

Postaw na skutecznego gracza: 9 powodów, dla których warto stosować ramipryl

Bet on an effective player: 9 reasons why you should use ramipril

lek. Michał Grabysa¹, dr hab. n. med. Radosław Grabysa^{1,2}

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie
Ordynator Oddziału: dr hab. n. med. Radosław Grabysa

² Katedra Pulmonologii, Collegium Medicum, Szkoła Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Anna Doboszyńska, prof. UWM

WSTĘP

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), których przedstawicielem jest będący bohaterem niniejszego artykułu ramipryl, ciągle stanowią jeden z podstawowych filarów współczesnego armamentarium farmakologicznego stosowanego w terapii całego spektrum chorób układu sercowo-naczyniowego. ACE-I hamują bowiem nadmierną aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) leżącą u podstaw wielu z nich. Według Eugene’a Braunwalda, powszechnie uważanego za jednego z twórców nowoczesnej kardiologii, ACE-I są obok leków β -adrenolitycznych (LBA) i statyn jednym z triumfalnych osiągnięć współczesnej medycyny, które przełożyło się na wybitną poprawę rokowania oraz komfortu życia milionów ludzi na całym świecie [1]. Na tle całej licznej grupy ACE-I szczególnie wyróżnia się ramipryl. Jego wyjątkowa pozycja wynika przede wszystkim z najszerszego ze wszystkich stosowanych współcześnie ACE-I zakresu wskazań, które obok nadciśnienia tętniczego (NT) obejmują: niewydolność serca, chorobę wieńcową, ostry zawał serca (wraz z pozawałową dysfunkcją lewej komory), nefropatie o różnej etiologii oraz profilaktykę chorób układu krążenia, szczególnie u chorych wysokiego ryzyka sercowo-

-naczyniowego. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, w dalszej części pracy przedstawiono najbardziej istotne powody, dla których ramipryl wciąż pozostaje oczywistym wyborem w codziennej praktyce klinicznej.

Powód 1.

NIEZMIENNIE BARDZO MOCNA POZYCJA W AKTUALNYCH ZALECENIACH DOTYCZĄCYCH NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Według opublikowanych wytycznych European Society of Cardiology i European Society of Hypertension (ESC/ESH) oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) dotyczących postępowania w NT do podstawowych pięciu klas leków, stanowiących podstawę terapii przeciwnadciśnieniowej, wciąż zaliczane są ACE-I, których wyjątkowo szeroko przebadanym przedstawicielem jest ramipryl [2, 3]. W powyższych dokumentach podkreślono jednocześnie bardzo ważną rolę leczenia skojarzonego z wykorzystaniem preparatów złożonych, od których należy rozpocząć leczenie przeciwnadciśnieniowe. Taka strategia daje szansę na poprawę *compliance* i ostatecznie wiąże się ze zmniejszeniem

ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, że proponowany przez wytyczne podstawowy algorytm leczenia NT opiera się zawsze na leku hamującym układ RAA (np. inhibitorze konwertazy angiotensyny – ramiprylu) kojarzonym z dihydropirydynowym antagonistą wapnia (np. amlodypiną) i/lub diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym.

Jednocześnie wytyczne PTNT u chorych z NT i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań sercowych, wyraźnie preferują stosowanie w tej grupie ACE-I (np. ramiprylu), które powinny być preferowane względem sartanów. Nie bez znaczenia dla wyboru optymalnej terapii hipotensyjnej pozostają również takie czynniki, jak: udowodniony według zasad *evidence-based medicine* (EBM) korzystny wpływ leku na poprawę rokowania, możliwość jego stosowania raz na dobę, dobra tolerancja oraz powszechna dostępność (przede wszystkim w formach preparatów złożonych – dwu- i trójlekowych). Wszystkie te warunki spełnia ramipryl, który może się stać w tej sytuacji podstawą optymalnego, nowoczesnego leczenia hipotensyjnego.

Powód 2. RAMIPRYL TO JEDEN Z NAJLEPIEJ PRZEBADANYCH W KARDIOLOGII LEKÓW

Korzystne działanie ramiprylu w zakresie redukcji występowania takich twardych punktów końcowych, jak: zawał serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgon w populacji chorych z NT, obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym czy po zawale serca, potwierdzono w dużych badaniach klinicznych z kręgu EBM, jak *Heart Outcomes The Prevention Evaluation* (HOPE, HOPE-TOO, MICRO-HOPE) i *Acute Infarction Efficacy Ramipril* (AIRE) [4–7]. W jednym z badań klinicznych będących rozwinięciem zasadniczego badania HOPE wykazano natomiast, że ramipryl zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz poprawia rokowanie chorych w zakresie funkcji poznawczych [8].

Powód 3. RAMIPRYL JEST WYSOCE SKUTECZNYM LEKIEM HIPOTENSYJNYM HAMUJĄCYM SUBKLINICZNE POWIKŁANIA NARZĄDOWE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

O wysokiej skuteczności hipotensyjnej i korzystnym wpływie na hamowanie subklinicznych powikłań narządowych świadczą wyniki takich badań klinicznych, jak: *Clinical Altace Real-World Efficacy* (CARE), *Ramipril Cardioprotective Evaluation Study* (RACE) czy *The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E* (SECURE) [9–11]. W badaniu CARE oceniono 11 tys. chorych z NT leczonych ramiprylem. Badacze stwierdzili, że w warunkach typowej ambulatoryjnej praktyki lekarskiej lek wykazywał wysoką skuteczność hipotensyjną i, co ważne, był bardzo dobrze tolerowany. W badaniu RACE udowodniono, że terapia ramiprylem wiąże się ze znamienne statystycznie istotną redukcją masy lewej komory serca (w porównaniu z LBA). Regresję zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych u chorych leczonych ramiprylem zaobserwowano w badaniu SECURE.

Powód 4. WEDŁUG OPINII EKSPERTÓW RAMIPRYL JEST LEKIEM Z WYBORU U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I WYSOKIM RYZYSKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTNT ramipryl jest preferowanym lekiem w przypadku współwystępowania z NT choroby niedokrwiennej serca (po badaniu HOPE), niewydolności serca (po badaniu AIRE) oraz u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (z licznymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi; po badaniu HOPE) [3].

Powód 5.

RAMIPRYL JEST TKANKOWYM INHIBITOREM KONWERTAZY ANGIOTENSYNY O DZIAŁANIU PLEJOTROPOWYM ZAPEWNIĄCYM WYSOKI POZIOM COMPLIANCE W TRAKCIE TERAPII

Ramipryl oraz jego aktywna postać – ramiprylat – są wysoce lipofilne i dlatego dobrze penetrują do tkanek, przede wszystkim do śródbłonna ściany tętnic, gdzie lokalizuje się miejscowy układ RAA. Hamowanie naczyniowego układu RAA oraz potencjalizacja działania bradykininy przez ACE-I odpowiadają za tzw. działanie plejotropowe, którego efektem jest redukcja uszkodzeń narządowych poprzez działanie antyagregacyjne, przeciwzakrzepowe, hamowanie stanu zapalnego (wzrost stężenia prostacykliny) i apoptozy, oraz poprawę czynności śródbłonna naczyniowego i redukcję stresu oksydacyjnego [12]. Za przykład skutecznego tkankowego, naczyniowego działania ACE-I może posłużyć część wyników próby klinicznej SECURE, w której udowodniono, że terapia ramiprylem hamuje progresję zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych [11]. Natomiast w badaniu Pilote i wsp. [13], do którego włączono ponad 7 tys. chorych po przebytym zawale mięśnia sercowego, stwierdzono mniejszą roczną umieralność wśród pacjentów leczonych ramiprylem w porównaniu z chorymi leczonymi enalaprylem i kaptoprylem, które uważane są za osoczowe ACE-I. Wysokie powinowactwo ramiprylu oraz jego aktywnej postaci – ramiprylatu do tkankowego, a przede wszystkim naczyniowego układu RAA sprawiają, że wskaźnik T/P (*trough/peak*) dla leku przekracza 50%, co w konsekwencji zapewnia jego 24-godzinne działanie i umożliwia stosowanie go w jednej dawce dobowej, jak również poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń lekarskich (*compliance*) [14].

Powód 6.

RAMIPRYL TO JEDEN Z PODSTAWOWYCH LEKÓW W KARDIOLOGII PREWENCYJNEJ

Jednym z największych i najważniejszych badań dotyczących tzw. kardiologii prewencyjnej przeprowadzonym według zasad EBM było wspomniane już wcześniej badanie HOPE, do którego włączono ponad 9 tys.

osób po 55. r.ż. z rozpoznaną chorobą naczyniową (choroba wieńcowa, udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych) lub cukrzycą oraz przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze występowało u 46% pacjentów). Badanych przydzielono do grupy otrzymującej 10 mg ramiprylu lub placebo. Po 5-letnim okresie obserwacji badanie przerwano ze względów etycznych, ponieważ w grupie leczonej ramiprylem stwierdzono istotną statystycznie redukcję zgonów sercowych (o 25% względem placebo), zawałów serca (o ok. 20%), udarów mózgu, konieczności rewaskularyzacji, a także nowych przypadków cukrzycy [4]. Kryteria włączenia do badania HOPE i rozpoczęcia leczenia ramiprylem spełnia więc olbrzymia populacja chorych przyjmowanych każdego dnia w gabinetach lekarzy rodzinnych.

Powód 7.

RAMIPRYL JEST SKUTECZNYM LEKIEM NEFROPROTEKCYJNYM

Ramipryl jest uniwersalnym lekiem nefroprotektynym, ponieważ jego skuteczność udowodniono w badaniach klinicznych dotyczących zarówno nefropatii cukrzycowej, jak i niecukrzycowej choroby nerek. I tak – w badaniu *Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes – Heart Outcomes Prevention Evaluation substudy* (MICRO-HOPE), w którym z pierwotnej populacji badania HOPE wyodrębniono chorych z cukrzycą typu 2, leczenie ramiprylem zredukowało ryzyko wystąpienia jawnej klinicznie nefropatii o 24% [5]. Natomiast w badaniu *Ramipril Efficacy in Nephropathy* (REIN), do którego włączono 352 pacjentów z niecukrzycową chorobą nerek i dobowym białkomoczem ≥ 3 g, ramipryl niezależnie od efektu hipotensyjnego redukował białkomocz i hamował spadek filtracji kłębuszkowej [15].

Powód 8.

DZIĘKI NAJSZERSZEMU ZAKRESOWI ZAREJESTROWANYCH WSKAZAŃ ZE WSZYSTKICH ACE-I RAMIPRYL JEST „NAJBARDZIEJ UNIWERSALNYM ACE-I”

Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) ramipryl jest wskazany w:

- leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego (monoterapia i leczenie skojarzone)
- leczeniu objawowej niewydolności serca
- profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej lub z cukrzycą i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka ze strony układu krążenia
- leczeniu chorób nerek (początkowe stadium nefropatii cukrzycowej, jawną nefropatią cukrzycową, jawną nefropatią kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa)
- prewencji wtórnej po zawale serca – zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału z objawami klinicznymi niewydolności serca (leczenie ramiprylem należy rozpocząć od 3. doby po zawale) [12].

Powód 9.

W DOBIE PANDEMII COVID-19 RAMIPRYL JEST LEKIEM BEZPIECZNYM

Wirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), odpowiedzialny za epidemię choroby zakaźnej o nazwie COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), wnika do komórek nabłonkowych pęcherzyków płucnych dzięki receptorowi, którym jest enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2). W cytoplazmie pneumocytów dochodzi następnie do uwolnienia genomu RNA wirusa i jego replikacji [16]. Białko ACE2 to część układu RAA, a jego podstawowym substratem jest angiotensyna II, z której pod jego wpływem powstaje angiotensyna 1-7 powodująca rozszerzenie naczyń, natriurezę, obniżenie ciśnienia tętniczego oraz hamowanie procesów włóknienia w tkankach. Działanie ACE2 wywiera zatem efekt odwrotny względem enzymu konwertującego typu 1 (ACE-I), który jest

celem działania ACE-I [17]. W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibitory układu RAA (ACE-I/sartany) powodują kompensacyjny wzrost tkankowego poziomu ACE2, co teoretycznie mogłoby ułatwiać wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do komórek gospodarza [18].

Opublikowane ostatnio wyniki badań dotyczących przebiegu klinicznego COVID-19 u pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego nie potwierdziły jednak gorszego rokowania w przypadku terapii lekami hamującymi układ RAA. Mehra i wsp. [19] w badaniu, do którego włączono prawie 9 tys. chorych na COVID-19 ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, ustalili, że niezależnymi czynnikiem ryzyka zgonu w tej populacji były przede wszystkim wiek ≥ 65 lat oraz właśnie schorzenia układu krążenia. Badacze potwierdzili, że terapia lekami hamującymi układ RAA (ACE-I i sartany) nie wpływa na zwiększone ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego w tej populacji chorych. Z kolei Amat-Santos i wsp. [20] w trakcie realizacji programu oceniającego skuteczność leczenia ramiprylem w populacji chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej) nie stwierdzili, aby takie leczenie wpływało na częstość występowania lub przebieg kliniczny COVID-19. Autorzy we wnioskach stwierdzają, że uzyskane przez nich wyniki przemawiają za kontynuacją terapii z wykorzystaniem inhibitorów układu RAA w trakcie infekcji COVID-19.

PODSUMOWANIE

Ramipryl to doskonale przebadany w zakresie medycyny EBM, bardzo szeroko stosowany tkankowy inhibitor konwertazy angiotensyny, który ciągle stanowi jeden z podstawowych leków w terapii całego spektrum schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Jego wybór jako leku pierwszego rzutu w wielu codziennych sytuacjach klinicznych dodatkowo ułatwiają: szerokie wskazania rejestracyjne, dobra tolerancja leczenia oraz dostępność wielu form farmaceutycznych (również w postaci leków złożonych).

Wkład autorów/Authors' contributions:

Grabysa M.: 50%; Grabysa R.: 50%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Radosław Grabysa

Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii,
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA
z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie
10-228 Olsztyn, al. Wojska Polskiego 37
e-mail: rgrab@wp.pl

STRESZCZENIE

Inhibitory konwertazy angiotensyny wciąż są podstawą nowoczesnej farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego. W pracy przedstawiono szczególne miejsce, które w tej grupie leków zajmuje ramipryl, oraz podano główne powody, dla których bardzo często stanowi on naturalny wybór w populacji pacjentów z wieloma schorzeniami układu krążenia.

Słowa kluczowe: inhibitory konwertazy angiotensyny, ramipryl, nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors still form the basis of modern cardiovascular pharmacotherapy. Ramipril has a special place in this important drug class. This paper lists the main reasons why ramipril is often the natural choice in the population of patients with multiple cardiovascular diseases.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ramipril, arterial hypertension, cardiovascular risk

Piśmiennictwo

1. Braunwald E. Cardiovascular pharmacology: a look back and a glimpse into the future. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015; 1: 7-9.
2. Williams B, Mancia G, Desormais I et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36: 1953-2041.
3. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019, 5: 1-86.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342(3): 145-53.
5. 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; 355(9200): 253-9.
6. Bosch J, Lonn E, Pogue J et al. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation.* 2005; 112(9): 1339-46.
7. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993; 342(8875): 821-8.
8. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ.* 2002; 324(7339): 699-702.
9. Kaplan NM. on Behalf of the Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. The CARE Study: A Postmarketing Evaluation of Ramipril in 11,100 Patients. *Clin Ther.* 1996; 18: 658-70.
10. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palu C et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE study on the behalf of the RACE study group. *J Hypertens.* 1995; 13(11): 1325-34.
11. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V et al. Effect of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation.* 2001; 103: 919-25.

M. Grabysa, R. Grabysa

Postaw na skutecznego gracza: 9 powodów, dla których warto stosować ramipryl

12. Szczepaniak-Chicheł L. Inhibitor konwertazy angiotensyny. In: Grodzicki T, Narkiewicz K, Czarnecka D et al. *Hipertensjologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Vol 1. Via Medica, Gdańsk 2016.*
13. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med.* 2004; 141: 102-12.
14. Wełnicki A. 10 powodów, dla których warto stosować ramipril. *Medycyna Faktów* 2017; 3(36): 276-80.
15. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 1997; 349: 1857-63.
16. Zou X, Chen K, Zou J et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020.
17. Kłocek M, Jankowski P, Czarnecka D. Układ renina-angiotensyna-aldosteron. In: Grodzicki T, Narkiewicz K, Czarnecka D et al. *Hipertensjologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Vol 1. Via Medica, Gdańsk 2016.*
18. Soler MJ, Barrios C, Oliva R et al. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. *Curr Hypertens Rep.* 2008; 10: 410-14.
19. Mehra MR, Desai SS, Kuy S et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e102. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
20. Amat-Santos IJ, Santos-Martinez S, Lopez-Otero D et al. Ramipril in High-Risk Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(3): 268-76.