

Ю.М. Сіренко

Сіренко Юрій Миколайович — доктор медичних наук, професор, завідувач відділу артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

Лікування пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

Серцево-судинний континуум

Концепцію серцево-судинного континууму сформулювали у 1991 р. американські патофізіолог V. Dzau та клініцист E. Braunwald. Вони висловили гіпотезу, що розвиток атеросклерозу починається з моменту народження і продовжується до кінця життя людини, й у центрі патогенезу цього процесу — зміни у структурі судинної стінки. Слово «континуум» походить з математики і означає безперервність існування функції в будь-який період. Вплив певних факторів ризику, генетичних і поведінкових чинників з часом реалізується у вигляді структурних змін, накопичення у стінці судин, перш за все — артеріол, продуктів окиснення холестерину ліпопротеїдів низької щільності, яке потім переходить у ліпідні смужки, атеросклеротичні бляшки, після чого розвиваються власне клінічні прояви атеросклерозу.

Найчастіший прояв атеросклерозу — ішемічна хвороба серця (ІХС). Внаслідок атеротромботичних ускладнень, коронарного тромбозу виникає гостра ішемія міокарда, гострий коронарний синдром, який може призвести до розвитку інфаркту міокарда (ІМ) або закінчитися в момент виникнення ішемії раптовою аритмією, що трактуватиметься як раптова коронарна смерть. Після розвитку ІМ втрачається певна кількість скорочувального м'яза серця, він заміщується рубцем, інша його частина бере на себе функцію скоротливості. Змінюється структура і геометрія лівого шлуночка (ЛШ), його скорочення: виникає ремоделювання. Це призводить до дилатації порожнини серця, що, у свою чергу, викликає розвиток дисфункції ЛШ, серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду ЛШ, після чого розвивається термінальна стадія серцево-судинного захворювання (рис. 1).

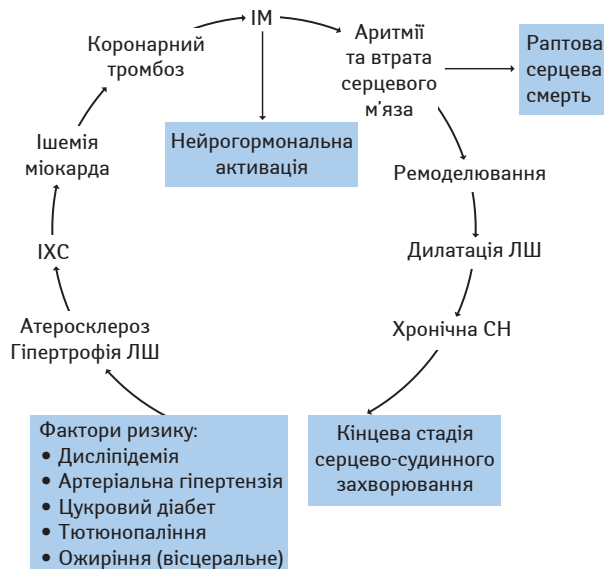


Рис. 1. Кардіоваскулярний континуум

Висхідна частина (див. рис. 1) відображає період прогресування захворювання, досить тривалий — десятки років. На цьому етапі можна втручатися і запобігти прогресуванню розвитку захворювання. Горизонтальна частина — період, який може тривати декілька років або декілька місяців, а якщо настає раптова смерть — декілька днів. Своєчасне втручання на цьому етапі може

викликати певний регрес процесів, які вже існували у пацієнта, і таким чином уповільнити прогресування захворювання. Низхідна частина, при якій перебіг захворювання значно прискорюється, може тривати декілька місяців. Ресурс життя пацієнтів після виникнення хронічної СН невеликий і становить приблизно 5 років. Протягом цього періоду можна уповільнити патологічний процес, але слід розуміти, що продовження життя пацієнта не може бути значимим.

Таким чином, чим раніше почати правильно лікувати пацієнтів, тим більшу тривалість життя можна забезпечити і тим сильніше можна втрутитися у процес прогресування атеросклерозу і забезпечити пацієнту довшу тривалість життя і кращу його якість.

Заходи первинної та вторинної профілактики

Серцево-судинну профілактику слід розділяти на первинну та вторинну. Первинна профілактика — зміна способу життя, загальна профілактика — у межах обов'язків сімейних лікарів. З метою первинної профілактики пацієнт практично не потрапляє до кардіолога, адже в нього немає серцево-судинного захворювання. Вторинну профілактику проводять у пацієнтів, в яких виявляють структурні зміни судин при застосуванні методів візуалізації чи наявні клінічні прояви атеросклерозу. При ІХС це — стенокардія, гострий коронарний синдром, порушення ритму серця, СН. Вторинну профілактику цим пацієнтам проводять кардіологи.

Аналіз частоти виникнення повторних ускладнень (рис. 2) свідчить, що протягом 1 року інсульт повторюється у 10,6%, ІМ — 5,9% пацієнтів. Через 1 рік після гострого епізоду частота розвитку повторних подій становить 5,2% як для ІМ, так і для інсульту (Kaplan R.C. et al., 2005). Тобто приблизно кожен 20-й пацієнт матиме ускладнення протягом наступного року після гострого епізоду. І це те, що можна змінити завдяки заходам вторинної профілактики.

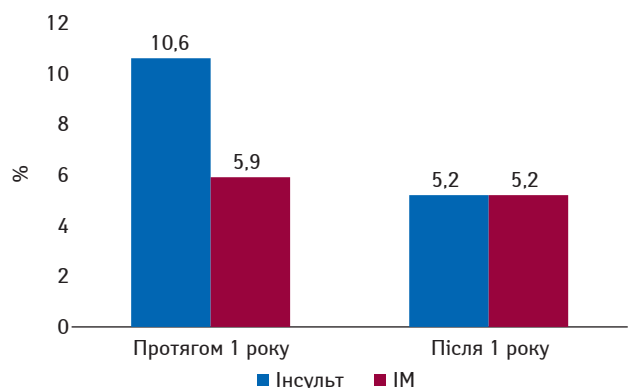


Рис. 2. Ризик розвитку повторних ускладнень (Kaplan R.C. et al., 2005)

Але чинників, на які можна впливати, не так багато. Перш за все це зміна способу життя, відмова від тютюнопаління (найефективніший метод як первинної, так і вторинної профілактики). Щодо вторинної профілактики це — контроль рівня артеріального тиску (АТ).

Застосування антигіпертензивних препаратів є дуже важливим, знижує ризик виникнення коронарних подій приблизно на 20–25%, цереброваскулярних подій — на 30–40%. Проведено низку клінічних досліджень щодо ефективності антигіпертензивного лікування, зокрема за допомогою раміприлу. Так, дуже велике дослідження CARE включало 11 100 хворих, яким на первин-

ній ланці надання медичної допомоги призначали раміприл. Дозу препарату титрували з 2,5 до 10 мг/добу. Зниження систолічного АТ (САТ) в середньому становило 21,3, діастолічного (ДАТ) — 13,8 мм рт. ст. (рис. 3). Це стандартне зниження АТ, яке спостерігають при застосуванні одного ефективного антигіпертензивного препарату (Kaplan N.M., 1996).

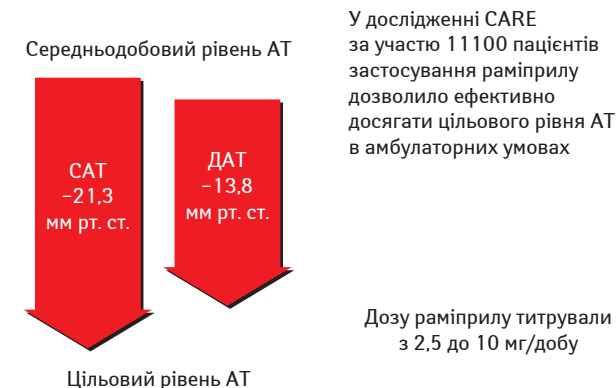


Рис. 3. Раміприл – зниження АТ у реальній практиці (Kaplan N.M., 1996)

Дані спеціального рандомізованого плацебо-контрольованого субдослідження HOPE з добовим монітуванням АТ свідчать, що застосування раміприлу на ніч забезпечує ефективніший контроль АТ, ніж при прийомі зранку (рис. 4) (Svensson P. et al., 2001).

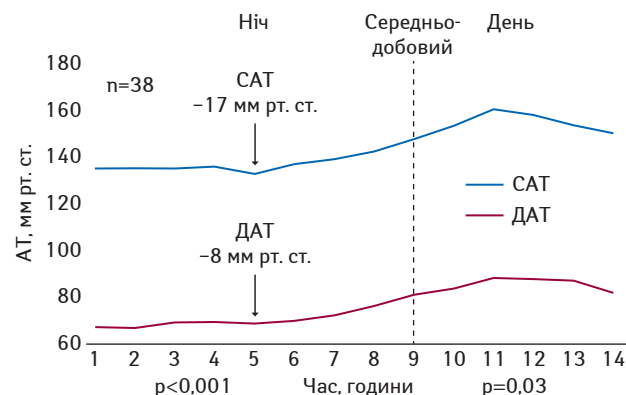


Рис. 4. Зниження АТ при прийомі раміприлу, за даними добового монітування АТ (Svensson P. et al., 2001)

У декількох дослідженнях вивчали ефективність застосування раміприлу в різних дозах, починаючи з мікродоз. Наприклад у дослідженні за участю 115 пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) та гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) раміприл застосовували у дозі 1,25 мг, тобто такій, яка суттєво не впливає на рівень АТ. Але навіть в цій дозі порівняно з плацебо та звичайною дозою раміприлу 5 мг спостерігали динаміку регресу ГЛШ. При застосуванні препарату у вищій дозі цей регрес був набагато більш виражений (рис. 5) (Lièvre M. et al., 1995).

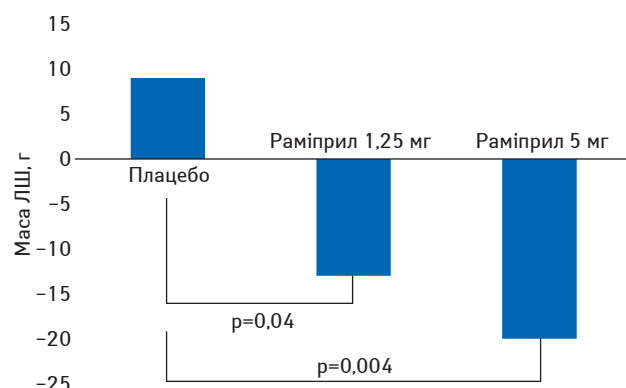


Рис. 5. Дослідження HICAR: раміприл викликав регрес ГЛШ (Lièvre M. et al., 1995)

В іншому дослідженні вивчали вплив раміприлу на прогресування атеросклеротичної бляшки (рис. 6) (Lonn E. et al., 2001). Раміприл сам по собі не має холестеринзнижувального ефекту, і регрес прогресування атеросклеротичної бляшки відбувається за рахунок його вазопротекторних властивостей. Препарат застосовували у дозі 2,5 та 10 мг, але ефект регресу атеросклеротичної бляшки спостерігали вже при дозі 2,5 мг. При застосуванні дози 10 мг цей регрес був значно більш вираженим.

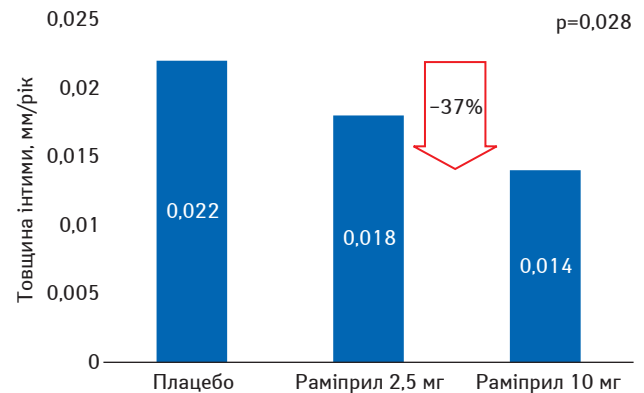


Рис. 6. Дослідження ECURE: раміприл уповільнював швидкість прогресування атеросклерозу (Lonn E. et al., 2001)

Ще одне велике дослідження — REIN — за участю пацієнтів з недіабетичною нефропатією, в якому хворим зі зниженою нирковою функцією призначали раміприл (рис. 7) (Ruggenenti P. et al., 2001). До цього часу вважали, що застосування препаратів, які блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), може погіршити функцію нирок і таким чином не позитивно, а навпаки, негативно вплинути на перебіг нефрологічних захворювань. Але дослідження REIN перевернуло цю уяву і показало, що застосування раміприлу порівняно з плацебо у цих хворих більше ніж удвічі зменшувало кількість ускладнень і розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Після отримання даних цього дослідження стало відомо, що з метою нефропротекції хворим із ураженням нирок необхідно призначати препарати, які блокують РААС, один з яких — раміприл.

Також нагадаємо, що раміприл має подвійний шлях виведення — і нирковий, і печінковий, тому у хворих із порушенням функції нирок його застосування не потребує такої сильної корекції дози, як при використанні інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), які не мають печінкового шляху виведення.

186 хворих на недіабетичну нефропатію з протеїнурією 3 г/добу
Раміприл уповільнює розвиток термінальної ниркової недостатності

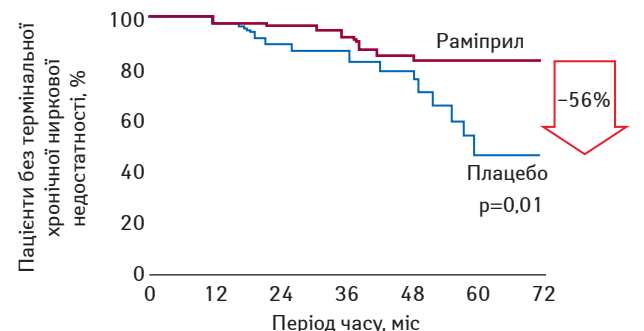


Рис. 7. Дослідження REIN (Ruggenenti P. et al., 2001)

Основне дослідження, яке багато в чому змінило підходи у практиці лікарів і результати якого відображено в багатьох рекомендаціях, — HOPE. Дослідження тривало >5 років. Дослідники припустили, що блокада РААС може призвести до уповільнення прогресування атеросклерозу і зниження ризику розвитку атеросклеротичних ускладнень. Власне ця ідея доведена в дослідженні HOPE, де значній кількості пацієнтів із клінічними проявами атеросклерозу, тобто пацієнтів високого та дуже високого ризику, або хворих на цукровий діабет (ЦД) застосування раміприлу про-

тягом 5 років призвело до зниження ризику комбінованої кінцевої точки (ІМ, інсульт, серцево-судинна смерть) на 22% (рис. 8) (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators et al., 2000).

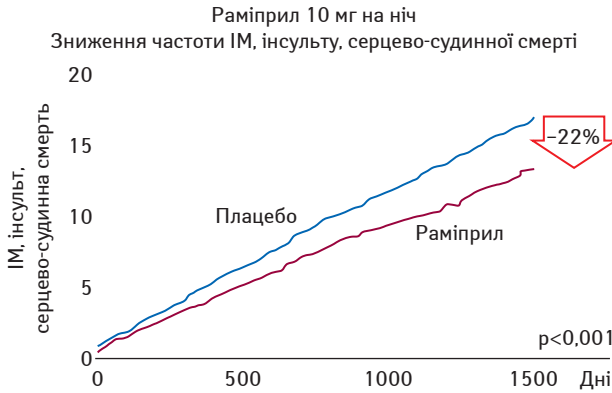


Рис. 8. Дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators et al., 2000)

Проаналізувавши індивідуальне зниження різних компонентів первинної кінцевої точки, можемо побачити, що серцево-судинна смерть знижувалася на 26%, ризик повторного ІМ — на 20%, інсульту — на 32%, смертність від усіх причин — на 16% (рис. 9). Це особливо важливо, оскільки це найбільш «жорсткі» показники, на які ми можемо орієнтуватися для того, щоб говорити, що така терапія може принципово вплинути на долю пацієнта і покращити не лише виживаність, але й якість його життя.

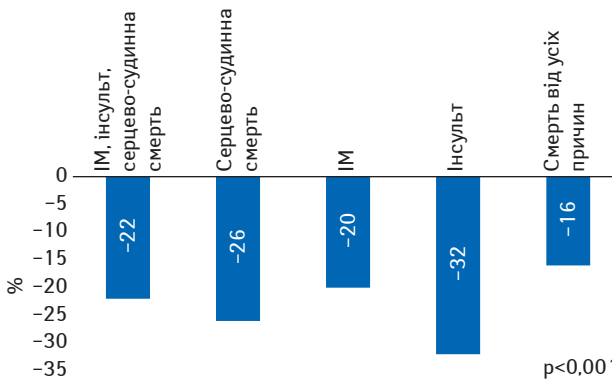


Рис. 9. Дослідження HOPE: первинні кінцеві точки

Вторинні кінцеві точки так само достовірно зменшувалися (рис. 10).

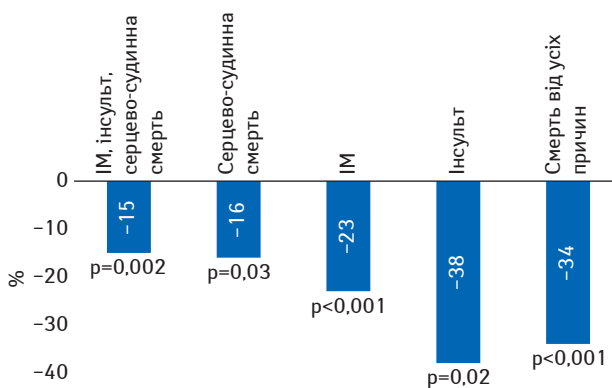


Рис. 10. Дослідження HOPE: вторинні кінцеві точки

В іншій частині цього дослідження — MICRO-HOPE — протягом 5 років проводили спостереження хворих на ЦД (n=3654) (рис. 11). Дослідження показало приблизно такі самі результати: серцево-судинна смертність знижувалася на 37%, ризик ІМ — на 22%, інсульту — на 33%, зменшувалося прогресування нефропатії. Комбінована кінцева точка, яка включає всі ці компоненти, так само зменшувалася.

3654 пацієнти
з цукровим діабетом 2-го типу

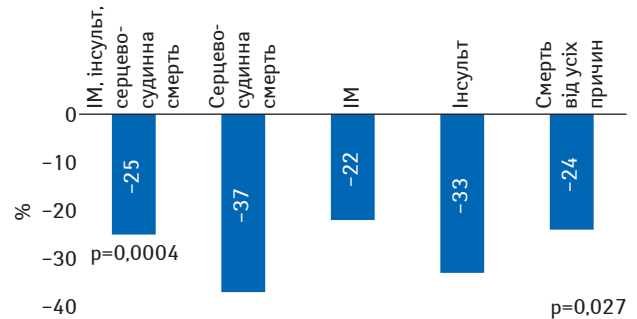


Рис. 11. Дослідження MICRO-HOPE: первинні кінцеві точки

Це перше дослідження, результати якого свідчать, що блокада РААС забезпечує вазопротекторний ефект і знижує прогресування атеросклерозу і ризик виникнення його атеротромботичних ускладнень.

Але найбільш заслуговує на увагу подальше спостереження за цими пацієнтами — дослідження HOPE-TOO, в якому хворих, які закінчили дослідження HOPE, продовжили спостерігати (рис. 12). Встановлено, що через 7,5 року різниця між двома гілками, незважаючи на те що пацієнти на той момент вже лікувалися абсолютно однаково, становила 17%. Криві продовжували бути різними. Кількість ускладнень була меншою в пацієнтів, яким із самого початку було призначено раміпріл. Тобто чим раніше розпочато правильне лікування, тим кращий ефект у майбутньому.

Первинна кінцева точка (серцево-судинна смерть, ІМ, інсульт)

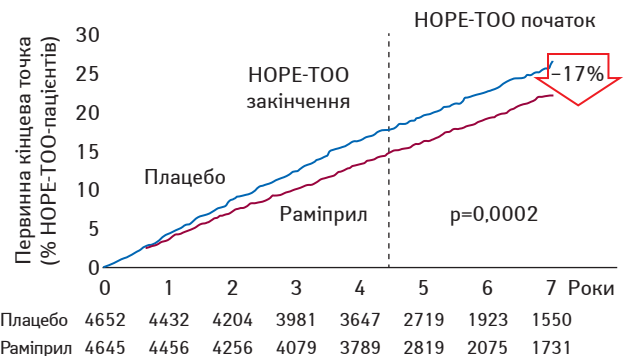


Рис. 12. Дослідження HOPE-TOO

Ефективність раміпрілу досліджували на всіх етапах серцево-судинного континууму, починаючи з етапу факторів ризику, а також у пацієнтів із наявним атеросклерозом, коронарною хворобою серця, після ІМ, у хворих із хронічною СН, після ревазуляризації та осіб з нирковою недостатністю. Тобто раміпріл має найбільшу доказову базу на всіх етапах серцево-судинного континууму, і всі ці дослідження показали його позитивний вплив на зниження ризику ускладнень і покращення виживаності пацієнтів (Koenig W., 1992; Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators, 1993; Agabiti-Rosei E. et al., 1995; Lièvre M. et al., 1995; Kaplan N.M., 1996; Passa P., Chatellier G., 1996; Kjoller-Hansen L. et al., 1998; Spargias K.S., Ball S.G., 1998; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators et al., 2000; O'Hare P. et al., 2000; Schrader J. et al., 2000; Aikawa Y. et al., 2001; Lonn E. et al., 2001; Ruggerenti P. et al., 2001; Willenheimer R. et al., 2001; Wienbergen H. et al., 2002).

Практично жоден із препаратів у кардіології не тестували так ретельно і на таких детальних етапах серцево-судинного континууму, тому можна говорити, що раміпріл на сьогодні — препарат з найбільш доведеною ефективністю для профілактики серцево-судинних ускладнень.

Прихильність пацієнтів до терапії

Дуже важливим питанням є прихильність пацієнтів до терапії, адже «працює» лише той препарат, який пацієнт застосовує. Тому прихильність хронічного пацієнта до терапії є ключовим фактором для досягнення результату. Майже всі хронічні хворі, які отримують

ліки, колиш заховчуть кинуті лікування. Але спроби не лікуватися рано чи пізно призведуть до того, що перебіг захворювання повернеться до свого природного типу, а пацієнт — знову звернеться до лікаря. Але якщо порівнювати коефіцієнт прихильності при застосуванні різних іАПФ, можна побачити, що раміприл має найбільшу прихильність — <5% хворих, які постійно приймають раміприл, відмовляються від його подальшого застосування, у той час як, наприклад для каптоприлу, цей показник становить майже 1/3 (Mancia G. et al., 2011).

Сучасне місце іАПФ у лікуванні хронічних хворих

У 2020 р. вийшли нові рекомендації Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) щодо лікування пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (Knuuti J. et al., 2020). Зазначимо, що раніше замість терміна «хронічний коронарний синдром» (ХКС) вживали «стабільна стенокардія». На сьогодні стенокардія не єдиний сценарій розвитку та існування хронічної ІХС. Достатній кількості пацієнтів за наявності симптомів стенокардії або виникнення епізоду гострого коронарного синдрому проведено реваскуляризацію. У них вже немає симптомів, які мали місце, але серцево-судинне захворювання, атеросклероз коронарних судин все ще існує, тобто це пацієнти з ХКС. Інший варіант розвитку ХКС — коли внаслідок ураження коронарних судин розвивається хронічна СН. Коронарний синдром у цьому разі не є безсимптомним, але це не стенокардія. Тобто цей термін є достатньо коректним для того, щоб відобразити всю багатогранність проявів хронічної ІХС.

На сьогодні крокова антиішемічна терапія включає застосування блокаторів β-адренорецепторів або антагоністів кальцію, 2-й крок — застосування нітратів тривалої дії, або, наприклад, при хронічній дисфункції ЛШ — івабрадину, 3-й крок — препаратів метаболічної дії та івабрадину, коли пацієнтам потрібна додаткова антиішемічна терапія (табл. 1). Це симптоматична терапія ХКС.

Згідно з рекомендаціями щодо запобігання серцево-судинним подіям (табл. 2) статини слід призначати всім хворим. Якщо максимально переносима доза статину неефективна — додають езетиміб, якщо максимально переносима доза статину + езетиміб не дають результату — можна застосовувати інгібітори PCSK9. іАПФ рекомендовані при інших станах: СН, АГ, ЦД. Зазначимо, що мінімум 1/3 пацієнтів із хронічною ІХС мають підвищений АТ, приблизно 10–15% — ЦД і приблизно 5–6% — СН. Тож приблизно 80% пацієнтів із хронічною ІХС беззаперечно повинні отримувати іАПФ. Призначення іАПФ слід розглядати також у пацієнтів із ХКС при високому ризику розвитку серцево-судинних подій. Отже, практично 100% пацієнтів із ХКС мають застосовувати іАПФ.

У пацієнтів із АГ та ХКС рекомендовано контролювати офісний АТ до цільових значень: САТ — 120–130 мм рт. ст., у осіб віком >65 років — 130–140 мм рт. ст. Рівень ДАТ, згідно з рекомендаціями ESC, не рекомендовано знижувати <70 мм рт. ст. Пацієнтам, які перенесли ІМ, слід призначати блокатори β-адренорецепторів і блокатори РААС. Комбінація іАПФ і блокатори ангіотензину II не рекомендована, тому що це не дає додаткового терапевтичного ефекту і може призвести до виникнення певних ускладнень (табл. 3).

Динаміка призначень іАПФ у країнах Європейського Союзу свідчить, що після публікації результатів дослідження HOPE, тобто після 2000 р., частота призначень раміприлу зросла у 4–5 разів. На сьогодні це найпопулярніший іАПФ, який призначають приблизно з тією самою частотою, як і всі інші іАПФ разом. В українській популяції 1/3 пацієнтів із підвищеним АТ мають ≥3 фактори ризику, тобто початково відносяться до хворих дуже високого ризику. Тому в цих хворих терапія повинна бути більш інтенсивна і їм слід застосовувати ті препарати, які довели свою ефективність у клінічних дослідженнях, такі як раміприл.

Управління потоком пацієнтів: вирішення першочергових завдань

Для раціонального використання часу лікаря слід класифікувати пацієнтів на таких, які потребують невідкладної допомоги, стан-

Таблиця 1. Тривала антиішемічна медикаментозна терапія у пацієнтів із ХКС зі стенокардією та/чи задишкою

Крок	Стандартна терапія	Підвищена частота серцевих скорочень (>80 уд./хв)	Знижена частота серцевих скорочень (<50 уд./хв)	Дисфункція ЛШ або хронічна СН	Знижений АТ
1-й	Блокатори β-адренорецепторів або блокатори кальцієвих каналів	Блокатори β-адренорецепторів або недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів	Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів	Блокатори β-адренорецепторів	Блокатори β-адренорецепторів у низьких дозах або недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів у низьких дозах
2-й	Блокатори β-адренорецепторів + дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів	Блокатори β-адренорецепторів + недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів	Нетіазидні діуретики	Додати нетіазидні діуретики або івабрадин	Додати нетіазидні діуретики у низьких дозах
3-й	Додати препарат 2-ї лінії	Додати івабрадин	Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів + нетіазидні діуретики	Додати інший препарат 2-ї лінії	Додати івабрадин, ранолазин або триметазидин
4-й	Додати нікорандил, ранолазин або триметазидин				

Таблиця 2. Рекомендації щодо запобігання серцево-судинним подіям

Ліпідознижувальна терапія	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Статини рекомендовані всім пацієнтам із ХКС	I	A
Якщо у пацієнта не досягнутий цільовий рівень на максимальній переносимій дозі статинів. Рекомендована комбінація з езетимібом	I	B
Для пацієнтів дуже високого ризику, які не досягли цілей на максимальній переносимій дозі статинів та езетимібу, рекомендована комбінація з інгібітором PCSK9	I	A
іАПФ		
іАПФ рекомендовані, якщо пацієнти мають інші стани (у тому числі СН, АГ, ЦД)	I	A
іАПФ повинні розглядатися у пацієнтів із ХКС при високому ризику серцево-судинних подій	IIa	A
Інші лікарські засоби		
Блокатори β-адренорецепторів рекомендовані пацієнтам із дисфункцією ЛШ або систолічною хронічною СН	I	A
У пацієнтів із попереднім STEMI слід розглянути можливість тривалого перорального лікування блокаторами β-адренорецепторів	IIa	B

Таблиця 3. Рекомендації щодо лікування АГ при ХКС

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Рекомендовано контролювати офісний АТ до цільових значень: САТ 120–130 мм рт. ст. в цілому та САТ 130–140 мм рт. ст. у пацієнтів старшого віку (>65 років)	I	A
У пацієнтів із АГ та недавнім ІМ рекомендовані блокатори β-адренорецепторів та блокатори РААС	I	A
У пацієнтів із симптомною стенокардією рекомендовані блокатори β-адренорецепторів та/чи блокатори кальцієвих каналів	I	A
Комбінація іАПФ та блокаторів ангіотензину II не рекомендована	III	A

дартних («звичайні» пацієнти з патологіями, що трапляються часто, для яких є готова схема лікування) та нестандартних («цікавих» пацієнтів з рідкісним поєднанням патологій, яким необхідний індивідуальний підбір лікування). Зазвичай того періоду, який відведений на одного хворого (10–20 хв), не вистачає саме на останню категорію пацієнтів. Оскільки більшість пацієнтів із ІХС або з клінічними проявами атеросклерозу є стандартними, тобто для них чітко прописані як діагностичні, так і лікувальні алгоритми, то їм можна призначати раміпріл, який за своїми властивостями та доказовою базою добре підходить на роль універсального препарату і матиме клінічний ефект у більшості цих хворих. Завдяки цьому у лікарів звільниться час на лікування нестандартних пацієнтів, для яких необхідно детальніше продумувати план діагностичних і лікувальних заходів.

Результати дослідження ISCHEMIA

Одним із найважливіших питань, які обговорювали на щорічному Конгресі Американської асоціації серця (American Heart Association — АНА) 2019 р., були результати дослідження ISCHEMIA (ISCHEMIA Trial Research Group et al., 2018), організованого й фінансованого урядом США для того, щоб з'ясувати, який підхід є найефективнішим у лікуванні хронічних хворих на ІХС. Раніше у дослідженні COURAGE показано, що інтенсивний підхід до лікування хронічних стабільних хворих не дає додаткових результатів щодо виживаності (Boden W.E. et al., 2007). Згодом такі самі результати отримано у хворих на ЦД у дослідженні BARI 2D (Chaitman B.R. et al., 2009). У дослідженні ORBITA показано, що реваскуляризація за допомогою інтервенційних методів не покращує результатів фізичного навантаження, яке можуть виконувати пацієнти зі стабільною ІХС (Al-Lamee R. et al., 2018).

У дослідження ISCHEMIA включено пацієнтів зі стабільною ІХС, яким із самого початку проведено КТ-коронарографію для того, щоб виявити хворих з ураженням стовбура лівої коронарної артерії, тому що наявність такого ураження є абсолютним показанням для реваскуляризації. Хворих розподілили на дві групи для проведення інтервенційної реваскуляризації чи призначення оптимальної медикаментозної терапії. Блокатори β -адренорецепторів отримували близько 90% пацієнтів групи консервативного та інтервенційного втручання, антагоністи кальцію — приблизно $\frac{1}{3}$, подвійну антитромбоцитарну терапію протягом перших 1,5 року частіше отримували пацієнти, яким проведено інтервенційне втручання, інші антиангінальні препарати трохи частіше застосовували пацієнти без інтервенційного втручання. Будь-які статини на початку та наприкінці дослідження отримували 95 та 95%, високоінтенсивну статинотерапію — 41 та 66%, ІАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II — 66 та 70%, ацетилсаліцилову кислоту — 96 та 97% пацієнтів відповідно. Комбінована кінцева точка включала серцево-судинну смертність, ІМ, госпіталізацію з приводу СН, нестабільної стенокардії чи реанімаційні заходи після раптової зупинки серця. Через 5 років спостереження різниці між групами не виявлено. Тобто застосування оптимальної медикаментозної терапії дозволяє досягнути такого самого результату, як і проведення реваскуляризації. На сьогодні оптимальна медикаментозна терапія — найкраща й найефективніша стратегія лікування цих пацієнтів і обов'язковим її компонентом повинні бути ІАПФ, зокрема раміпріл.

*Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
3-01-РАМ-РЕЦ-0420*

Список використаної літератури

- Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C. et al. (1995) ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J. Hypertens.*, 13(11): 1325–1334. DOI: 10.1097/00004872-199511000-00015.
- Aikawa Y., Rohde L., Plehn J. et al. (2001) Regional wall stress predicts ventricular remodeling after anteroapical myocardial infarction in the Healing and Early Afterload Reducing Trial (HEART): an echocardiography-based structural analysis. *Am. Heart J.*, 141(2): 234–242. DOI: 10.1067/mhj.2001.112237.
- Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M. et al.; ORBITA investigators (2018) Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 391(10115): 31–40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al.; COURAGE Trial Research Group (2007) Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 356(15): 1503–1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.

Chaitman B.R., Hardison R.M., Adler D. et al.; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group (2009) The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*, 120(25): 2529–2540. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913111.

Dzau V., Braunwald E. (1991) Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.*, 121(4 Pt. 1): 1244–1263. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90694-d.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 342(3): 145–153.

ISCHEMIA Trial Research Group, Maron D.J., Hochman J.S. et al. (2018) International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am. Heart J.*, 201: 124–135. doi: 10.1016/j.ahj.2018.04.011.

Kaplan N.M. (1996) The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Atace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin. Ther.*, 18(4): 658–670. DOI: 10.1016/s0149-2918(96)80216-5.

Kaplan R.C., Tirschwell D.L., Longstreth W.T. Jr. et al. (2005) Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*, 65(6): 835–842. DOI: 10.1212/01.wnl.0000176058.09848.bb.

Kjeller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. (1998) The Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). Effects of ramipril in patients with reduced left ventricular function. Rationale, design, methods, baseline characteristics and first-year experience. *Scand. Cardiovasc. J.*, 32(4): 225–232. DOI: 10.1080/14017439850140012.

Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al.; ESC Scientific Document Group (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 41(3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

Koenig W. (1992) Ramipril vs lisinopril in the treatment of mild to moderate primary hypertension — a randomised double-blind multicentre trial. *Drug Investigation*, 4: 450–457. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03258424>.

Lièvre M., Guéret P., Gayet C. et al. (1995) Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. HYCAR Study Group. *Hypertension*, 25(1): 92–97. DOI: 10.1161/01.hyp.25.1.92.

Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al.; SECURE Investigators (2001) Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*, 103(7): 919–925. DOI: 10.1161/01.cir.103.7.919.

Mancia G., Parodi A., Merlino L., Corrao G. (2011) Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J. Hypertens.*, 29(5): 1012–1018. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834550d0.

O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T. et al.; Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group (2000) Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 23(12): 1823–1829. DOI: 10.2337/diacare.23.12.1823.

Passa P., Chatellier G. (1996) The DIAB-HYCAR Study. *Diabetologia*, 39(12): 1662–1667. DOI: 10.1007/s001250050631.

Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators (1993) Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *The Acute Infarction. Lancet*, 342(8875): 821–828.

Ruggenti P., Perna A., Remuzzi G.; Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (2001) ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *Ramipril Efficacy in Nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol.*, 12(12): 2832–2837.

Schrader J., Lüders S., Züchner C. et al. (2000) Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR Study): a randomised, prospective long-term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J. Hum. Hypertens.*, 14(7): 435–440. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001052.

Spargias K.S., Ball S.G. (1998) Clinical implications for the Acute Infarction Ramipril Efficacy extension (AIREX) Study. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.*, 94: 32–36.

Svensson P., de Faire U., Sleight P. et al. (2001) Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension*, 38(6): E28–E32. DOI: 10.1161/hy1101.099502.

Wienbergen H., Schiele R., Gitt A.K. et al.; MITRA PLUS Study Group (2002) Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 90(10): 1045–1049. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02767-4.

Willenheimer R., Juul-Möller S., Forslund L., Erhardt L. (2001) No effects on myocardial ischaemia in patients with stable ischaemic heart disease after treatment with ramipril for 6 months. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.*, 2(2): 99–105. DOI: 10.1186/cvm-2-2-099.



ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповіді на кожне запитання)

1. Згідно з концепцією серцево-судинного континууму, розвиток атеросклерозу починається:

- з моменту народження людини і продовжується до кінця її життя
- у середині життя людини і продовжується до кінця її життя
- наприкінці життя людини

2. Тривалість періоду прогресування кардіоваскулярного захворювання, згідно з концепцією серцево-судинного континууму, становить декілька:

- днів
- місяців
- років
- десятиків років

3. Назвіть фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань:

- дисліпідемія
- АГ
- ЦД
- тютюнопаління
- вісцеральне ожиріння
- усе вищенаведене

4. Заходи вторинної серцево-судинної профілактики проводять:

- сімейні лікарі
- кардіологи
- пацієнтам, в яких немає серцево-судинного захворювання
- пацієнтам, в яких виявляють структурні зміни судин при застосуванні методів візуалізації чи в яких наявні клінічні прояви атеросклерозу

5. Протягом наступного року після гострого епізоду ІМ чи інсульту матиме ускладнення приблизно кожен:

- 5-й пацієнт
- 10-й пацієнт
- 20-й пацієнт

6. Одним із основних заходів вторинної профілактики є:

- зміна способу життя
- відмова від тютюнопаління
- зменшення маси тіла
- контроль рівня АТ

7. Застосування антигіпертензивних препаратів знижує ризик виникнення коронарних подій приблизно на:

- 10–15%
- 20–25%
- 30–40%

8. У дослідженні CARE вдалося ефективно досягти цільового рівня АТ у амбулаторних пацієнтів завдяки застосуванню:

- каптоприлу
- еналаприлу
- раміприлу
- периндоприлу
- лізиноприлу

9. Застосування раміприлу дозволяє:

- більше ніж удвічі зменшувати кількість ускладнень і розвиток термінальної стадії хронічної ниркової недостатності порівняно з плацебо
- спостерігати регрес ГЛШ, навіть при застосуванні у мікродозах
- ефективно досягати цільового рівня АТ у пацієнтів в амбулаторних умовах
- спостерігати регрес прогресування атеросклеротичної бляшки
- уповільнити прогресування атеросклерозу і знизити ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень
- усе вищенаведене

10. Згідно з даними дослідження ISCHEMIA, у пацієнтів із стабільною ІХС оптимальна медикаментозна терапія:

- є найкращою і найефективнішою стратегією лікування
- дозволяє досягнути такого самого результату, як і проведення реваскуляризації
- має включати іАПФ, зокрема раміприл

Для отримання сертифіката дайте відповідь на тестові запитання в режимі on-line на сайті журналу www.umj.com.ua або надішліть ксерокопію сторінок з відповідями разом з контактною інформацією за адресою: 01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

КОНТАКТНІ ДАНІ:

ПІБ _____
Поштова адреса: індекс _____
область _____
район _____
місто _____
вулиця _____
будинок _____
квартира _____
Телефон _____
E-mail _____