

УДК 616.379-008.64+616.12-008.331.1]-056.52-085.225.2

Л.В. Журавлева, И.А. Ильченко

Харьковский национальный медицинский университет

Клиническая эффективность ингибитора АПФ рамиприла у больных с метаболическими факторами риска

АННОТАЦИЯ

В статье обобщены патогенетические механизмы артериальной гипертензии (АГ) и метаболических нарушений, а также терапевтическая направленность действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в частности рамиприла.

Цель исследования: оценка гипотензивной эффективности препарата рамиприл в суточной дозе 5 и 10 мг и его влияния на суточный профиль АД у пациентов с метаболическими факторами риска.

Материалы и методы исследования. Обследованы 58 пациентов (средний возраст – 54,8±6,7 года) с мягкой и умеренной АГ в сочетании с метаболическими факторами риска. Оценивали эффективность гипотензивной монотерапии препаратом на протяжении 12 нед по данным офисного измерения (АДоф) и суточного мониторирования АД и ее влияние на биохимические показатели метаболического статуса и качество жизни пациентов.

Результаты исследования. Установлено, что рамиприл в дозе 5–10 мг/сут способствует достоверному снижению и нормализации показателей суточного профиля АД, хорошо переносится больными, является метаболически нейтральным, повышает качество жизни, улучшает самочувствие больных.

Вывод. Препарат рамиприл может быть использован для монотерапии у больных с мягкой и умеренной АГ и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, рамиприл, лечение.

Основной задачей лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и предупреждение поражения органов-мишеней, снижение риска ассоциированных клинических состояний и смертности.

Между метаболическими нарушениями и кардиоваскулярными заболеваниями существует тесная взаимосвязь. У больных с АГ нередко выявляют изменения углеводного обмена – нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет 2-го типа (СД-2); развитие проатерогенных дислипидемий – повышение содержания триглицеридов (ТГ) сыворотки крови, снижение холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышение ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); нарушение жирового обмена с развитием абдоминального ожирения; гиперурикемия; изменения в системе фибринолиза. Данный симптомокомплекс объединяется в понятие метаболический синдром (МС), в основе которого лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность (ИР) с формированием

компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ). Развивающиеся ИР, ГИ и гипергликемию рассматривают как факторы, способствующие патогенезу АГ и прогрессированию атеросклероза [3, 26].

Формирование ГИ и АГ имеют много общих патогенетических механизмов. Прежде всего это развивающаяся блокада трансмембранных ионообменных механизмов – Na⁺-, K⁺- и Ca⁺⁺-зависимой АТФазы с повышением содержания внутриклеточного Na⁺ и Ca⁺⁺ и снижением содержания K⁺, которые приводят к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям. Кроме этого, повышение реабсорбции Na⁺ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона приводит к задержке жидкости с развитием гиперволемии, повышению содержания Na⁺ и Ca⁺⁺ в стенках сосудов. Параллельно с этим происходит стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует сужению просвета артериол и увеличению сосудистого сопротивления. Происходит стимуляция активности симпатической нервной системы и ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [6, 10, 15, 27].

В патогенезе АГ, связанной с метаболическими нарушениями, важную роль играют нарушения функции эндотелия. С одной стороны, инсулин обладает сосудистым протекторным эффектом за счет потенцирования высвобождения оксида азота (NO) эндотелиальными клетками и инсулиноусловленной вазодилатации. С другой стороны, инсулин содействует повреждающим сосудистым влияниям за счет стимуляции различных факторов роста (тромбоцитарный, инсулиноподобный, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов), что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, пролиферации фибробластов сосудистой стенки, увеличению синтеза коллагена, накоплению внеклеточного матрикса, продукции ингибитора активатора плазминогена. Таким образом, при наличии ГИ уменьшается ответ на вазодилатацию и усиливается реакция вазоконстрикции. Инсулин также стимулирует синтез двух атерогенных факторов: эндотелина и ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (РАІ1) [7, 14, 16, 17, 25].

Доказано, что механизмы действия мощного вазоконстриктора – ангиотензина II (АТ II) обусловлены не только его прессорным действием на сосудистую стенку, но и целым рядом других эффектов, таких как протромбогенные свойства, пролиферативное действие, индукция оксидантного стресса. Экспериментально подтверждено увеличение образования под действием АТ II активных форм кислорода (супероксид анион), а образующиеся продукты оксидантного стресса, в свою очередь, снижают активность NO. В настоящее время АТ II признается антагонистом NO, так как во многом обладает противоположным действием. Таким образом, ингибирование аденозинпревращающего фермента (АПФ) восстанавливает баланс между двумя вазоактивными системами – АТ II и NO [4, 13].

Гипотензивная терапия при МС должна быть многоцелевой, а применяемые гипотензивные препараты должны не только разрывать патогенетическую цепь при АГ, но быть метаболически нейтральными и компенсировать метаболические нарушения, предупреждать раннее поражение или способствовать регрессу поражения органов-мишеней, снижать общий риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них [5].

Этим требованиям в наибольшей мере отвечают препараты ингибиторы АПФ (иАПФ) и антагонисты кальция (АК) благодаря выраженным антигипертензивным и органопротекторным свойствам, и метаболической нейтральности [5, 20].

Препараты иАПФ являются препаратами выбора при лечении АГ у больных с МС. Это связано, во-первых, с патогенетической обоснованностью их применения, направленной на снижение активации РААС при ИР и во-вторых, с целым рядом преимуществ препаратов этого класса, доказанных в клинических исследованиях. Важнейшими свойствами иАПФ являются: снижение ИР и улучшение гликемического контроля; отсутствие

отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен (FASET, ABCD, CAPPP, HOPE, UKPDS); вазопротекторное действие: регресс сосудистого ремоделирования; антиатеросклеротическое действие (SECURE-HOPE-substudy); нефропротекторное действие при диабетической и недиабетической нефропатии (FACET, MICRO-HOPE, REIN, EUCLID, AIPRI); коррекция эндотелиальной дисфункции, благоприятное воздействие на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз (NO, простаглицлина, эндотелина, эндотелийзависимого фактора гиперполяризации, прокоагулянтного потенциала, тканевого активатора плазминогена, агрегации тромбоцитов (TREND). В целом ряде крупных многоцентровых исследований была доказана способность этих препаратов предупреждать сердечно-сосудистые осложнения (CAPPP, HOPE, UKPDS, STOP Hypertension 2, ALLHAT), в том числе и у больных с СД-2 [8, 11, 18, 19, 22, 24, 28].

Гемодинамической основой действия иАПФ является уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления через блокаду РААС, а позитивное влияние на углеводный обмен может быть объяснено вазодилатацией, ведущей к улучшению кровоснабжения скелетных мышц и, как следствие, улучшению инсулинстимулированного транспорта глюкозы в мышцах. Более того, опосредованно снижая выработку норадреналина и поступления в клетку Ca^{++} – главного внутриклеточного передатчика констрикторных сигналов, механизм действия иАПФ в некоторой степени повторяет механизм действия АК. Возможно, снижение концентрации ионов Ca^{++} в крови и повышение ионов Mg^{++} на фоне терапии иАПФ является причиной снижения ИР [14, 23, 25].

В настоящее время общепризнанными являются два возможных механизма влияния иАПФ на метаболические нарушения. Во-первых, блокада образования АТ II, приводящая к устранению сосудосуживающего действия, уменьшению выработки альдостерона и антидиуретического гормона и задержке натрия и воды в организме и сосудистой стенке, подавлению прямого митогенного эффекта АТ II, предотвращению и снижению степени уже имеющейся гипертрофии и гиперплазии гладкомышечного слоя в сосудах и миокарде. Во-вторых, повышение уровня брадикинина – мощного эндогенного сосудорасширяющего фактора, приводящее к образованию в сосудистой стенке NO – эндотелиального релаксирующего фактора, что усиливает сосудорасширяющее действие иАПФ и улучшает чувствительность тканей к инсулину [16, 21].

Одним из представителей класса иАПФ является рамиприл, который благодаря особенностям своего действия обладает преимуществами у пациентов с АГ, МС и СД-2 (MICRO-HOPE) [8, 9, 12].

Рамиприл относится к липофильным препаратам и проходит биотрансформацию в печени до активного соединения рамиприлата. Этот механизм позволяет обеспечить мягкий и плавный гипотензивный эффект. Важным отличием препарата является то, что он не снижает АД у лиц с его нормальным уровнем. Рамиприл

оказывает гипотензивный эффект преимущественно в дневное время суток, при этом снижается риск развития ночной гипотензии. Благодаря липофильности и высокой аффинности к АПФ плазмы и тканей рамирил обладает длительным действием, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Он обеспечивает равномерный гипотензивный эффект на протяжении суток, не изменяя естественного ритма колебаний АД, не вызывает постуральной гипотензии и компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Высокая аффинность к тканям миокарда, эндотелию сосудов, почечным канальцам и клубочкам обеспечивает органопротекторное действие рамирила [1, 2, 12].

Цель исследования: оценка гипотензивной эффективности препарата рамирил в суточной дозе 5 и 10 мг и его влияния на суточный профиль АД у пациентов с метаболическими факторами риска.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое исследование, в котором приняли участие 58 пациентов (30 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст – $54,8 \pm 6,7$ года) с мягкой и умеренной АГ в сочетании с метаболическими факторами риска. Диагноз верифицировали на основании критериев ВОЗ (2007), ESC/ESH (2013) и Украинской ассоциации кардиологов. Оценивали эффективность гипотензивной монотерапии препаратом рамирил на протяжении 12 нед по данным офисного измерения (АДоф) и суточного мониторинга АД (СМАД, MEDITECH, АВРМ02, Венгрия) и ее влияние на биохимические показатели метаболического статуса (липидный спектр сыворотки крови, показатели урикемии, состояние углеводного обмена – толерантность к углеводам, гликемия натощак) и качество жизни пациентов. Оценку СМАД, контролируемых биохимических показателей и качества жизни пациентов проводили дважды – в начале исследования и по окончании наблюдения через 12 нед.

Анализ результатов СМАД проводили согласно общепринятым стандартам с определением среднего систолического (САДср) и диастолического (ДАДср) давления, ЧСС в течение суток, в период бодрствования и сна; учитывали вариабельность систолического (ВСАД) и диастолического АД (ВДАД); «нагрузку давлением» по индексу времени гипертензии (ИврСАД и ИврДАД) в период бодрствования и сна; величину подъема АД в ранние утренние часы и его скорость (УтПСАД, УтПДАД, СкУПСАД, СкУПДАД). Оценку качества жизни пациентов проводили с помощью опросника «Качество жизни у больных гипертонической болезнью», разработанного ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско».

Статистический анализ делали с помощью программы MS Excel v 7.0 с использованием стандартных статистических методов, включая критерии Стьюдента. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

Полученные данные сравнивали с результатами обследования 14 практически здоровых добровольцев, составивших контрольную группу.

На первом этапе исследования из-за возникших нежелательных явлений (сухого кашля) выбыл 1 (1,7%) пациент.

Для оценки эффективности лечения нами были использованы следующие критерии:

1 – «отличный» результат: нормализация уровня САД и ДАД (АДоф $139/89$ мм рт. ст. и ниже и $135/85$ мм рт. ст. и ниже по данным АДср и результатам СМАД);

2 – «хороший» результат: значительное снижение АД (по данным офисных измерений и/или ДАДср снизилось на 10 мм рт. ст. и более, но не до 89 мм рт. ст. по данным офисных измерений; и/или ДАДср не достигло 85 мм рт. ст.);

3 – «удовлетворительный» результат: умеренное снижение АД, но не до нормальных цифр (ДАДоф и/или ДАДср снизилось на 5–9 мм рт. ст., но не до 89 мм рт. ст. по данным офисных измерений и/или ДАДср не достигло 85 мм рт. ст.);

4 – «неудовлетворительный» результат: недостаточное снижение АД (ДАДоф снизилось менее чем на 5 мм рт. ст. и/или СМАД и не достигло 89 мм рт. ст. при офисных измерениях и/или 85 мм рт. ст. для ДАДср).

Результаты исследования и их обсуждение

До лечения у 55 (94%) больных отмечались различные нарушения липидного спектра: повышение уровня ХС ЛПНП ($3,11 \pm 0,14$ ммоль/л; контроль – $1,51 \pm 0,15$ ммоль/л; $p < 0,01$); повышение ТГ ($3,26 \pm 0,42$ ммоль/л; контроль – $0,82 \pm 0,08$ ммоль/л; $p < 0,01$); снижение содержания ХС ЛПВП ($0,98 \pm 0,11$ ммоль/л; контроль – $2,17 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,01$). У 45 (78%) пациентов отмечено абдоминальное ожирение; у 17 (29%) больных наблюдалась гиперурикемия ($1,14 \pm 0,21$ ммоль/л; контроль – $0,34 \pm 0,08$ ммоль/л; $p < 0,01$); у 58,3% были диагностированы нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к углеводам, гипергликемия натощак ($6,29 \pm 1,14$ ммоль/л; контроль – $4,82 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,05$)).

Гипотензивную терапию с использованием препарата рамирил начинали с дозы 5 мг/сут. Если через 2 нед уровень офисного ДАД был 90 мм рт. ст. и выше, дозу препарата повышали до 10 мг/сут.

В результате проведенного лечения препаратом Рамирил® у большинства пациентов был достигнут гипотензивный эффект. При этом отличный результат отмечен у 20 (35,1%), больных, хороший – у 26 (45,6%) и удовлетворительный – у 10 (17,5%). Неудовлетворительный эффект зарегистрирован лишь у одного (1,8%) пациента.

Под влиянием лечения положительный клинический эффект проявлялся в виде улучшения самочувствия больных, уменьшения слабости, приступов головной боли, сердцебиения.

У большей части больных с АГ исходно был зафиксирован суточный профиль АД типа «non-dipper», характеризовавшийся недостаточным снижением АД ночью. В результате лечения количество больных с нормальным суточным профилем АД («dipper») увеличилось за счет уменьшения числа пациентов с недостаточным снижением или повышением АД в ночное время – тип «non-

dipper» и «night-peaker» соответственно, а также за счет уменьшения числа пациентов со значительным снижением АД ночью – «over-dipper» (табл. 1).

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от суточного профиля АД до и после лечения

Показатель	До лечения (n=58)	После лечения (n=57)
Dipper	10	29
Non-dipper	27	19
Over-dipper	11	5
Night-peaker	10	4

Уменьшение количества пациентов с чрезмерным снижением АД в ночное время очень важно, так как именно эти больные представляют группу риска из-за появления и усугубления ночной гипотензии на фоне применения пролонгированных гипотензивных препаратов, а ночная гипотензия ассоциируется с развитием ишемических осложнений.

При анализе АДоф через 12 нед терапии наблюдалось снижение САД на 11,2% ($p<0,05$), ДАД уменьшилось на 9,7% ($p<0,05$), изменений ЧСС не отмечалось.

По данным СМАД отмечено достоверное снижение САДср и ДАДср как за сутки, так и в периоды бодрствования и сна, при этом более существенная положительная динамика показателей отмечена у САДср (табл. 2).

Таблица 2
Изменение САД и ДАД по результатам СМАД под влиянием лечения ($M\pm m$)

Показатель	До лечения (n=58)	После лечения (n=57)
САДср, мм рт. ст.	146,8 \pm 4,2	121,4 \pm 2,5*
ДАДср, мм рт. ст.	85,6 \pm 3,4	78,4 \pm 2,8
САДдн, мм рт. ст.	144,9 \pm 5,8	125,5 \pm 3,2*
ДАДдн, мм рт. ст.	85,4 \pm 4,3	77,5 \pm 2,4
САДн, мм рт. ст.	129,2 \pm 5,1	119,8 \pm 4,2
ДАДн, мм рт. ст.	78,2 \pm 2,3	71,2 \pm 4,2

Примечание: * – достоверность результатов до и после лечения ($p<0,05$).

При оценке параметров «гипертонической нагрузки» установлено, что лечение рамиприлом приводило к достоверному снижению ИврСАД и ИврДАД на 46,2% и 42,8% соответственно ($p<0,05$). Показатели индекса площади также значимо снижались – на 49,7% для САД и на 41,4% для ДАД ($p<0,01$).

Одновременно происходило выраженное снижение показателей величины и скорости утреннего повышения АД. Так, величина УтПСАД уменьшилась на 49,2% ($p<0,05$), УтПДАД на 42,8% ($p<0,05$) при снижении СкУПСАД на 58,7% ($p<0,05$), СуУПДАД на 51,7% ($p<0,05$) (табл. 3).

На фоне терапии рамиприлом достоверно уменьшились исходно повышенные ВСАД и ВДАД в периоды

Таблица 3
Динамика изменения показателей СМАД у обследованных больных под влиянием лечения ($M\pm m$)

Показатель	До лечения (n=58)	После лечения (n=57)
УтПСАД, мм рт. ст.	158,2 \pm 4,8	138,6 \pm 3,7*
УтПДАД, мм рт. ст.	81,4 \pm 3,3	72,2 \pm 2,8*
СкУПСАД, мм рт. ст./ч	8,6 \pm 0,7	7,3 \pm 0,6*
СкУПДАД, мм рт. ст./ч	6,2 \pm 0,6	5,1 \pm 0,5*
ВСАД, мм рт. ст.	17,4 \pm 1,8	14,1 \pm 1,3
ВДАД, мм рт. ст.	13,7 \pm 1,4	12,3 \pm 1,2

Примечание: * – достоверность различий до и после лечения ($p<0,05$).

бодрствования и сна. При этом препарат не оказывал влияния на исходно нормальные показатели ВСАД и ВДАД (см. табл. 3).

Снижение параметров «гипертонической нагрузки», уменьшение величины, скорости утреннего подъема АД и вариабельности АД имеет благоприятное прогностическое значение, так как не только абсолютные цифры АД, но и вышеперечисленные показатели являются самостоятельными факторами риска поражений органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, рамиприл улучшал характеристики исходно измененного суточного профиля АД, не нарушая при этом нормального двухфазного ритма, не оказывая воздействия на нормальную вариабельность АД и снижал повышенную вариабельность, обеспечивая адекватный контроль АД в ранние утренние часы, т. е. отвечал всем основным требованиям, предъявляемым к антигипертензивному препарату пролонгированного действия.

Качество жизни пациентов оценивали по шкале периодичности появления (в баллах от 1 до 4) и выраженности признаков АГ (в баллах от 1 до 4). Отмечено, что через 12 нед лечения уменьшилась головная боль, улучшилась работоспособность, снизилось чувство тревоги, улучшилось настроение, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам. Таким образом, на фоне терапии рамиприлом была достигнута еще одна цель антигипертензивной терапии – улучшение качества жизни пациентов.

Препарат не оказывал отрицательного влияния на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена. На фоне терапии не отмечалось существенных изменений показателей утренней и постпрандиальной гликемии, липидного спектра и уровня мочевой кислоты.

Из 58 человек, включенных в исследование, лишь у одного (1,8%) пациента отмечены нежелательные явления в виде развившегося сухого кашля, что потребовало отмены препарата.

Необходимо отметить, что частота развития побочных эффектов в нашем исследовании была несколько меньше, чем в контролируемых клинических испытаниях по изучению ингибиторов АПФ, в которых частота сухого кашля достигала 3%.

Полученные данные продемонстрировали безопасность и эффективность монотерапии рамиприлом у больных с мягкой и умеренной АГ и метаболическими факторами риска.

Выводы

1. Терапия рамиприлом в дозе 5–10 мг/сут способствовала достоверному снижению САД и ДАД, величины и скорости утреннего подъема АД.
2. Под влиянием лечения у 62% пациентов было достигнуто целевое АД.
3. Терапия с использованием рамиприла способствовала нормализации суточного профиля АД.
4. Препарат не оказывал отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, повышал качество жизни, улучшал самочувствие больных.
5. Рамиприл хорошо переносится больными, редко вызывает нежелательные реакции и может быть использован для монотерапии у больных с мягкой и умеренной АГ и метаболическими нарушениями.

Список литературы

1. Моисеев В.С. Эффекты рамиприла в лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / В.С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 5. – С. 52–58.
2. Преображенский Д.В. Рамиприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с широким спектром терапевтического действия / Д.В. Преображенский, И.Д. Вышинская // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 2. – С. 15–20.
3. Шевченко О.П. Ингибиторы АПФ у больных метаболическим синдромом / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко // Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 42–46.
4. Angiotensin converting enzyme inhibitors in obese hypertensive patients: a multicenter placebocontrolled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group / E. Reisin, M.R. Weir, B. Falkner [et al.] // Hypert. – 1997. – Vol. 30. – P. 140–145.
5. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The Trial on Reversing Endothelial Dysfunction Study / B.G.M. Mancini, G.C. Henry, C. Macay [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 258–265.
6. Clozel M. Mechanism of action of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelial function in hypertension / M. Clozel // Hypertension. – 2011. – Vol. 18. – P. 37–42.
7. Comparative study of four anti hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. / T.J. Anderson, R.W. Overhiser, H. Haber, F.A. Charbonneau // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 31 (2, suppl A). – P. 327A. Abstract.
8. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 145–153.
9. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) / M. Marre, M. Lieve, G. Chatelier [et al.] // BMJ. – 2004. – Vol. 328. – P. 495–499.
10. Effects of ramipril and atenolol on left ventricular mass in hypertensive type 2 (noninsulindependent) diabetic patients with diabetic nephropathy / F.S. Nielsen, P. Rossing, S. Ali [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2012. – Vol. 7. – P. 40A.
11. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 253–259.
12. Gillis C.N. Ramipril and ramiprilat protection of the vascular endothelium against free radicalinduced functional injury / C.N. Gillis, X. Chen, M.M. Merker // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2011. – Vol. 262. – P. 21–26.
13. Hansson L. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomized trial / L. Hansson, L.H. Lindholm, L. Niskanen [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 611–616.
14. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans / G. Bonner, S. Preis, U. Schunck [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2010. – Vol. 15 (Suppl. 6). – P. 46–56.
15. Hernandez A.F. Comparative effectiveness of angiotensin-convertingenzyme inhibitors: Is an ACE always an ace? / A.F. Hernandez, R.A. Harrington // CMAJ. – 2008. – Vol. 178, № 10. – P. 1316–1319.
16. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease / S.J. Cleland, J.R. Petrie, S. Ueda [et al.] // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2006. – Vol. 32, № 44. – P. 168–176.
17. Insulin resistance and vascular function / M. Naruse, A. Tanabe, S. Takagi [et al.] // Nippon Rinsho. – 2000. – Vol. 58, № 2. – P. 34–47.
18. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
19. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) / B. Dahlöf, L.H. Lindholm, L. Hansson [et al.] // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1281–1285.
20. Rajeev G. Ramipril: The Better Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor? / G. Rajeev // IHJ. – 2008. – Vol. 60. – P. 177–178.
21. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individual /

- M. Lieve, P. Gueret, C. Gayet [et al.] // Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 92–97.
22. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID study group // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1787–1792.
23. Remission of left ventricular hypertrophy with ramipril independently of blood pressure changes: the HYCAR study (cardiac hypertrophy and ramipril) / M. Lieve, P. Gueret, C. Gayet [et al.] // Arch. Mal. Couer. Vaiss. – 1995. – Vol. 88 (Spec No. 2). – P. 35–42.
24. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up / P. Ruggenti, A. Perna, G. Gherardi [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1252–1256.
25. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis / J.R. Sowers, P.S. Sowers, J.D. Peuler // J. Lab. Clin. Med. – 2009. – Vol. 123. – P. 647–652.
26. Shoemaker J.K. Vascular actions of insulin in health and disease / J.K. Shoemaker, A. Bonen // Can. J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol. 20 (2). – P. 127–154.
27. Sowers J.R. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: Contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis / J.R. Sowers, P.R. Standley, J.L. Ram // Am. J. Hypertens. – 2007. – Vol. 6. – P. 260–270.
28. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis / I.M. Stratton, E.M. Kohner, S.J. Aldington [et al.] // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 156–163.

Клінічна ефективність інгібітора АПФ раміприлу у хворих із метаболічними чинниками ризику

Л.В. Журавльова, І.А. Ільченко

РЕЗЮМЕ. У статті узагальнено патогенетичні механізми артеріальної гіпертензії (АГ) та метаболічних порушень, а також терапевтична спрямованість дії інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), зокрема раміприлу.

Мета дослідження: оцінка гіпотензивної ефективності препарату раміприл у добовій дозі 5 і 10 мг і його впливу на добовий профіль АД у пацієнтів з метаболічними факторами ризику.

Матеріали й методи дослідження. Обстежено 58 пацієнтів (середній вік – 54,8±6,7 року) з м'якою та помірною АГ з метаболічними факторами ризику. Оцінювали ефективність гіпотензивної монотерапії препаратом раміприл на протязі 12 тиж за даними офісного виміру (АДоф) і добового моніторингу АД і її вплив на біохімічні показники метаболічного статусу і якість життя пацієнтів.

Результати дослідження. Установлено, що раміприл у дозі 5–10 мг/добу сприяє достовірному зниженню і нормалізації показників добового профілю артеріального тиску, добре переноситься хворими, є метаболічно нейтральним, підвищує якість життя, поліпшує самопочуття хворих.

Висновок. Препарат раміприл може бути використаний для монотерапії у хворих з м'якою та помірною АГ і метаболічними порушеннями.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, цукровий діабет, раміприл, лікування.

Clinical efficiency of angiotensin-converting enzyme, Ramipril, in patients with metabolic risk factors

L.V. Zhuravlyova, I.A. Ilchenko

SUMMARY. The mechanisms of arterial hypertension and metabolic disturbances are generalized and therapeutic tendency of action of angiotensin-converting enzyme inhibitors is analyzed, particularly Ramipril.

Aim. To evaluate the hypotensive efficacy of the drug Ramipril and to study its influence on daily blood pressure (BP) profile in the patients with metabolic risk factors.

Patients and methods. Fifty-eight patients (mean age – 54.8±6.7 years) with mild and moderate arterial hypertension in combination with metabolic risk factors took part in the study. Ramipril in daily dosage 5 and 10 mg during 12 weeks was used.

Results. It is determined that Ramipril in dosage 5–10 mg per day authentically contributes the decrease and normalization of level of daily arterial blood pressure, is well tolerated by patients and is metabolically neutral.

Conclusion: Ramipril can be used for monotherapy in patients with mild and moderate arterial hypertension and metabolic disturbances.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, ramipril, treatment.

Адрес для переписки:

Лариса Владимировна Журавлева
Харьковский национальный медицинский университет
61022, Харьков, просп. Ленина, 4