

Yusuf S., Sleight P.,
Pogue J., et al.

*Effects of an angiotensin-
converting-enzyme inhibitor,
ramipril, on cardiovascular events
in high-risk patients.*

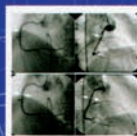
*The Heart Outcomes Prevention
Evaluation Study Investigators.
N Engl J Med 2000;342:145-153*

**Влияние применения ангиотензин-
превращающего фермента рамиприла
по сравнению с плацебо на частоту развития
осложнений сердечно-сосудистых
заболеваний у больных с высоким риском
их возникновения: результаты исследования
НОРЕ (Heart Outcomes Prevention Evaluation)**

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

1'2007

ЖУРНАЛ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ



THESE
of Clinic
nology
AJ-AM

Издательство Медиа Сфера

Влияние применения ангиотензинпревращающего фермента рамиприла по сравнению с плацебо на частоту развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных с высоким риском их возникновения: результаты исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)

Источник: Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145–153

Применение рамиприла по сравнению с плацебо у широкого круга больных с высоким риском осложнений сердечнососудистых заболеваний, у которых не было данных о наличии низкой фракции выброса левого желудочка или сердечной недостаточности, приводило к статистически значимому снижению риска развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда и инсульт.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ЛЖ — левый желудочек

РАС — ренин-ангиотензиновая система
СД — сахарный диабет
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФВ — фракция выброса
ФР — факторы риска

Предпосылки к проведению исследования

Хотя дислипидемия, сахарный диабет (СД), курение и артериальная гипертония (АГ) считаются основными факторами риска (ФР) развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), не только они определяют этот риск. Следовательно, целесообразно попытаться определить и другие ФР, воздействие на которые приведет к дальнейшему снижению смертности и частоты развития осложнений ССЗ. Результаты эпидемиологических и обсервационных исследований свидетельствуют о том, что активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играет важную роль в увеличении риска развития осложнений ССЗ [1]. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) уменьшает активацию РАС и может замедлить прогрессирование как сердечной недостаточности (СН), так и атеросклероза. Результаты мета-анализа 3 исследований [1–3], в целом включавших более 9000 больных с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), свидетельствовали о том, что прием ингибиторов АПФ приводит к снижению риска развития инфаркта миокарда (ИМ) на 23%. Причем не было установлено связи между ФВ ЛЖ, причиной заболевания сердца, сопутствующей терапией, наличием сахарного диабета (СД) и уровнем артериального давления (АД). Это свидетельствовало о том, что применение ингибиторов АПФ, возможно, позволяет предупреждать развитие ИМ у широкого круга больных, а не только при наличии низкой ФВ ЛЖ. Кроме того, использование ингибиторов АПФ может приводить к снижению риска развития инсульта за счет снижения АД, а также предупреждать разви-

тие осложнений СД [4]. Однако такая гипотеза нуждалась в подтверждении в ходе выполнения проспективного рандомизированного клинического испытания.

Цель исследования

Оценить эффективность применения ингибитора АПФ рамиприла и витамина Е по сравнению с соответствующим плацебо для снижения риска развития таких неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель, как смерть от осложнений ССЗ, ИМ или инсульт, а также риска развития каждого из этих исходов в отдельности. Кроме того, предполагалось оценить влияние терапии на общую смертность, потребность в выполнении реваскуляризации миокарда, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии или утяжеления СН, а также частоту развития осложнений СД, утяжеления стенокардии, СН и новых случаев СД.

Структура исследования

Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с использованием факторного протокола 2х2 для оценки эффективности рамиприла и витамина Е; предполагаемая средняя продолжительность наблюдения вначале составляла 3,5 года, а затем была увеличена до 5 лет.

Больные

В исследование был включен 9541 больной в возрасте 55 лет и старше при наличии в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, заболевания

периферических сосудов, а также СД в сочетании хотя бы еще с одним известным ФР развития осложнений ССЗ (АГ, повышение уровня общего холестерина в крови, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, курение или подтвержденная микроальбуминурия) [5]. Критерии исключения: СН, ФВ ЛЖ менее 40%, прием ингибитора АПФ или витамина Е, наличие не поддающейся лечению АГ, явной нефропатии, а также в случае перенесенного ИМ или инсульта в течение предшествующих 4 нед.

Вмешательство

После вводного периода, во время которого больные начинали принимать рамиприл по 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 7-10 дней, а затем соответствующее плацебо в течение 10-14 дней, больные были распределены в группы приема рамиприла по 10 мг 1 раз в сутки (4645 больных) или плацебо (4652 больных). Кроме того, 244 больных были распределены в группу приема низкой дозы рамиприла по 2,5 мг/сут.

В рамках данного исследования невозможно было оценить функцию ЛЖ у всех больных. Вместо этого эхокардиографическое исследование выполняли только в 3 центрах у 496 больных, включенных в специальную часть исследования, в которой оценивалась функция ЛЖ. При этом лишь в 2,6% случаев ФВ ЛЖ оказалась ниже 40%. Результаты анализа медицинской документации участников исследования свидетельствовали о том, что оценка функции ЛЖ проводилась у 5193 больных. Только у 421 (8,1%) больного была низкая ФВ ЛЖ, а в период до рандомизации ни в одном случае не отмечалось признаков СН. В последующем был выполнен отдельный анализ данных о 4772 больных с подтвержденной нормальной ФВ ЛЖ.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: комбинированный показатель частоты развития ИМ и инсульта, а также смертности от осложнений ССЗ. Кроме того, предполагалось выполнять отдельный анализ частоты развития каждого из неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель. Дополнительные показатели: общая смертность, частота выполнения реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или утяжеления СН, а также частота развития осложнений, связанных с СД (независимо от того, требовалась при этом госпитализация или нет). Кроме того, предполагалось учитывать частоту развития таких неблагоприятных клинических исходов, как утяжеление стенокардии, остановка кровообращения, СН (независимо от того, требовалась при этом госпитализация или нет), нестабильная стенокардия с изменениями на ЭКГ, а также СД.

Методы статистического анализа

Выживаемость оценивали с помощью кривых Каплана-Мейера, а сравнение выживаемости между группами выполняли с использованием лог-рангового критерия. Учитывая факторный протокол исследования, все виды анализа стратифицировали в зависимости от распределения больных в группу приема витамина Е или соответствующего плацебо. Анализ в подгруппах выполняли с помощью регрессионной модели Кокса с использованием тестов для взаимодействия. Такую модель применяли для оценки эффектов применяемой терапии с учетом стратификации в соответствии с распределением в группу приема витамина Е или плацебо.

Результаты

Исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. 22 марта 1999 г. члены комитета по наблюдению за результатами исследования рекомендовали прекратить его выполнение, учитывая данные о статистически значимом положительном эффекте применения рамиприла по сравнению с плацебо. В исследование были включены 2480 женщин (26% от общего числа больных); 5128 (54%) больных были в возрасте 65 лет и старше, у 8162 (86%) отмечались ССЗ, у 4355 (46%) — АГ, а у 3577 (37%) — СД.

В группе рамиприла частота применения исследуемого препарата или ингибитора АПФ, принимаемого без использования слепого метода, через 1, 2, 3, 4 года и в конце исследования достигала 87,4; 85,0; 82,2; 75,1 и 78,8% соотв. Доза рамиприла 10 мг/сут через 1, 2, 3, 4 года и в конце исследования применялась у 82,9; 74,6; 70,9; 62,4 и 65,0% больных соотв.

В группе плацебо ингибитор АПФ принимали через 1, 2, 3, 4 и 5 лет 3,4; 6,0; 8,1; 10,8 и 12,3% больных соотв. Наиболее частые причины прекращения приема исследуемого препарата представлены в табл. 2. В группе рамиприла и плацебо частота применения другого ингибитора АПФ (не рамиприла) по поводу СН достигала 5,4 и 7,2% соотв., а в связи с недостаточным снижением уровня АД — 4,8 и 6,4% соотв. Частота приема таких ингибиторов АПФ по поводу протеинурии составила 1,3% в каждой группе. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в группе рамиприла и плацебо принимали 1,6 и 1,8% больных соотв., однако показания к применению препаратов этого класса были такими же, как и к использованию ингибиторов АПФ.

При включении больных в исследование средний уровень АД в обеих группах достигал 139/79 мм рт.ст. Через 1 мес после начала приема исследуемых препаратов в группе рамиприла и плацебо средний уровень систолического АД был 133 и 137 мм рт.ст. соотв., а уровень диастолического — 76 и 78 мм рт.ст. соотв.; через 2 года уровень систолического АД достигал 135 и 138 мм рт.ст. соотв., а диастолического — 76 и 78 мм рт.ст. со-

отв.; в конце исследования уровень систолического АД составил 136 и 139 мм рт.ст. соотв., а диастолического – 76 и 77 мм рт.ст. соотв.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель (смерть от осложнений ССЗ, ИМ или инсульт) в группе рамиприла и плацебо развились у 651, или 14,0%, и у 826, или 17,8%, больных (ОР=0,78 при 95% ДИ от 0,70 до 0,86; $p<0,001$). Снижение основного показателя за счет применения рамиприла выявлялось как при анализе данных о больных, которые принимали витамин Е (неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, развивались при сочетанном приеме рамиприла и витамина Е у 338 больных, а при изолированном применении витамина Е – у 421 больного; ОР=0,79; $p=0,001$), так и больных, которые принимали плацебо к витамину Е (соответствующие неблагоприятные клинические исходы при приеме рамиприла в сочетании с плацебо к витамину Е и при использовании только плацебо к витамину Е развивались у 313 и 405 больных соотв.; ОР=0,76; $p<0,001$; $p=0,79$ для сравнения двух ОР).

Кроме того, применение рамиприла по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению риска развития каждого из неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель. В группе рамиприла и плацебо умерли 282 и 377 больных соотв. (ОР=0,74 при 95% ДИ от 0,64 до 0,87; $p<0,001$); ИМ развивался у 459 и 570 больных соотв. (ОР=0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,90; $p<0,001$); инсульт – у 156 и 226 больных соотв. (ОР=0,68 при 95% ДИ от 0,75 до 0,95; $p=0,005$).

В группе рамиприла по сравнению с группой плацебо отмечалось снижение риска выполнения реваскуляризации миокарда (такое вмешательство было выполнено у 742 и 852 больных соотв.; ОР=0,85; $p=0,002$), а также выявлялась тенденция к снижению частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН (141 и 160 госпитализаций соотв.; ОР=0,88; $p=0,25$). В то же время применение рамиприла по сравнению с плацебо не влияло на риск госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Кроме того, в группе приема рамиприла по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимо меньшее число больных, у которых развивалась остановка кровообращения (у 37 и 59 больных соотв.; ОР=0,62; $p=0,02$); усиливалась тяжесть стенокардии (у 1107 и 1220 больных соотв.; ОР=0,89; $p=0,004$), развивалась СН (у 417 и 535 больных; $p=0,77$; $p<0,001$), был впервые диагностирован СД (у 102 и 155 больных; ОР=0,66;

$p<0,001$) или выявлены его осложнения (у 299 и 354 больных; ОР=0,84; $p=0,03$).

ля за счет применения рамиприла по сравнению с плацебо отмечалось в разных заранее определенных подгруппах больных: при наличии СД и в его отсутствие, у женщин и мужчин, при наличии признаков ССЗ и в их отсутствие; в возрастных группах моложе 65 лет и 65 лет и старше; при наличии АГ в момент включения в исследование и в ее отсутствие, а также при наличии микроальбуминурии и в ее отсутствие. Кроме того, отчетливые положительные эффекты применения рамиприла по сравнению с плацебо отмечались как при наличии ИБС в момент включения, так и в ее отсутствие; при наличии в анамнезе ИМ и в отсутствие указаний на перенесенный ИМ, а также у больных с ФВ ЛЖ 40% или более (в последнем случае неблагоприятные клинические исходы при приеме рамиприла и плацебо развивались у 332, или 14%, и 451, или 19,%, больных; ОР=0,73 при 95% ДИ от 0,63 до 0,84; $p<0,001$). Положительные эффекты приема рамиприла по сравнению с плацебо отмечались независимо от применения в момент рандомизации сопутствующей терапии аспирином или другими антиагрегантами, β -блокаторами, гипотензивными препаратами или антигипертензивными средствами.

При анализе риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, в зависимости от времени, прошедшего после рандомизации, были получены следующие результаты: отчетливая тенденция к снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, за счет применения рамиприла по сравнению с плацебо отмечалась через 1 год после рандомизации (такие исходы развивались у 169 и 198 больных соотв.; ОР=0,85 при 95% ДИ от 0,70 до 1,05), а через 2 года после рандомизации такие исходы развивались у 326 и 398 больных соотв., при этом различия между группами по основному показателю становились статистически значимыми (ОР=0,82 при 95% ДИ от 0,70 до 0,94). Результаты анализа, который включал только данные о больных, которые были живы в конце предшествующего года, ОР развития исходов, включенных в основной показатель, в течение 2, 3 и 4 лет составил 0,78; 0,73 и 0,74 соотв.

Вывод

Применение рамиприла по сравнению с плацебо у широкого круга больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, у которых не было данных о наличии низкой ФВ ЛЖ или СН, приводило к статистически значимому снижению риска развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений ССЗ, ИМ и инсульт.

Результаты анализа в подгруппах

Снижение основного комбинированного показате-

Комментарий

Результаты исследования HOPE свидетельствуют о

том, что применение ингибитора АПФ рамиприла по сравнению с плацебо эффективно для профилактики тяжелых осложнений ССЗ у широкого круга больных с высоким риском развития таких осложнений в отсутствие надежных данных о нарушении систолической функции ЛЖ или СН. Прием рамиприла по сравнению с плацебо приводил к снижению общей смертности, а также частоты развития ИМ, инсульта и частоты выполнения реваскуляризации миокарда, остановки кровообращения и СН. Кроме того, прием рамиприла по сравнению с плацебо приводил как к снижению частоты развития новых случаев СД, так и риска развития его осложнений.

Данные, полученные в ходе выполнения исследования НОРЕ, впервые свидетельствовали о том, что применение ингибиторов АПФ эффективно у гораздо более широкого круга больных, чем считали ранее, основываясь на результатах испытания ингибиторов АПФ у больных с низкой ФВ ЛЖ [3] или больных с СН и острым ИМ [6]. Основной предпосылкой для выполнения исследования НОРЕ было предположение о том, что подавление активности АПФ позволит предотвратить риск развития неблагоприятных клинических исходов, обусловленных ишемией и атеросклерозом, в дополнение к тем эффектам, которые связаны с влиянием на течение СН и дисфункции ЛЖ (хотя больных с двумя последними осложнениями не предполагалось включать в исследование). Таким образом, в исследование были включены больные практически с любыми проявлениями ИБС (т.е. перенесшие ИМ, а также те, кому выполнялась реваскуляризация миокарда, и больные с нестабильной или стабильной стенокардией), с сосудисто-мозговым заболеванием и заболеванием периферических сосудов в анамнезе, а также больные СД с дополнительным фактором риска развития осложнений ССЗ. Результаты анализа данных о больных, включенных в эти подгруппы, во всех случаях свидетельствовали об эффективности приема рамиприла по сравнению с плацебо.

В целом СД отмечался у 3577, или 37%, больных, из которых у 1135 не было клинических проявлений ССЗ. Хотя в целом в исследовании НОРЕ в группе плацебо частота развития неблагоприятных клинических исходов у больных без ССЗ была почти в 2 раза ниже, чем у больных с ССЗ (10,2 и 18,7% соотв.), а применение рамиприла по сравнению с плацебо у больных без ССЗ не приводило к статистически значимому снижению основного показателя, прием рамиприла по сравнению с плацебо в подгруппе больных СД сопровождался статистически значимым снижением такого показателя. Вероятно, это связано с тем, что разница в частоте развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель у больных с СД в меньшей степени различалась при наличии ССЗ или в их отсутствие (19,8 и 16,5% соотв.).

Выраженность снижения основного комбинированного показателя частоты развития неблагоприятных клинических исходов при использовании рамиприла по сравнению с плацебо в исследовании НОРЕ оказалась не меньшей, чем в других клинических исследованиях по оценке эффективности применения б-блокаторов [7], аспирина [8] и гиполипидемических средств [9] для вторичной профилактики ССЗ, которые продолжались в течение 4 лет. Кроме того, отмечалось снижение и таких показателей, как частота выполнения реваскуляризации миокарда; частота развития СН; осложнений, связанных с СД, а также новых случаев СД. Быстрая и стойкая ответная реакция на применение рамиприла, а также продолжающееся в ходе выполнения исследования увеличение выраженности различий в эффективности применения рамиприла и плацебо позволяют предполагать, что при длительном применении рамиприла можно достичь еще более выраженного положительного эффекта. В целом отмечалась хорошая переносимость рамиприла (см. табл. 2).

Следует также отметить, что положительное действие рамиприла по сравнению с плацебо отмечалось и у больных, которые уже принимали несколько эффективных средств, включая аспирин, б-блокаторы и гиполипидемические средства. Это свидетельствовало о том, что подавление активности РАС может быть одним из дополнительных подходов к профилактике осложнений ССЗ, связанных с тромбозом сосудов, пораженных атеросклерозом. По мнению авторов исследования, лишь небольшую часть положительных эффектов рамиприла можно было объяснить снижением уровня АД, поскольку при включении у большинства больных не было АГ (по крайней мере, в соответствии с принятыми критериями), а среднее снижение уровня АД было небольшим (снижение уровня систолического и диастолического АД на 3 и 2 мм рт.ст. соотв). Предположительно снижением уровня диастолического АД на 2 мм рт.ст. можно объяснить около 40% снижения частоты развития инсульта и только около 25% снижения риска частоты развития ИМ [10]. Однако следует отметить, что результаты нескольких исследований, в частности исследования НОТ (Hypertension Optimal Treatment) [11], свидетельствуют о том, что у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ (например, при СД) положительный эффект снижения уровня АД может отмечаться даже в тех случаях, когда снижение АД происходит в диапазоне уровня, считающегося «нормальным». Более того, данные, полученные в ходе выполнения повторного анализа результатов оценки уровня АД у участников Фремингемского исследования [12], свидетельствуют о том, что степень положительного эффекта, достигнутого за счет снижения уровня АД, могла недооцениваться. Тем не менее, несмотря на эти данные, авторы считали, что эффективность применения ингиби-

торов АПФ обусловлена и дополнительными прямыми механизмами, которые связаны с действием на сердце или сосуды. Такое действие может заключаться в ослаблении прямого сосудосуживающего эффекта ангиотензина II [1], а также в уменьшении его влияния на пролиферацию гладких мышечных клеток сосудов [1] и разрыв атеросклеротических бляшек [13]. Кроме того, применение ингибиторов АПФ может приводить к улучшению функции эндотелия [1], уменьшению гипертрофии ЛЖ и усилению фибринолиза [1].

В ходе выполнения исследования HOPE отмечалось также снижение частоты развития СН даже в тех случаях, когда при включении в исследование у больных не было признаков нарушения систолической функции ЛЖ. Эти данные свидетельствовали об эффективности применения ингибиторов АПФ для профилактики СН, а также результатов исследований, включавших больных с подтвержденной низкой ФВ ЛЖ и СН, в ходе выполнения которых отмечалось снижение частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН. Поэтому ука-

Таблица 1. Исходные характеристики больных

Характеристика	Группа рамиприла (n=4645)	Группа плацебо (n=4652)
Возраст, годы	66±7	66±7
Уровень АД, мм рт.ст.:		
систолического	139±20	139±20
диастолического	79±11	79±11
ЧСС, уд/мин	69±11	69±11
Индекс массы тела, кг/м ²	28±4	28±4
Женский пол, число больных (в %)	27,5	25,8
Наличие определенных заболеваний и факторов риска или указаний на перенесенные вмешательства, число больных (в %):		
ИБС	79,5	81,4
инфаркт миокарда	51,9	53,4
инфаркт миокарда, перенесенный в течение 1 года	9,7	9,6
инфаркт миокарда, перенесенный ранее 1 года	42,2	43,8
стабильная стенокардия	54,8	56,3
нестабильная стенокардия	25,4	25,5
коронарное шунтирование	25,7	25,9
ЧВКА	18,4	17,3
инсульт или ПНМК	10,8	11,0
заболевания периферических сосудов*	42,3	44,8
артериальная гипертония	47,6	46,1
сахарный диабет	38,9	38,0
подтвержденное повышение уровня общего ХС	65,4	66,4
подтвержденное снижение уровня ХС ЛПВП	18,1	18,9
курение	13,9	14,5
признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ	8,2	8,7
микроальбуминурия	20,5	21,6
Применение определенных лекарственных средств, число участников (в %):		
β-блокаторов	39,2	39,8
аспирина или других антиагрегантов	75,3	76,9
гиполипидемических средств	28,4	28,8
диуретиков	15,3	15,2
антагонистов кальция	46,3	47,9

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано по-другому.

АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела;

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧВКА – чрескожные вмешательства на коронарных артериях;

ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения; ХС – холестерин;

ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЭКГ – электрокардиограмма; ЛЖ – левый желудочек.

* – заболевание периферических сосудов включало перемежающуюся хромоту, наличие в анамнезе заболевания периферических артерий или лодыжечно-плечевой индекс ниже 0,90.

занные данные можно считать важным дополнением к результатам клинических испытаний ингибиторов АПФ у больных с низкой ФВ ЛЖ [14] и у больных, перенесших ИМ [1-3, 6, 15, 16]. В целом результаты этих исследований и данные, полученные в ходе выполнения исследования HOPE, свидетельствуют об эффективности приема ингибиторов АПФ у больных с высоким риском развития СН независимо от выраженности систолической дисфункции ЛЖ.

Авторы считали, что включение в исследование некоторого числа больных с недиагностированной низкой ФВ ЛЖ лишь в незначительной степени могло повлиять на результаты исследования, поскольку данные, полученные в ходе выполнения той его части, в которую в 3 центрах были включены 496 больных, свидетельствовали о том, что только у 2,6% больных ФВ ЛЖ была ниже 40%, а тщательный анализ медицинской документации позволил установить, что низкая ФВ ЛЖ до включения в исследование была у 8,1% больных. Кроме того, применение рамиприла по сравнению с плацебо оказалось эффективным в подгруппе, включавшей 4772 больных с подтвержденной сохраненной функцией ЛЖ (ОР=0,73 при 95% ДИ от 0,63 до 0,84; $p < 0,001$), а также в подгруппе больных, у которых в анамнезе не было указаний на перенесенный ИМ (ОР=0,77 при 95% ДИ от 0,65 до 0,91; $p = 0,002$).

В исследовании HOPE отмечалось выраженное снижение как частоты развития осложнений, связанных с СД, так и частоты развития новых случаев СД. Такой эф-

фект может быть обусловлен улучшением чувствительности к инсулину, снижением печеночного клиренса инсулина, противовоспалительным действием, улучшением кровотока в поджелудочной железе [17] или влиянием на абдоминальную жировую ткань [18]. Полученные в ходе выполнения исследования HOPE данные не противоречат и результатам исследования CAPP (Captopril Prevention Project) [19], которые свидетельствовали о менее высокой частоте развития новых случаев СД в группе применения каптоприла по сравнению с группой сочетанного приема диуретика и β -блокатора, а также с результатами других исследований, которые указывали на замедление прогрессирования нефропатии как у больных СД 2-го типа [20], так и в отсутствие СД [21].

Таким образом, полученные в ходе выполнения исследования HOPE данные убедительно свидетельствовали о том, что применение рамиприла, ингибитора АПФ, имеющего достаточно длительный период действия, по сравнению с плацебо у широкого круга больных с высоким риском развития осложнений ССЗ приводит к снижению общей смертности, а также частоты развития ИМ; инсульта; выполнения реваскуляризации миокарда; остановки кровообращения; СН; осложнений, связанных с СД, и частоты развития новых случаев СД. Использование рамиприла у 1000 больных в течение 4 лет позволит предотвратить около 150 неблагоприятных клинических исходов примерно у 70 больных.

Таблица 2. Причины прекращения приема исследуемых препаратов

Характеристика	Группа рамиприла (n=4645)	Группа плацебо (n=4652)
Прекращение в любое время	32,5	30,7
Стойкое прекращение	28,9	27,3
Причины прекращения приема препарата:*		
кашель	7,3	1,8
артериальная гипотония	1,9	1,5
ангионевротический отек	0,4	0,2
недостаточно леченная артериальная гипертензия	2,3	3,9
развитие неблагоприятных клинических исходов	6,7	9,0
другие	23,7	23,1
Использование ингибиторов АПФ, эффективность применения которых не изучалась в исследовании в какой-либо период выполнения исследования**		
	14,0	18,0
Показания к применению не исследуемых ингибиторов АПФ:		
сердечная недостаточность	5,4	7,2
протеинурия	1,3	1,3
артериальная гипертензия	4,8	6,4
другие	6,3	7,2

Примечание. Данные представлены как число больных (в %).

* – у одного больного могло быть несколько показаний к прекращению приема препарата;

** – при усугублении клинических признаков заболевания могло потребоваться применение ингибиторов АПФ без использования слепого метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P., et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-2069.
2. Yusuf S., Pepine C.J., Garces C., et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173-1178.
3. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moy L.A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
4. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462. [Erratum, *N Engl J Med* 1993;330:152.]
5. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996;12:127-137.
6. 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* 1993;342:821-828.
7. Yusuf S., Peto R., Lewis J., et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-371.
8. Anti platelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of anti platelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti platelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106. [Erratum, *BMJ* 1994;308:1540.]
9. Law M. Lipids and cardiovascular disease. In: Yusuf S., Cairns J.A., Camm A.J., Fallen E.L., Gersh B.J., eds. *Evidence based cardiology*. London: BMJ Books, 1998:191-205.
10. Collins R., Peto R., MacMahon S., et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
11. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
12. Clarke R., Shipley M., Lewington S., et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999;150:341-353.
13. Schieffer B., Schieffer E., Hilfiker-Kleiner D., et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000;101:1372-1378.
14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691. [Erratum, *N Engl J Med* 1992;327:1768.]
15. Kber L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E., et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
16. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-1456. [Erratum, *JAMA* 1995;274:462.]
17. Carlsson P.O., Berne C., Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1998;41:127-133.
18. Engeli S., Gorzelniak K., Kreutz R., et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999;17:555-560.
19. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-616.
20. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G., et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998;352:1252-1256.
21. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G., et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-364.

Защищая сосуды, проплеваает жизнь



ХАРТИЛ (рамиприл). **Форма выпуска.** Таблетки с насечкой по 2,5, 5 и 10 мг по 14 или 28 таблеток в упаковке. **Показания и применение.** **Артериальная гипертензия:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Поддерживающая доза - 2,5-5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза - 1,25 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Состояние после острого инфаркта миокарда (через 3-10 дней):** Начальная доза - 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза - 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Недиабетическая или диабетическая нефропатия:** начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза - 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг. **Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений:** Начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости, через 1 неделю дозу следует повысить вдвое. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг один раз в день. **Противопоказания.** Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и лактация. Первичный гиперальдостеронизм. Клиренс креатинина менее 20 мл/мин.

Регистрационный номер: ЛС-000346 от 03.06.2005.

ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14,28



05 XPT 108

Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва
123242 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66 Факс: (495) 956-22-29
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства:
Санкт-Петербург: (812) 444-13-91, Ростов-на-Дону: (8632) 63-86-67

