойностите на гломерулната филтрация се стабилизират. (20) Установено е, че при еквивалентен контрол на АН рамиприл води до по-бавно понижаване на гломерулната филтрация в сравнение с плацебо група. (21) По-късни анализи показват, че подгрупи от пациентите на продължителна терапия с рамиприл имат покачване на GFR. (22) Posthoc анализ на малка подгрупа пациенти със 3Д (n=27), включени в проучването REIN, демонстрира, че редуцирането на протеинурията при лекуваните с рамиприл е по-ефективно спрямо конвенционална терапия при 3Д тип 2. (23) Включването на рамиприл към терапията при пациентите в началните стадии на нефропатията доказано намалява микроалбуминурията, сравнено с плацебо групата. (24) Анализ на подгрупа от 3577 пациенти със 3Д, включени в проучва-

нето HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), показва, че в сравнение с плацебо терапията с рамиприл резултира в 24% редукция на риска за развитие на нефропатия при пациенти, които са или с нормо-, или с микроалбуминурия. (25)

Проучването Ramiprot (26) при пациенти с $GFR \geq 50$ ml/min, протениурия от 1 до 3 g дневно, $AH \leq 150/90$ mmHg показва повишение на дозозависимото ренопротективно действие на рамиприл, като при двукратен прием на дневна доза от 10 mg ренопротективният ефект е по-изразен в сравнение с еднократен прием на същата доза.

Заключение

Рамиприл е ефикасен антихипертензивен медикамент при различни пациенти с лека до умерена АХ, включително пациенти със захарен диабет, бъбречна недостатъчност и сърдечно-съдови заболявания. Притежава протективни сърдечно-съдови ефекти отвъд своето антихипертензивно влияние и значителна ренопротективна полза при пациенти с диабетна и недиабетна нефропатия. Медикаментът има клинично доказан нефропротективен ефект, независим от контрола на АХ както при диабет, така и в целия спектър от пациенти с хронични бъбречни заболявания. Благоприятното въздействие на рамиприл върху прогресията на хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) се проявява както в началните, така и в напредналите й стадии. Доказано забавя прогресията на хроничните бъбречни заболявания, което от своя страна води до редукция на общата и сърдечно-съдовата смъртност.



Библіографія:

1. Ruliole LM, van Veldhuis DJ, Ritz E, Luschter TF: Renal function: The Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 38: 1782-1787, 2001.
2. Dzaiz BV, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Da Hof B, Deanfield J, Diezel, Drexler H, Ferrari R, van Gilst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Luschter T, Mancini J, Mirmann A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruliole, Ruzicka M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M: The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: Manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 108: 1L-20L, 2001.
3. Ruliole LM, van Veldhuis DJ, Ritz E, Luschter TF, Mancini J, Mirmann A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruliole, Ruzicka M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological α 1-mellorin of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 109: 1925-1930, 1998.
4. Ramuzzi A, Perico N, Sangalli F, Vendramin G, Morisigi M, Ruggenenti P, Remuzzi G: ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* 276: F457-F466, 1999.
5. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G: Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN) *J Nephrol* 13: 1209-1216, 1998.
6. Lewis EJ, Hunsicker JG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
7. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
8. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes patients. Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-259, 2000.
10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327: 669-677, 1992.
11. Spargias K, Ball S, Hall A: The prognostic significance of a history of systemic hypertension inpatients randomized to either placebo or Ramipril following acute myocardial infarction: evidence from the AIRE study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. *J Hum. Hypertens*. 1999; 13: 8: 511-516. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 344: 822-828, 1994.
12. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early intravenous aspirin, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345: 669-685, 1995.
13. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico: GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343: 1115-1124, 1994.
14. Kober G, Kjekshus S, Held J, Bagger H, Eilassen P, Lyngby K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 333: 1670-1676, 1995.
15. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B: The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 332: 80-85, 1995.
16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Trisanti, Smith R, Dunkman WB, Leob H, Wong M: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbidedinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 303-310, 1991.
17. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival inpatients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 293-302, 1991.
18. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril onmortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316.
19. 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* 349: 1857-1863, 1997.
20. Ruggenenti P, Perna A, Perico N, Gotti G, Bertani R, Remuzzi G: Renal function and requirement for dialysis in chronic proteinuric Ramipril. *Lancet* 352: 1252-1256, 1998.
21. 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
22. Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Bertani T, Zoccali C, Maggiore C, Salvadori M, Remuzzi G: In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: Dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol* 10: 997-1006, 1999.
23. Ruggenenti P, Perna A, Bertani R, Benini R, Remuzzi G: Chronic proteinuric nephropathies: Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patient with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 35: 1155-1165, 2000.
24. Trevisan R, Tiengo A: Effect of low - dose Ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. North-East Italy Microalbuminuria Study Group. *Am J Hypertens* 8: 876-883, 1995.
25. 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* 355: 253-259, 2000.
26. Cianfroni P, Simeoni M, Comi N, et al. How to improve duration and efficacy of the antitripter response to Ramipril: Ramipril Pro-a prospective cohort study. *J Nephrol*. 2017 Feb; 30 (1): 95-102. doi: 10.1007/s40620-015-0256-3

EGIRAMLON

Ramipril/Amlodipine

Твърди капсули: 5mg/5mg x 30 броя; 10mg/5mg x 30 броя; 10mg/10mg x 30 броя

Повлиява СЕГА, предпазва УТРЕ!



Отличен с награда
за иновация

BG 15 RML 003 - PA IAL - 30044/16.07.2015

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта – 30.12.2019 г. Моля, преди да предпришете Егирамлон, прочетете кратката характеристика на продукта.

За пълна информация: Търговско представителство EGIS Pharmaceuticals
гр. София 1113, ул. „Александър Жендов“ №6, ет. 6, тел.: 02/ 987 60 40, www.egis.bg

