



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88265 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/4184 (2009.01)

A61K 45/06 (2009.01)

A61P 3/10 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ДІАБЕТУ

1

2

(21) а200600263

(22) 11.01.2006

(24) 12.10.2009

(31) 60/151,436

(32) 30.08.1999

(33) US

(62) 2002032518, 30.08.2000

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) ШЕЛКЕНС БЕРНВАРД, ДЕ, БЕНДЕР НОР-
БЕРТ, ДЕ, РАНГООНВАЛА БАДРУДІН, ДЕ, ЮСУФ
САЛІМ, СА, ДАЖЕНЕ ЖИЛЛЬ, СА, ГЕРШТАЙН
ХЕРТЦЕЛЬ, СА

(73) САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, ДЕ

(56) US 5,508,272 В 16.04.1996

WO 9411369 А 26.05.1994

WO 9220673 А 26.11.1992

(57) 1. Застосування інгібітора ренін-
ангіотензинової системи або його фармацевтично
прийнятної солі для виробництва лікарського за-
собу для профілактики діабету у пацієнта з висо-
ким ризиком, що не має ознак дисфункції лівого
шлуночка або серцевої недостатності.2. Застосування за п. 1, де пацієнт з високим ризи-
ком є пацієнтом, що має ризик серцево-судинного
кризу внаслідок ішемічної хвороби серця, що ма-
ніфестувала, минулих ішемічних нападів або інсу-
льту в анамнезі, або захворювання периферичних
судин в анамнезі.3. Застосування за п. 1 або 2, де інгібітор ренін-
ангіотензинової системи або його фармацевтично
прийнятна сіль використовується разом з другим
антигіпертензивним засобом, засобом, що знижуєвміст холестерину, сечогінним засобом або аспі-
рином.4. Застосування за п. 3, де антигіпертензивним
засобом є блокатор кальцієвого каналу або бета-
блокатор.5. Застосування за п. 3, де засобом, що знижує
вміст холестерину, є статин.6. Застосування за п. 5, де статином є ловастатин,
правастатин, симвастатин або флювастатин.7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, де інгібітор
ренін-ангіотензинової системи являє собою інгібі-
тор ангіотензинперетворюючого ферменту, анта-
гоніст ангіотензину II або фармацевтично прийня-
тну сіль будь-якого з них.8. Застосування за п. 7, де інгібітор ангіотензинпе-
ретворюючого ферменту являє собою омапатри-
лат, MDL 100240, алацеприл, беназеприл, каптоп-
рил, цилазаприл, делаприл, еналаприл,
еналаприлат, фозиноприл, фозиноприлат, імідап-
рил, лізиноприл, периндоприл, хінаприл, раміприл,
раміприлат, темокаприл, трандолаприл, трандо-
лаприлат, церанаприл, моексирил, хінаприлат
або спіраприл, або їх фармацевтично прийнятні
солі.9. Застосування за п. 7, де інгібітор ангіотензинпе-
ретворюючого ферменту являє собою раміприл.10. Застосування за п. 7, де антагоніст ангіотензи-
ну II являє собою саралазинацетат, кандесартан,
цилексетил, валсартан, кандесартан, лосартан
калію, епросартан, ірбесартан, тазосартан або
телмісартан, або їх фармацевтично прийнятні со-
лі.

Даний винахід відноситься до застосування ін-
гібітора ренін-ангіотензинової системи або його
фармацевтично прийнятного похідного, необов'яз-
ково разом з іншим антигіпертензивним засобом,
засобом, що знижує вміст холестерину, сечогінним
засобом або аспірином, у виробництві лікарського
засобу для профілактики серцево-судинних кризів;
до способу профілактики серцево-судинних кризів,
що включає введення пацієнту, потребуючому
такої профілактики ефективної кількості інгібітору

ренін-ангіотензинової системи або його фармаце-
втично прийнятного похідного, необов'язково ра-
зом з іншим антигіпертензивним засобом, засо-
бом, що знижує вміст холестерину, сечогінним
засобом або аспірином; або до комбінованого
продукту, що містить інгібітор ренін-
ангіотензинової системи або його фармацевтично
прийнятне похідне і засіб, що знижує вміст холес-
терину.

(13) C2

(11) 88265

(19) UA

Ренін-ангіотензиновая система (RAS) може бути охарактеризована інгібуванням ферментів, що синтезують ангіотензини, або блокуванням відповідних рецепторів в ефективних сайтах. Існує множина засобів, що знаходяться в продажу або на стадії дослідження, які інгібують активність RAS, і їх можна поділити на два великих класи: інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE), прийняті назви яких звичайно закінчуються на "-прил" або, у випадку активних метаболітів, "-прилат", і антагоністів по відношенню до рецепторів ангіотензину (більш конкретно, в цей час, AT₁ рецептор) (антагоністів ангіотензину II), прийняті назви яких звичайно закінчуються на "-сартан". Також потенційно зростає значення класу лікарських засобів, відомих як інгібітори нейтральної ендопептидази (NEP), які також володіють ACE-інгібуючою дією або здатністю послаблення активності RAS, і тому також відомих як NEP/ACE-інгібітори.

Інгібітори ACE добре відомі в даній галузі в зв'язку з їх інгібуючою активністю, відносно ангіотензин-перетворюючого ферменту, чим блокується перетворення декапептидного ангіотензину I в ангіотензин II. Основні фармакологічні і клінічні ефекти інгібіторів ACE є результатом придушення синтезу ангіотензину II. Ангіотензин II є сильним вазопресорним агентом і, тому, інгібування його біосинтезу може приводити до пониження кров'яного тиску, особливо у тварин і у людей, в яких гіпертензія пов'язана з ангіотензином II. Інгібітори ACE зарекомендували себе ефективними антигіпертензивними засобами на різних тваринних моделях і використовуються в клініці для лікування гіпертензії у людей.

Інгібітори ACE також використовуються для лікування станів серця, таких як гіпертензія і серцева недостатність. Відомо, що, принаймні, деякі інгібітори ACE можуть поліпшити (тобто знижувати) показники захворюваності і смертності в групах пацієнтів з такими станами серця, як низька фракція викиду (ФВ) або серцева недостатність (СН), але їх роль для більш широкої групи пацієнтів з високою мірою ризику без шлуночкової дисфункції або СН невідома.

Даний винахід, в основному, стосується застосування інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного для приготування лікарського засобу для профілактики серцево-судинних кризів.

Даний винахід відноситься також до застосування інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного для приготування лікарського засобу для профілактики інфаркту міокарда (ІМ), погіршення стенокардії і зупинки серця.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного для приготування лікарського засобу для профілактики серцево-судинних кризів, таких як, наприклад, інфаркту міокарда (ІМ), погіршення стенокардії або зупинки серця у пацієнта з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, наприклад, через виявлену ішемічну хворобу серця, скороминущих ішемічних приступів або інсульту в

анамнезі або захворювання периферичних судин в анамнезі.

У більш загальному значенні, даний винахід відноситься до застосування інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного для приготування лікарського засобу для профілактики серцево-судинних кризів у хворих без симптомів дисфункції лівого шлуночка або серцевої недостатності.

Даний винахід далі відноситься до застосування інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного для приготування лікарського засобу для профілактики інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, серцево-судинної смерті або маніфестуваної нефропатії у хворого на цукровий діабет.

Іншим втіленням даного винаходу є використання інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного разом з іншим антигіпертензивним засобом, засобом, що знижує вміст холестерину, сечогінним засобом або аспірином для приготування лікарського засобу для профілактики серцево-судинних кризів, наприклад інсульту, застійної серцевої недостатності, серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, погіршення стенокардії, зупинки серця, або процесів реваскуляризації.

Ще одним втіленням даного винаходу є застосування інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного разом з іншим антигіпертензивним засобом, засобом, що знижує вміст холестерину, сечогінним засобом або аспірином для приготування лікарського засобу для профілактики цукрового діабету або діабетичних ускладнень.

Наступним втіленням даного винаходу є використання інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного разом з іншим антигіпертензивним засобом, засобом, що знижує вміст холестерину, сечогінним засобом або аспірином, для приготування лікарського засобу для профілактики застійної серцевої недостатності (ЗСН) у пацієнта, що не страждає раніше застійною серцевою недостатністю.

Іншим втіленням даного винаходу є комбінований продукт, що містить інгібітор ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятне похідне і інший антигіпертензивний засіб, засіб, що знижує вміст холестерину, сечогінний засіб або аспірин, для застосування в профілактиці серцево-судинних кризів.

Ще одним втіленням даного винаходу є комбінований продукт, що містить інгібітор ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятне похідне і засіб, що знижує вміст холестерину.

Наступним втіленням даного винаходу є спосіб профілактики серцево-судинних кризів, наприклад, інфаркту міокарда, погіршення стенокардії і зупинки серця, що включає введення пацієнту, потребуючому такої профілактики, ефективної кількості інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного, і, особливо, пацієнтам з підвищеним ризиком серцево-судинного захворювання.

Іншим втіленням даного винаходу є спосіб профілактики інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної смерті або маніфестуваної нефропатії у хворого цукровим діабетом, що включає введення вказаному пацієнту ефективної кількості інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного.

Наступним втіленням даного винаходу є спосіб профілактики серцево-судинних кризів, наприклад, інсульту, застійної серцевої недостатності, серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, погіршення стенокардії, зупинки серця, або процесів реваскуляризації, або цукрового діабету або діабетичних ускладнень, що включає введення пацієнту, потребує такої профілактики, ефективної кількості інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного разом з ефективною кількістю іншого антигіпертензивного засобу, засобу, що знижує вміст холестерину, сечогінного засобу або аспірину (комбінована терапія).

Ще одним втіленням даного винаходу є спосіб профілактики застійної серцевої недостатності у пацієнта, що не страждав раніше застійною серцевою недостатністю, що включає введення вказаному пацієнту ефективної кількості інгібітору ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного разом з ефективною кількістю іншого антигіпертензивного засобу, засобу, що знижує вміст холестерину, сечогінного засобу або аспірину (комбінована терапія).

Несподівано було виявлено, що серцево-судинні кризи, такі як інсульт, застійна серцева недостатність, серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, погіршення стенокардії, зупинка серця або процеси реваскуляризації, такі як операція аортокоронарного шунтування (CABG), PTCA, периферійна ангіопластика, ампутація, каротидна ендартеріектомія і захворювання, пов'язані з порушенням обміну речовин, такі як цукровий діабет, або діабетичні ускладнення, такі як маніфестувана нефропатія, гемодіаліз або лазерна терапія або знову виявлена мікроальбумінурія, за допомогою інгібітору системи RAS можуть бути відвернені у широкій групі пацієнтів з високою мірою ризику без симптомів дисфункції лівого шлуночка або серцевої недостатності.

Крім того, і дуже несподівано, також спостерігалось запобігання таких серцево-судинних кризів у дуже широкого кола пацієнтів з високою мірою ризику при доповненні до іншого ефективного лікування, наприклад, антигіпертензивними засобами (іншими, ніж інгібітори системи RAS), сечогінними засобами, засобами, що понижують вміст холестерину, або аспірином.

Таким чином, даний винахід описує новий спосіб профілактики серцево-судинних кризів, що включає введення пацієнту, потребує такої профілактики, ефективної кількості інгібітору, ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятного похідного, необов'язково разом з іншим антигіпертензивним засобом, засобом, що знижує вміст холестерину, сечогінним засобом або аспірином.

Пацієнтами з високим ризиком захворювання є, наприклад, пацієнти, які мають ризик серцево-

судинного криза, викликаного маніфестацією ішемічної хвороби серця, скороминущих ішемічних приступів або інсульту в анамнезі або захворювання периферичних судин в анамнезі. Інша група пацієнтів з високою мірою ризику включає таких хворих на цукровий діабет.

Термін "цукровий діабет", що використовується тут, означає як цукровий діабет типу I, також відомий як інсулін-залежний цукровий діабет (IDDM), так і цукровий діабет типу II, також відомий як інсулін-незалежний цукровий діабет (NIDDM).

Термін "діабетичні ускладнення", що використовується тут, означає маніфестувавшу нефропатію, показання до лазерної терапії або діалізу.

Термін «інгібітор ренін-ангіотензинової системи (RAS) або його фармацевтично прийнятне похідне», що використовується тут, означає будь-яку сполуку, яка сама по собі або при введенні блокує негативні ефекти ангіотензину II на судинну мережу, або шляхом зниження синтезу ангіотензину II або блокування його дії на рецептор.

Інгібітори RAS включають інгібітори ACE, антагоніст ангіотензину II і інгібітори реніну і їх фармацевтично прийнятні похідні, включаючи проліки і метаболіти.

Термін "інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту ("інгібітор ACE") означає засіб або сполуку, або поєднання двох або більше засобів або сполук, що володіють здатністю блокувати, частково або повністю, швидке ферментативне перетворення фізіологічно неактивної декапептидної форми ангіотензину ("Ангіотензин I") в звужуючу судини октапептидну форму ангіотензину ("Ангіотензин II"). Термін "інгібітор ACE" також охоплює так звані інгібітори NEP/ACE (що також указуються як інгібітори нейтральної ендопептидази селективної або подвійної дії), які володіють інгібуючою нейтральну ендопептидазу (NEP) активністю і інгібуючою ангіотензин-перетворюючий фермент (ACE) активністю.

Прикладом інгібіторів ACE, придатних для використання тут, є, наприклад, наступні сполуки: AB-103, анковенін, беназеприллат, BRL-36378, BW-A575C, CGS-13928C, CL242817, CV-5975, Екватен (Equaten), EU-4865, EU-4867, EU-5476, фороксимітин, FPL 66564, FR-900456, Ное-065, I5B2, індолаприл, кетометилуреаза, KRI-1177, KRI-1230, L681176, лібензаприл, MCD, MDL-27088, MDL-27467A, мовелтиприл, MS-41, нікотіанамін, пентоприл, фенацеїн, півоприл, рентаприл, RG-5975, RG-6134/ RG-6207, RGH0399, ROO-911, RS-10085-197, RS-2039, RS 5139, RS 86127, RU-44403, S-8308, SA-291, спіраприлат, SQ-26900, SQ-28084, SQ-28370, SQ-28940, SQ-31440, Синекор (Synecor), утибаприл, WF-10129, Wy-44221, Wy-44655, Y-23785, Yіссам (Yіssum), P-0154, забіциприл, Asahi Brewery AB-47, алатриоприл, BMS 182657, Asahi Chemical C-III, Asahi Chemical C-112, Dainippon DU-1777, міксанприл, Прентіл (Prentyte), зофеноприлат, 1-(1-карбокси-6-(4-піперидиніл)гексил)аміно-1-оксопропіл октагідро-1H-індол-2-карбонова кислота, Bioproject BP1.137, Chiesi CHF 1514, Fisons FPL-66564, індаприл, перикдоприлат і Servier S-5590, алацеприл, беназеприл, каптоприл, цилазаприл, делаприл, еналап-

рил, еналаприлат, фозиноприл, фозиноприлат, імідаприл, лізиноприл, периндоприл, хінаприл, раміприл, раміприлат, саралазінацетат, темокаприл, трандолаприл, трандолаприлат, церанаприл, моексиприл, хінаприлат і спіраприл.

Групою інгібіторів ACE, що представляють великий інтерес, є алацеприл, беназеприл, каптоприл, цилазаприл, делаприл, еналаприл, екалаприлат, фозиноприл, фозиноприлат, імідаприл, лізиноприл, периндоприл, хінаприл, раміприл, раміприлат, саралазінацетат, темокаприл, трандолаприл, трандолаприлат, церанаприл, моексиприл, хінаприлат і спіраприл.

Багато які з цих інгібіторів ACE комерційно доступні, особливо перераховані у вищезгаданій групі. Наприклад, вельми переважний інгібітор ACE раміприл (відомий з EP 79022) продається фірмою Aventis, наприклад, під товарним знаком Delix® або Altace®. Еналаприл або Еналаприлмалеат і Лізиноприл є двома найбільш переважними інгібіторами ACE, що продаються Merck & Co. Еналаприл продається під товарним знаком Vasotec®. Лізиноприл продається під товарним знаком Prinivil®.

Включені тут приклади інгібіторів NEP/ACE, придатні для використання, описані в патентах США. №5508272, 5362727, 5366973, 5225401, 4722810, 5223516, 5552397, 4749688, 5504080, 5612359, 5525723, 5430145, і 5679671 і в заявках на видачу Європейського патенту 0481522, 0534263, 0534396, 0534492 і 0671172.

Переважними є також інгібітори NEP/ACE, які позначені як переважні у вищезгаданих патентах США і європейських патентних заявках, і вони включені тут як посилання. Особливо переважним є інгібітор NEP/ACE омапатрилат (описаний в патенті США №5508272) або MDL100240 (описаний в патенті США №5430145).

Вираз "антагоніст ангіотензину II" охоплює агент або сполуку або поєднання двох або більше агентів або сполук, що володіють здатністю блокувати, частково або повністю, зв'язування ангіотензину II рецепторами ангіотензину, особливо, AT₁ рецептором.

Прикладами антагоністів ангіотензину II, придатними для використання тут, є, наприклад, наступні сполуки: Саралазінацетат, кардесартан цилексетил, CGP-63170, EMD-66397, KT3-671, LR-B/081, валсартан, A-81282, BIBR-363, BIBS-222, BMS-184698, кардесартан, CV-11194, EXP-3174, KW-3433, L-161177, L-162154, LR-B/057, LY-235656, PD-150304, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, Wk-1492.2K, YM-31472, лосартан калію, E-4177, EMD-73495, епросартан, HN-65021, ірбесартан, L-159282, ME-3221, SL-91.0102, тазосартан, телмісартан, UP-269-6, YM-358, CGP-49870, GA-0056, L-159689, L-162234, L-162441, L-163007, PD-123177, A-81988, BMS-180560, CGP-38560A, CGP-48369, DA-2079, DE-3489, DuP-167, EXP-063, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, ізотеолін, KRI-1177, L-158809, L-158978, L-159874, LR B087, LY-285434, LY-302289, LY-315995, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, S-8307, S-8308, саприсартан, саралазин, Сармезин, WK-1360, X-6803, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731,

BIBS39, CI-996, DMP-811, DuP-532, EXP-929, L-163017, LY-301875, XH-148, XR-510, золасартан iPD-123319.

Групою антагоністів ангіотензину II, що представляють великий інтерес, є саралазінацетат, кандесартан цилексетил, валсартан, кандесартан, лосартан калій, епросартан, ірбесартан, тазосартан або телмісартан.

Прикладами інгібіторів реніну, придатних тут для використання, є, наприклад, наступні сполуки: енакреїн; RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; CGP 29287; CGP 38560; SR 43845; U-71038; A 62198; A 64662, A-69729, FK 906 і FK 744.

Зрозуміло, що фармацевтично прийнятні похідні інгібіторів RAS, повинні включати фізіологічно прийнятні солі інгібіторів RAS, зрозуміло, що такі фізіологічно прийнятні солі означають як органічні, так і неорганічні солі, такі як описані в Remington's Pharmaceutical Sciences (17th Edition, page 1418 (1985)). З урахуванням фізичної і хімічної стабільності і розчинності, для кислотних груп, переважними є серед інших, солі натрію, калію, кальцію і амонію; для основних груп переважними є серед інших, солі хлористоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти або карбонових кислот або сульфонових кислот, таких як, наприклад, оцтової кислоти, лимонної кислоти, бензойної кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти і п-толуолсульфонової кислоти.

Інгібітори RAS, придатні тут для використання, або їх фармацевтично прийнятні похідні можуть бути використані для тварин, переважно, для ссавців, і, зокрема, для людини, як самостійні фармацевтичні продукти, в сумішах один з одним або у вигляді фармацевтичних препаратів.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних препаратів, що містять як активний інгредієнт, принаймні один інгібітор RAS і/або його фармацевтично прийнятне похідне в доповнення до звичайних фармацевтично нешкідливих наповнювачів і допоміжних компонентів, і до їх застосування для профілактики серцевих кризів і для приготування лікарських засобів на їх основі. Фармацевтичні препарати звичайно містять від 0,1 до 99 процентів по масі, переважно від 0,5 до 95 процентів по масі, інгібітора RAS і/або його фармацевтично прийнятного похідного. Фармацевтичні препарати можуть бути отримані по суті відомим способом. З цією метою, інгібітор RAS і/або його фармацевтично придатне похідне разом з одним або декількома твердими або рідкими фармацевтичними наповнювачами і/або допоміжними компонентами і, якщо бажано, в поєднанні з іншими фармацевтично активними сполуками приводять в форму, придатну для введення, або в стандартну лікарську форму, яка може бути потім використана як фармацевтичний препарат для лікування людини або у ветеринарії.

Фармацевтичні препарати, які містять інгібітор RAS і/або його фармацевтично придатне похідне, можуть бути введені перорально, парентерально, внутрішньовенно, ректально або шляхом інгаляції, переважне введення залежить від конкретних симптомів захворювання. Інгібітори RAS і/або їх фармацевтично придатні похідні можуть викорис-

товуватися тут самі по собі або разом з фармацевтичними допоміжними компонентами, як у ветеринарії, так і для лікування людини.

Фахівцeve в даній галузі добре відомі на основі спеціальних знань допоміжні компоненти, які придатні для бажаного фармацевтичного препарату. У доповнення до розчинників, гелюутворювальних агентів, основ для супозиторіїв, допоміжних компонентів для таблеток і інших активних наповнювачів, можна використовувати, наприклад, антиоксиданти, диспергатори, емульгатори, засоби для зменшення піни, коригенти, консерванти, солюбілізатори або барвники.

Для форми для перорального введення, активні сполуки змішують з відповідними для цього добавками, такими як наповнювачі, стабілізатори або інертні розріджувачі і звичайними способами приводять в придатні для введення форми, такі як таблетки, таблетки, покриті оболонкою, жорсткі капсули, водні, спиртові або масляні розчини. Інертними наповнювачами, які можуть бути використані, є, наприклад, аравійська камедь, оксид магнію, карбонат магнію, фосфат калію, лактоза, глюкоза або крохмаль, зокрема, кукурудзяний крохмаль. У цьому випадку може мати місце отримання як сухих, так і зволжених гранул. Можливими масляними наповнювачами або розчинниками є, наприклад, рослинні або тваринні жири, такі як соняшникова олія або риб'ячий жир.

Для підшкірного або внутрішньовенного введення, активні сполуки переводять в розчин, суспензію або емульсію, якщо бажано, із звичайними для цього речовинами, такими як солюбілізатори, емульгатори або інші допоміжні компоненти. Відповідними розчинниками є, наприклад: вода, фізіологічний сольовий розчин або спирти, наприклад, етанол, пропанол, гліцерин і, додатково, також розчини цукрів, такі як розчини глюкози або маніту, або, альтернативно, суміш різних вказаних розчинників.

Фармацевтичними препаратами, придатними для введення у вигляді аерозолів або спреїв є, наприклад, розчини, суспензії або емульсії активної сполуки формули I в фармацевтично прийнятному розчиннику, такому як, зокрема, етанол або вода, або в суміші таких розчинників.

Якщо необхідно, препарат може також містити інші фармацевтичні допоміжні компоненти, такі як поверхнево-активні речовини, емульгатори і стабілізатори, а також пропелент. Такий препарат звичайно містить активну сполуку в концентрації від приблизно 0,1 до 10, зокрема, від приблизно 0,3 до 3% по масі.

Доза активної сполуки, яку необхідно ввести, і частота введення будуть залежати від ефективності і тривалості дії сполук, що використовуються; крім того, також від природи і від статі, віку, маси і індивідуальної реакції ссавця, якого піддають лікуванню на введення.

У середньому, добова доза для пацієнта, що важить приблизно 75кг, дорівнює, принаймні, 0,001мг/кг, переважно 0,01мг/кг, до приблизно 20мг/кг, переважно, 1мг/кг, маси тіла.

Інгібітори RAS і/або їх фармацевтично придатні похідні можуть також застосовуватися для досягнення успішного терапевтичного впливу разом з

іншими фармакологічно активними сполуками для профілактики вищезгаданих симптомів.

Даний винахід, крім того, відноситься до комбінованого продукту, що містить інгібітор ренін-ангіотензинової системи або його фармацевтично прийнятне похідне і інший антигіпертензивний засіб, засіб, що знижує вміст холестерину, сечогінний засіб або аспірин, для застосування при профілактиці серцево-судинних кризів.

Винахід також відноситься до поєднання інгібітору RAS і/або його фармацевтично прийнятного похідного із засобом, що знижує вміст холестерину.

У доповнення до введення у вигляді поєднання певного складу, винахід також відноситься до одночасного, роздільного або послідовного введення інгібітору RAS і/або його фармацевтично прийнятного похідного з іншим антигіпертензивним засобом, засобом, що знижує вміст холестерину, сечогінним засобом або аспірином.

Винахід, крім того, відноситься до фармацевтичного препарату, що містить інгібітор RAS і/або його фармацевтично прийнятний похідний і засіб, що знижує вміст холестерину (комбінований продукт).

Фармацевтичні препарати комбінованого продукту, згідно з винаходом, можуть бути отримані, наприклад, або шляхом інтенсивного змішування окремих компонентів в порошок, або шляхом розчинення окремих компонентів у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, нижчий спирт, і подальшого видалення розчинника.

Масове співвідношення інгібітору RAS і/або його фармацевтично прийнятного похідного і засобу, що знижує вміст холестерину, в нових поєднаннях і препаратах знаходиться в межах від 1:0,01 до 1:100, переважно, від 1:0,1 до 1:10.

Нові поєднання і препарати загалом можуть містити 0,5-99,5% по масі, зокрема, 4-99% по масі, цих активних сполук.

При використанні, згідно з винаходом, для ссавців, переважно для людини, дози різних активних компонентів сполук, наприклад, змінюються в межах від 0,001 до 100мг/кг/день.

Як правило, індивідуальні щоденні дози цих поєднань можуть знаходитися від близько однієї-п'яти мінімально рекомендованих клінічних доз до максимально рекомендованих рівнів для об'єктів, при одноразовому їх введенні.

За допомогою комбінованого введення, дія одного компонента поєднання може бути посилена за рахунок іншого відповідного компонента, тобто дія і/або тривалість дії нового поєднання або препарату є більш сильною або більш тривалою, ніж дія і/або тривалість дії відповідних окремих компонентів (синергічний ефект). При об'єднаному введенні це веде до зменшення дози відповідного компонента поєднання в порівнянні з введенням окремо. Нові поєднання і препарати, відповідно, мають перевагу в тому, що кількість активної сполуки, яку необхідно ввести, може бути значно зменшена, і небажані побічні ефекти можуть бути виключені або значно знижені.

Переважний комбінований продукт поєднання міг би містити, наприклад, як інгібітори RAS алацеприл, беназиприл, каптоприл, цилазаприл, де-

лаприл, еналаприл, еналаприлат, фозиноприл, фозиноприлат, імідаприл, лізиноприл, периндоприл, хінаприл, раміприл, раміприлат, саралазинацетат, темокаприл, трандолаприл, трандоприлат, церанаприл, моєксиприл, хінаприлат або спіраприл, найбільш переважно, раміприл, як засіб, що знижує вміст холестерину, ловастатин, правастатин, симвастатин або флувастатин.

Термін "комбінована терапія", при визначенні застосування інгібітора системи RAS разом з іншим антигіпертензивним засобом, засобом, що знижує вміст холестерину, сечогінним засобом або аспірином, має на увазі введення кожного засобу послідовно в режимі, який забезпечить успішну дію поєднання лікарських препаратів, і має на увазі, також спільне введення цих засобів, по суті, одночасно, наприклад, проковтування агентів однієї капсули, що має певне співвідношення цих активних агентів або багаторазове проковтування декількох окремих капсул з кожним агентом.

"Комбінована терапія" буде також включати одночасне або послідовне введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або іншими парентеральними шляхами в організм, включаючи пряме всмоктування через слизову оболонку тканин, як виявлено в коронарних синусових пасажах. Послідовне введення також включає поєднання лікарських препаратів, де окремі елементи можуть бути введені в різний час і/або різними шляхами, але які діють в поєднанні для забезпечення сприятливого ефекту.

Термін "ефективна кількість" означає певну кількість кожного агента для застосування в комбінованій терапії, яка забезпечує досягнення мети по профілактиці серцевих кризів і при цьому дозволяє уникати несприятливих побічних ефектів, звичайно пов'язаних з кожним агентом.

Прикладами класів інших антигіпертензивних засобів для застосування в продукті поєднання або використовуються в комбінованій терапії є, наприклад, блокатор кальцевих каналів (або антагоністи кальцію) і бета-блокатори.

Бета-блокатори, що використовуються, включають тимолол, атенолол, метопролол, пропранолол, надолол і піндололпропранолол.

Блокатори кальцевих каналів, що використовуються, включають дилтіазем, фелодипін, ніфедипін, амлодипін, німодипін, ізрадипін, нітрендипін і верапаміл.

Сечогінні засоби, що використовуються, включають метиклотіазид, гідрохлоротіазид, торсемід, метолазон, фуросемід, хлорталідон, N-(5-сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід, триамтерен, хлоротіазид, індапамід, буметанід, амілорид, спіролактон, бендрофлуметіазид, бензтіазид, циклотіазид, хінетіазон, гідрофлуметіазид, політіазид, трихлорометіазид і етакринову кислоту.

Прикладом знижувальних вміст холестерину засобів, що використовуються, є статини.

Перетворення 3-гідрокси-О-метилглутарилкоферменту А (HMGCoA) в мевалонат є початковою і визначальною швидкістю стадією в біосинтетичному шляху холестерину. Ця стадія каталізується ферментом HMGCoA редуктазою. Статини інгібують HMGCoA редуктазу від цього каталітичного перетворення. По суті, статини є колективни-

ми потужними засобами, що знижують вміст холестерину.

Статини включають такі сполуки, як симвастатин, описаний в патенті США 4444784, правастатин, описаний в патенті США 4346227, церивастатин, описаний в патенті США 5502199, мевастатин, описаний в патенті США 3983140, велостатин, описаний в патенті США 4448784 і в патенті США 4450171; флувастатин, описаний в патенті США 4739073, компактин, описаний в патенті США 4804770; ловастатин, описаний в патенті США 4231938; далвастатин, описаний в EP-A-738510, флуїндостатин, описаний в EP-A 363934; аторвастатин, описаний в патенті США 4681893, аторвастатин кальцій, описаний в патенті США 5273995; і дигідрокомпактин, описаний в патенті США 4450171, всі вищезазначені документа включені тут як посилання.

Переважні статини включають ловастатин, правастатин, симвастатин і флувастатин.

Аспірин незворотно інактивує тромбоцит циклооксигенази, шляхом ацетилювання цього ферменту на активному сайті. У доповнення до скорочення смертності, аспірин також знижує ризик інсульту і інфаркту міокарда. Точні механізми успішної дії аспірину не відомі.

Приклади

Приклади, описані тут, призначені для ілюстрації різних аспектів здійснення даного винаходу і не призначені для обмеження винаходу яким-небудь чином. Широкомасштабні клінічні випробування (HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study) призначалися для дослідження дії інгібітору ACE раміприлу в порівнянні з плацебо по зменшенню числа випадків серцево-судинних кризів. 9297 пацієнтів з високою мірою ризику (≥ 55 років з ознаками судинного захворювання або цукрового діабету плюс один додатковий фактор ризику) без відомих низьких EF або HF були рандомізовані для отримання Раміприл (Ramipril) (від 2,5 мг до 10 мг/день) або відповідного плацебо протягом часу, що середньому дорівнював 5 рокам. Первинним результатом був перший випадок серцево-судинної (CV) смерті, інфаркту міокарда або інсульту. Дослідження було зупинене через 4,5 роки відповідно до незалежних даних і Safety Monitoring Board в зв'язку з переконливою очевидністю успіху лікування. У 646 (13,9%) пацієнтів, що отримували раміприл, і 816 (1,7,5%) пацієнтів, що отримували плацебо, відрізнявся первинний результат (відносний ризик, RR=0,78, довірчий інтервал=95% 0,70-0,86; Portable=0,000002). Було очевидне і значне зниження показників окремо по CV смертності (6,0% проти 8,0%, RR 0,75, Portable=0,0002), по інфаркту міокарда (9,8% проти 12,0%, RR 0,68, Portable=0,0002). Повторні результати, такі як загальна смертність (10,3% проти 12,2%, RR 0,00035), процеси реваскуляризації (16,0% проти 18,4%, RR 0,85, Portable=0,0013), зупинка серця (0,8% проти 1,2%, RR 0,63; Portable=0,03), серцева недостатність (7,4% проти 9,4%, RR 0,78; Portable=0,0005), і діабетичні ускладнення (6,4% проти 7,7%, RR 0,85; Portable=0,017), були також значно скорочені. Інші результати включали погіршення або нове вияв-

лення стенокардії, або нове виявлення серцевої недостатності (незалежно від госпіталізації).

Раміприл значно знижує смертність, інфаркт міокарда, інсульт, процеси ревазуляризації і серцеву недостатність, і запобігає діабетичним ускладненням у великої групи пацієнтів з високою мірою ризику без низького EF або серцевої недостатності.

Протоколи і результати викладені в прикладах, представлених тут нижче.

Приклад 1

План дослідження

У подвійному сліпому, 2х2 факторному, рандомізованому дослідженні, HOPE оцінювали раміприл або вітамін Е на 9541 пацієнтах. В піддослідженні на 244 пацієнтах вивчали дію низької дози (2,5 мг/день) в порівнянні з дією повної дози (10 мг/день) Раміприлу. Первинний результат у цих 244 пацієнтів відображений як примітка до таблиці 3. Таким чином, звіт про основні результати представлений для 9297 пацієнтів, рандомізованих для отримання 10мг Раміприлу або еквівалентного плацебо. Про результати дії вітаміну Е повідомляється окремо. План HOPE був опублікований (Can J Cardiology 1996; 12 (2); 127-137), коротке резюме викладене нижче:

Включення/виключення пацієнта

Відбирали чоловіків і жінок, вік яких дорівнював 55 рокам і старше, що мають попереднє захворювання коронарної артерії, інсульт, захворювання периферичних судин або цукровий діабет, і, принаймні, один інший фактор ризику (поточна або попередня гіпертензія, підвищений загальний вміст холестерину, низький HDL холестерину, постійне куріння сигарет, відома мікроальбумінурія або попереднє судинне захворювання). Пацієнти, у яких був HF, як відомо, повинні мати низьку EF, ті, які приймали ACE-I або вітамін Е, з некерованою гіпертензією або маніфестувавшою нефропатією, або з недавнім ІМ (<4 тижнів) були виключені. На цьому масштабному, простому експерименті було непрактично оцінювати функцію лівого шлуночка у всіх пацієнтів (крім тих, хто мав серцеву недостатність або мав потребу в ACE-I). Замість цього, ехокардіограми були виконані у всіх пацієнтів (n=496) з 3 груп, які увійшли в піддослідження. У 2,6% було виявлено, що EF<0,40. Додатково, перевірка карт показала, що у 5285 пацієнтів проводилася попередня рандомізація і оцінка шлунокової функції. Тільки у 409 (7,7%) була зареєстрована низька EF, і жоден не мав серцеву недостатність до рандомізації. Передбачався окремий аналіз тих зареєстрованих, які мали постійний EF (n=4876). Після отримання письмової повідомної згоди, всі відібрані пацієнти вступили в фазу, коли вони приймали 2,5мг Раміприлу OD протягом 7-10 днів, і далі відповідне плацебо протягом 10-14 днів. Пацієнти, які не дотримували режим (приймали <80% пілюль), у кого спостерігалися побічні ефекти, з розвиненим патологічними рівнями креатиніну або калію, або ті, хто відкликали згоду, були виключені. 9541 були включені; 9297 були рандомізовані для отримання Раміприлу по 10мг/день або відповідного плацебо, а 244 рандомізовані для низької дози (2,5мг/день) Раміприлу.

При рандомізації пацієнтів розподіляли для отримання Раміприлу по 2,5мг OD протягом одного тижня, потім 5мг OD протягом подальших 3 тижнів, і далі 10мг один раз щодня, або відповідного плацебо. Крім того, всі пацієнти були рандомізовані для вітаміну Е 400 МО/день або відповідного плацебо. Подальші відвідування відбувалися через 1 місяць, 6 місяців, і потім з 6-місячними інтервалами. При кожному відвідуванні збирали дані по подіях, режимі і побічних ефектах, що приводять до зміни лікування, яке досліджується. Всі первинні і вторинні події реєструвалися на додаткових формах і централізовано встановлювалися з використанням стандартних формулювань.

Організація дослідження: пацієнтів набирали протягом 18-місячного періоду (з грудня 1993 року до червня 1995 року) з центрів в Канаді (129), США (27), 14 західноєвропейських країн (76), Аргентини і Бразилії (30) і Мексики (5). Експертна рада кожної установи приймала протокол. Дослідження було організоване і координувалося Canadian Cardiovascular Collaboration Project Office, розташованим в Preventive Cardiology and Therapeutics Research Program, Hamilton Health Science Corporation Research Centre, McMaster University, Гамільтон, Канада. Додаткові офіси проекту розташовувалися в Лондоні, Англія; Сан-Паулу, Бразилія і Розаріо, Аргентина. Відповідальність за загальне дослідження була взята на себе Підготовчим Комітетом.

Статистичний аналіз: Дослідження спочатку розробляли для проведення учасниками в середньому протягом 3,5 років. Однак перед закінченням цього періоду Підготовчий Комітет (всі результати отримані сліпим методом) затвердив можливе продовження, доти, поки лікування не дасть свій повний ефект, і рекомендувало продовжити період до 5 років. Приймаючи швидкість криза, рівну 4% щорічно протягом 5 років, у 9000 пацієнтів була б 90% здатність виявити 13,5% відносного скорочення ризику, використовуючи 2-х сторонню альфа від 0,05, що аналізується, з метою лікування причини. Криві виживаності оцінювали, використовуючи метод Kaplan-Meier, і порівнювали лікування, використовуючи протокол послідовних вимірювань. Через план факторного експерименту, всі дослідження були стратифікованими для рандомізації до вітаміну Е або контролю. Субосновні аналізи проводили, використовуючи дослідження на взаємодію на Cox регресійної моделі. Ця модель також використовувалася для оцінок ефекту лікування, встановленого для будь-якого дисбалансу в ключових прогностичних факторах. Встановлений і невстановлений аналізи забезпечували фактично ідентичні результати, тому передбачалися тільки невстановлені оцінки.

Проміжний аналіз, контроль даних і раннє завершення: Незалежні дані і безпечне інформаційне табло (DSMB) контролювали протікання всіх аспектів дослідження. Були заплановані чотири формальних проміжних дослідження. Статистичний кордон контролю для успіху вимагає перетину чотирьох допустимих відхилень для першої половини експерименту і трьох допустимих відхилень у другій половині. Для шкоди відповідні кордони були трьома і двома допустимими відхиленнями від-

повідно. Рішення зупиняти або продовжувати експеримент залежало б від числа додаткових факторів, включаючи стан результатів серед ключових підгруп. 22 березня 1999 року, незалежний DSMB рекомендував завершення експерименту через очевидне і постійне підтвердження переваги Раміприлу, який мав послідовний і ясний перетин кордонів, що контролюються в двох послідовних видах. (20% відносно зниження ризику в основному результаті з 95% CI від 12% до 28%, $Z = -4,5$; $p=0,00001$). Результати експерименту були оголошені дослідникам на двох зустрічах, проведених 17 квітня і 24 квітня.

Припинення для всіх випадків для основного аналізу було призначене на 15 квітня 1999 року. Останні прийоми проводили з 19 квітня і планували завершити до 30 червня 1999 року.

Приклад 2 Характеристики пацієнтів:

У таблиці 1 представлені початкові характеристики пацієнтів, що беруть участь в дослідженні. Зазначено, що було 2480 жінок (26/7%), 5128 чоловік > 65 років (55,2%), 8160 з ішемічною хворобою (87,8%), 4355 з діагнозом гіпертензії (46,8%) і 3578 з цукровим діабетом (38,5%). Це робить самим осяжним дослідженням ACE-I на жінках, немолодих і серед діабетиків і великої кількості гіпертоніків з високою мірою ризику.

Таблиця 1

Основні характеристики пацієнтів, підданих експерименту HOPE

	Раміприл n (%)	Плацебо N (%)
Число рандомізованих	N=4645	N=4652
Середній вік	66(7)	66(7)
Число жінок	27,5	25,8
Анамнез ішемічної хвороби серця	3691 (79,5)	3784(81,3)
Інфаркт міокарда	2410(51,9)	2482 (53,4)
< 1 року	452 (9,7)	445 (9,6)
> 1 року	1985 (42,7)	2070 (44,5)
Стійка стенокардія	2538 (54,6)	2609(56,1)
Нестійка стенокардія	1179(25,4)	1188(25,5)
Операція CABG	1192(25,7)	1207 (25,9)
PTCA	853 (18,4)	806(17,3)
Інсульт або короточасні ішемічні приступи	500(10,8)	513(11,0)
Захворювання периферичних судин	1963 (42,3)	2083 (44,8)
Гіпертензія	2212(47,6)	2143(46,1)
Цукровий діабет	1808 (38,9)	1770(38,0)
Відоме підвищення вмісту загального холестерину	3036 (65,4)	3089 (66,4)
Відомий низький LDL	842(18,1)	882(19,0)
Постійне куріння сигарет	645 (13,9)	674 (14,5)
Препарати на основі:		
Бета-блокатори	1820 (39,2)	1853(39,8)
Аспірин/інші антитромбоцитарні засоби	3497 (75,3)	3577 (76,9)
Засіб, що знижує вміст ліпідів	1318(28,4)	1340(28,8)
Сечогінні засоби	713(15,3)	706(15,2)
Блокатори кальцієвого каналу	2152 (46,3)	2228 (47,9)
ЕКГ гіпертрофії лівого шлуночка	378 (8,1)	405 (8,7)
Число з мікроальбумінурією	955 (20,6)	1008 (21,7)
Кров'яний тиск	139/79	139/79
Частота серцевих скорочень	69	69
Індекс маси тіла	28	28

CABG=операція аортокоронарного шунтування, PTCA=крізьшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика, No=число, LDL=ліпопротеїн низької щільності. Захворювання периферичних судин включає переміжну кульгавість, хворобу периферичних артерій в анамнезі або відношення ВР на гомілковостопному суглобі < 0,90.

Приклад 3

Режим

Серед розподілених в групу, приймаючих Раміприл, частка таких, що були піддані дослідженню або відкритій мітці ACE-I становила 87,4% у 1 рік, 85,2% у 2 рік, 82,2% в 3 рік, 75,5% в 4 рік і 78,3%

при останньому відвідуванні. 82,9% приймали 10мг Раміприлу в 1 рік, 74,8% у 2 рік, 71,0% в 3 рік, 62,8% в 4 рік і 64,6% при останньому відвідуванні. Серед розподілених для плацебо, частка відкритої мітки ACE-I становила 3,4%, 6,0%, 8,1%, 10,7% і 12,7% відповідно. На завершальній стадії вивчення 1,6% пацієнтів, що приймали Раміприл і 1,9% пацієнтів, що приймали плацебо, приймали рецепторний антагоніст ангіотензину-2. Найбільш загальні причини для переривання сліпого лікування препарату виділені в Таблиці 2. Більшість пацієнтів в групі, що приймали Раміприл, припинили приймати препарати від кашлю (7,2% проти 1,7%)

або гіпертензії (1,8% проти 1,4%). Для порівняння, більшість пацієнтів, з тих, що приймають плацебо, припиняли сліпе лікування нелікованої гіпертензії (0,3% проти 0,6%) або клінічного криза (1,9% проти 2,4%). Частка пацієнтів, що приймали недосліджений ACE-I проти серцевої недостатності, дорівнювала 3,3% в активній групі і 4,5% в групі, що приймає плацебо, проти протеїнурії дорівнювала

1,4% проти 1,6%, і для лікування гіпертензії 4,4% проти 6,2%. Використання відкритої мітки A-2 рецепторних антагоністів в обох групах було низьким (1,6% проти 1,9%), але причини відображають характеристики, подібну використанню ACE-інгібіторів (серцева недостатність 0,6% проти 0,8%, гіпертензія 1,1% проти 1,3%).

Таблиця 2

Причини переривання сліпого лікування

	Раміприл	Плацебо
No. Рандомізованих	4645	4652
No. що припинили в будь-який час*	1370(33,0)	1247 (30,7)
No. що постійно припинили*	1207(29,1)	1087 (26,7)
Причини для припинення		
Кашель	335 (7,2%)	81 (1,7%)
Гіпотензія/запамочення	82 (1,8%)	65(1,4%)
Хвороба Квінке	16(0,3%)	12(0,3%)
Некерована гіпертензія	16(0,3%)	30 (0,6%)
Клінічні кризи	90(1,9%)	113(2,4%)
Недосліджений ACE-I	124 (2,7%)	187(4,0%)
Причини для використання відкритої мітки ACE-I		
Серцева недостатність	231 (5,0%)	320 (6,9%)
Протеїнурія	63 (1,4)	73 (1,6%)
Гіпертензія	205 (4,4%)	289 (6,2%)

* - % живих

Приклад 4

Кров'яний тиск

Спочатку ВР дорівнював 139/79 в обох групах.

Він поменшав до 133/76 в активній групі і до 137/78 в контрольній групі за 1 місяць, 135/76 і 138/78 через 2 роки і 136/76 і 139/77 на завершальній стадії дослідження.

Приклад 5

Основні результати і сукупна смертність (Таблиця 3)

З 646 пацієнтів в групі приймаючих Раміприл (13,9%) перенесли CV смерть, MI або інсульт, відносно 816 (17,5%) в групі плацебо (RR 0,78, 95% CI 0,70-0,86; $p=0,000002$). Крім того, спостерігалося значне зниження окремо CV смертності (278 проти 371, RR 0,75, 95% CI 0,64-0,87; $p=0,0002$), MI (453 проти 559, RR 0,80, 95% CI 0,71-0,91; $p=0,0005$) і інсульту (155 проти 225, RR 0,68, 95% CI 0,56-0,84; $p=0,0001$). Кількість причин смертності була також значно знижена (476 проти 567, RR 0,83, 95% CI 0,74-0,94; $p=0,0035$).

Таблиця 3

Основний результат в експерименті HOPE

	Раміприл	Плацебо	RRR (95% CI)	Z	Логарифмічний ряд p
No. рандомізованих	4645	4652			
CV смерть, IM, інсульт	646 (13,9)	816 (17,5%)	0,78 (0,70-0,86)	-4,75	0,000002
CV смерть	278 (6,0%)	371 (8,0%)	0,75 (0,64-0,87)	-3,72	0,0002
IM	453 (9,8%)	559 (12,0%)	0,80 (0,71-0,91)	-3,49	0,0005
Інсульт*	155 (3,3%)	225 (4,8%)	0,68 (0,56-0,84)	-3,70	0,0002
Сумарна смертність	476 (10,3%)	567 (12,2%)	0,83 (0,74-0,94)	-2,92	0,0035

* - додаткові 34/244 кризи з низькою дозою Раміприлу.

Включення цих кризів доведе до 13,9% основні кризи з Раміприлом відносно 17,5% з плацебо (RRR 0,78, 95% CI 0,70-0,86). Зверніть увагу, що пацієнти могли мати більше ніж один криз.

Приклад 6

Додаткові і інші результати (Таблиця 4)

Було значне скорочення числа пацієнтів, що зазнають процесів реваскуляризації (742 проти 854, RR 0,85, 95% CI 0,77-0,94; $p=0,0013$), і тенденція до зниження кількості госпіталізацій HF (150 проти 176; RR 0,84, 95% CI 0,68-1,05; $p=0,13$). Од-

нак не було надано ніякої дії відносно кількості госпіталізацій пацієнтів з нестійкою стенокардією. Було також значне скорочення числа пацієнтів із зупинками серця (37 проти 58, RR=0,63, $p=0,03$) стенокардією, що погіршується (1104 проти 1220, RR=0,78, $p=0,0005$), новою серцевою недостатністю (343 проти 435, RR=0,78, $p=0,0005$), новим діагнозом цукрового діабету (108 проти 157, RR=0,69, $p=0,003$), або відчують діабетичні ускладнення (319 проти 378, RR=0,85, $p=0,018$).

Таблиця 4

Додаткові і інші результати експерименту HOPE

	Раміприл	Плацебо	RRR (95% CI)	Z	Логарифмічний Ряд P
№ рандомізованих	46475	4652			
Додаткові результати					
Реваскуляризація*	742 (16,0%)	854 (18,4%)	0,85 (0,77-0,94)	-3,22	0,0013
Госпіталізація з нестійкою стенокардією*	564 (12,1%)	573 (12,3%)	0,98 (0,87-1,10)		n.s.
Діабетичні ускладнення + *	298 (6,4%)	357 (7,7%)	0,83 (0,71-0,97)	-2,39	0,017
Госпіталізація з серцевою недостатністю *	150 (3,2%)	176 (3,8%)	0,84 (0,68-1,05)	-1,53	0,13
Інші результати					
Всі випадки серцевої недостатності **		435 (9,4%)	0,78 (0,67-0,90)	-3,51	0,0005
Зупинка серця	37 (0,8%)	58 (1,2%)	0,63 (0,42-0,96)	-2,19	0,03
Погіршення стенокардії **	1104 (23,8%)	1220 (26,2%)	0,88 (0,81-0,96)	-2,98	0,0029
Новий діагноз цукрового діабету	108 (3,8%)	157 (5,5%)	0,69 (0,54-0,88)	-3,01	0,0026
UA з ECG змінами	179 (3,4%)	185 (4,0%)	0,96 (0,78-1,18)	-	n.s.

Зареєстровані кризи, ** включають випадки незалежно від госпіталізації. + діабетичні ускладнення, що включають діабетичну нефропатію, гемодіаліз і лазерну терапію для діабетичної ретинопатії.

Приклад 7

Аналіз підгрупи (Таблиця 5)

Позитивну дію на основний результат послідовно спостерігали у пацієнтів, хворих і не хворих на цукровий діабет; жінок і чоловіків, з ознаками

судинного захворювання, і без таких до і старше за 65 років, з і без гіпертензії на початковій стадії, і з і без мікроальбумінурії на початковій стадії. Додатково, була очевидна користь для обох груп пацієнтів, що входять в дослідження, з або без ознак захворювання коронарної артерії, з і без ІМ і серед тих ($n=4676$), у кого відмічався EF > 0,40 (317/2339 проти 427/2337, RR 0,73, 95% CI 0,63-0,84, $p=0,00002$).

Таблиця 5

Дія Раміприлу відносно плацебо, в різних підгрупах: зверніть увагу на послідовність результатів і те, що CI вище за 95% складає менше ніж 1 в більшості прикладів.

	Число пацієнтів	Частка плацебо	Основний комплексний] результат RRR(95% CI)
А) Попередньо визначені підгрупи			
CVD +	8160	18,5	0,78 (0,71-0,87)
CVD-	1137	10,1	0,81 (0,56-1,20)
Діабет +	3578	19,6	0,76 (0,65-0,89)
Діабет -	5719	16,3	0,79 (0,69-0,91)
В) Інші підгрупи			
Вік < 65	4169	14,0	0,82 (0,70-0,98)
Вік 65 +	5128	20,5	0,75 (0,66-0,85)
Чоловіки	6817	18,5	0,79 (0,70-0,89)
Жінки	2480	14,7	0,76 (0,61-0,95)
Гіпертензія +	4355	19,0	0,75 (0,65-0,87)
Гіпертензія -	4942	16,3	0,81 (0,70-0,93)
CAD +	7475	18,4	0,80(0,71-0,89)
CAD-	1822	13,9	0,71 (0,54-0,93)
Попередній ІМ +	4892	20,7	0,79 (0,69-0,90)
Попередній ІМ -	4405	14,0	0,77(0,65-0,91)
Церебро VD +	1013	25,5	0,73 (0,56-0,95)
Церебро VD -	8284	16,6	0,79(0,71-0,88)
PVD +	4046	21,8	0,74 (0,64-0,86)
PVD-	5251	14,1	0,84 (0,72-0,98)
MA +	1963	26,1	0,71 (0,59-0,86)
MA-	7334	15,2	0,82 (0,72-0,92)

CVD = серцево-судинне захворювання, CDA = ішемічна хвороба серця, MA = мікроальбумінурія, PVD = захворювання периферичних судин

Приклад 8

Період часу корисної дії

Зниження в основному результатів було очевидне протягом 1 року після рандомізації (167 проти 197, RR 0,85; 95% CI 0,69-1,04), і стало статистично значущим через 2 роки (323 проти 396; RR 0,81; 95% CI 0,70-0,94). Зумовлений виживанням до попереднього року, відносний ризик у другому році дорівнював 0,78, в третьому 0,74, і 0,73 в четвертому році.

Дослідження

Експеримент HOPE остаточно підтверджує, що Раміприл, ACE-I є корисним для великого кола пацієнтів без ознак LV систолічної дисфункції або HF, які мають високу міру ризику майбутніх серцево-судинних кризів. Є очевидні скорочення кожного з випадків смерті, ІМ і інсультів. Коронарні ревазуляризації, зупинки серця і розвиток серцевої недостатності також очевидно скорочені. Раміприл також знижує ризик діабетичних ускладнень; і розвиток цукрового діабету серед недіабетиків.

Більш широке розповсюдження корисної дії ACE-I в теперішній час

Ці дані істотно збільшують чисельність тих, хто міг би отримати користь з ACE-I, і доповнюють попередні знання про пацієнтів з низьким EF або HF і гострим ІМ. Основним обґрунтуванням дослідження HOPE було те, що інгібування ACE запобігатиме кризам, які стосувалися ішемії і атеросклерозу, в доповнення до серцевої недо-

статності і дисфункції лівого шлуночка. Унікаючи можливої плутанини в тлумаченні результатів цього дослідження, автори навмисно обмежили свій експеримент пацієнтами без HF і виключили з відомим низьким EF. Вивчення включало, однак, велику кількість індивідуумів з ризиком отримання результатів, пов'язаних з прогресією атеросклерозу і тромботичної судинної оклюзії. Таким чином, було включене широке коло пацієнтів з будь-яким виявом захворювання коронарної артерії (наприклад, нестійка стенокардія, стійка стенокардія або попередня ревазуляризація), цереброваскулярного захворювання в анамнезі або захворювання периферичних артерій. У результаті, автори змогли продемонструвати значення ACE-I на широкому колі пацієнтів з рядом клінічних виявів атеросклерозу, який збільшує ризик CV смерті, ІМ або інсульту. Цей метод не є ні основним, ні додатковим запобіганням, але є певною мірою стратегією профілактики високої міри ризику, яка швидше включає індивідуумів з високою імовірністю майбутнього криза, чим включає пацієнтів виключно по присутності певного фактора ризику або випадку певного серцево-судинного криза. Дані результати свідчать про успіх цього методу в ідентифікації групи пацієнтів з високою мірою ризику зі значною часткою CV кінцевих точок, які, ймовірно, отримають користь з терапії, що запобігає прогресії атеросклерозу або його ускладненням. Ці дані поряд з даними попередніх експериментів мають головне клінічне значення і вказують, що документальне підтвердження низького EF на HF не повинно бути критерієм для використання ACE-I протягом трива-

лого терміну у пацієнтів з високою мірою ризику CV кризів, за рахунок інших клінічних критеріїв.

Було 3578 пацієнтів з цукровим діабетом, що входили в дослідження, з них 1100 не мали ніяких клінічних виявів CVD, і їх ризик CV виходів був більш низький, приблизно на половину. Незважаючи на це, RRR, який ми спостерігали, був сумісний із загальною корисною дією в експерименті і у таких діабетиків комплексний результат CV смерті, ІМ, інсульту, зупинки серця, ревааскуляризації і діабетичних ускладнень був значно скорочений.

Корисні дії ACE-I, подібні іншим профілактичним методикам

Величина корисної дії ACE-I була, принаймні, такою ж, як спостерігалася з іншими додатковими засобами профілактики, такими як бета-блокатори (Yusuf S et al., *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27 (5): 335-371), аспірин (BMJ 1994; 308 (6921): 81-106) і зпалювачі жиру (Law M. *Lipids and cardiovascular disease*. Chpt 13 B: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ. (Eds), *Evidence Based Cardiology*. London: BMJ Books, 1998. PG. 191-205) протягом 4-літнього періоду лікування. Дане широке коло пацієнтів HOPE і попередні експерименти ACE-I - вельми переконливий доказ корисної дії в доповнення до інших ефективних терапій і високої переносності, ACE-I грає головну роль в CV профілактиці і лікуванні. Відносне зниження ризику на першому році експерименту дорівнювало приблизно 11%, збільшуючись до 22% (умовне вираження RRR) у 2-ом році, 26% в 3-ім році і 27% в 4-ому році. Ці дані вказують на дуже швидку появу корисної дії з дивергенцією, що збільшується у другому році, яка, принаймні, зберігається і можливо збільшиться в майбутніх роках. Це означає, що корисні дії ACE-I, ймовірно, будуть постійними і можливо посиляться на більш тривалий проміжок часу лікування.

Корисні дії є додатковими до супутніх перевірених медикаментів

Корисні дії Раміприлу спостерігалися у пацієнтів, що приймають ряд ефективних ліків, таких як аспірин, бета-блокатори і зпалювачі жиру, показуючи, що інгібування ACE пропонує додатковий спосіб для профілактики атеротромботичних ускладнень. Тільки мала частина скорочень CV смерті, ІМ і інсультів могла бути віднесена на зниження ВР, оскільки велика частина пацієнтів, що беруть участь в дослідженні, не страждала гіпертензією (по стандартних визначеннях) і різниця в зниженні ВР була надзвичайно помірною (-3 систолічний/-2 діастолічний міліметрів ртутного стовпа). Зниження на 2мм при зниженні діастолічного ВР могло б щонайбільше пояснювати близько половини скорочень інсультів і близько однієї чверті скорочень інфаркту міокарда (Collins R. et al., *Lancet* 1990; 335(8693): 827-838). Однак недавні експерименти, такі як Hypertension Optimum Treatment (Hansson L. et al., *Lancet* 1998; 351 (9118): 1755-1762) показують, що для пацієнтів з високою мірою ризику, наприклад, діабетиків, воно може бути корисне для пониження ВР навіть в межах "нормального" відхилення. Крім того, недавній повторний аналіз Framingham

Heart Study, заснованого на 20-літніх даних ВР (Clarke R. et al., *Am J Epidemiology* 1999; 150 (4): (друкується) показав, що рівень корисної дії, очікуваної від більш низького ВР, можливо, був недооцінений. Незважаючи на ці міркування, можливо, що додаткові прямі механізми ACE-I на серце або судинні мережі мали значення. Вони включають протидію прямим діям ангіотензину-II на звуження судин, проліферацію гладком'язових клітин судин (Lonn EM et al., *Circulation* 1994; 90(4): 2056-2069) і руйнування бляшок (Schieffler B. et al., *Circulation* (друкується)); поліпшення функції судинного ендотелію, зниження LV гіпертрофії і посилення фібринолізу (Lonn Em et al., *Circulation* 1994; 90 (4): 2056-2069).

Також спостерігалася скорочення числа пацієнтів з розвитком або госпіталізованими внаслідок серцевої недостатності у пацієнтів без ознак погіршення LV систолічної функції. Ці дані доповнюють SOLVD профілактичний експеримент у пацієнтів з низьким EF, і SAVE експерименти (низька EF раннього пост-ІМ) які показали, що ACE-I запобігає розвитку серцевої недостатності; і експерименти на пацієнтах із зареєстрованим низьким EF і HF, які показали скорочення числа госпіталізації через серцеву недостатність. HOPE і ці дослідження показують, що ACE-I, ймовірно, буде оцінена пацієнтами з високою мірою ризику розвитку серцевої недостатності незалежно від міри систолічної дисфункції лівого шлуночка. Однією проблемою, яка повинна бути розглянута, є міра, при якій результати можуть бути порушені включенням пацієнтів з невиявленим низьким EF. Вона, ймовірно, буде дуже низькою, тому що а) обширне додаткове дослідження в 3 центрах, що включає 468 впорядкованих пацієнтів показало, що тільки 2,6% мали EF нижче за 0,40, б) обширне вивчення карти встановило тільки <5% пацієнтів з низьким EF до рандомізації; і с) очевидна корисна дія (RR 0,73, 95% CI 0,63-0,84; p=0,00002) була помічена в підгрупі пацієнтів (n=4676) з відміченою шлуночковою функцією, що зберігається, а також у пацієнтів без попереднього ІМ. (RR 0,79, 95% CI 0,69-0,90; p=0,0004)

Можливі механізми корисної дії при цукровому діабеті

Спостерігалася відмічене скорочення числа пацієнтів з діабетичними ускладненнями, що розвиваються, і числа тих, що недавно діагностуються як хворі на цукровий діабет. Ці результати можуть бути опосередковані поліпшенням інсулінової чутливості або зменшенням печінкового кліренсу інсуліну. Результати також узгоджуються з результатами недавно проведеного Captopril Prevention Project експерименту (Hansson L. et al., *Lancet* 1999; 35.3 (9153): 611-616), який показав скорочення числа пацієнтів з недавно діагностованим цукровим діабетом у рандомізованих для каптоприлу в порівнянні з сечогінним засобом або бета-блокатором, і іншими експериментами, що показують, що прогресія діабетичної нефропатії у діабетиків типу II, що приймали інгібітор ACE-I, знижена (Ruggenenti P. et al., *Lancet* 1.999; 354 (9176): 359-364).

Безпека і переносимість

АСЕ-інгібітор Раміприл звичайно добре переноситься в експерименті. Крім збільшення числа пацієнтів, що припинили прийом Раміприлу через кашель (перевищення 5%), ніякий інший побічний ефект не зустрічався значно більш часто. Було незначне збільшення числа пацієнтів, що припинили прийом препарату через запаморочення/гіпотонію (0,3%). Велика частина пацієнтів (приблизно 80%) продовжувала приймати АСЕ-I протягом 4,2-річної тривалості експерименту.

Висновок

Дослідження HOPE ясно показує, що Раміприл, довго діючий інгібітор АСЕ-I, знижує смертність, ІМ, інсульти, швидкість ревазуляризації, зупинку серця, знову діагностовану серцеву недостатність і діабетичні ускладнення у широкого кола пацієнтів з високою мірою ризику. Введення 1000 пацієнтам інгібітору АСЕ-I протягом 4 років

уберегло 160 пацієнтів від настання будь-якого з вищезгаданих кризів.

Змісти всіх патентів, патентних заявок, виданих статей, книг, довідників і рефератів, згаданих тут, включені тут повністю як посилання, щоб найбільш повно описати рівень техніки, до якого винахід відноситься.

Оскільки різні зміни можуть бути зроблені у вищеписаному об'єкті без відходу від галузі і суті винаходу, це означає, що вся структура об'єкта, що міститься у вищезгаданому описі, відображена в супутніх малюнках або визначена в додаткових пунктах, інтерпретованих як описовий і ілюстративний, а не в значенні обмеження. Можливі різні модифікації і варіанти даного винаходу в світлі вищезгаданих вчень. Тому повинно бути зрозуміло, що в межах додаткових пунктів винахід може бути виконаний інакше, ніж в конкретному описі.