

КЛИНИКО-ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РАМИПРИЛА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Олег В. Крайдашенко, Александр А. Свинтозельський,
Мария А. Долинная

*Запорожский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии*

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, лечение, рамиприл, цистатин С

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) представляет серьезную проблему современной медицины в связи с тяжестью и распространенностью как в Украине, так и во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, в Украине повышенное артериальное давление (АД) имеют 32,2% взрослого населения, при этом только у 15% городского и у 8% сельского населения удается достичь целевого уровня АД [1]. Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в диагностике и лечении, артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний [1] и составляет около 30% случаев причин хронической почечной недостаточности [2,3].

На сегодняшний день ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) по эффективности и безопасности соответствуют «идеальному» антигипертензивному средству. Рамиприл – липофильный лекарственный препарат с двумя основными путями выведения, относится к длительно действующим иАПФ [4]. Он не только эффективно нормализует уровень АД, но и улучшает прогноз пациентов с нефропатией благодаря снижению тонуса эфферентной артериолы и внутригломерулярного давления, тормозит пролиферацию мезангиальных клеток, уменьшает синтез компонентов мезангиального матрикса и уровень протеинурии [5, 6]. Однако терапия иАПФ используется поздно в силу того, что клинические признаки нарушения функции почек появляются только после потери более 50% нефронов [6]. Именно поэтому определяющим фактором для прогноза больных ГБ является не только ранняя диагностика поражения почек, но и раннее назначение органопротекторной терапии.

Цель работы

Усовершенствование органопротекторной стратегии с учетом клинико-фармакодинамических эффектов иАПФ рамиприла у больных ГБ.

Материал и методы

Комплексное исследование с последующим 24-недельным наблюдением было проведено у 101 пациента, которые находились на стационарном или амбулаторном лечении в кардиологическом и нефрологическом отделениях Запорожской областной клинической больницы.

Диагноз «гипертоническая болезнь» был верифицирован после исключения вторичных АГ, согласно рекомендациям Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2013.

Необходимыми критериями включения пациентов в исследование были: добровольное информированное согласие на участие, возраст больных от 18 до 60 лет, верифицированная ГБ II ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 80 мл/мин./1,73м². Критерии исключения: острые нарушения мозгового кровообращения, наличие ишемической болезни сердца, Сахарного диабета, гипотиреоза и других эндокринных заболеваний, злокачественные новообразования, острые инфекционные и воспалительные заболевания, системные заболевания соединительной ткани и другая соматическая патология, сопровождающаяся изменением клинических и лабораторных параметров и способная, таким образом, повлиять на результаты исследования, добровольный отказ больного от участия по любой причине.

Дизайн исследования: открытое, когортное, контролируемое проспективное в параллельных группах с ретроспективным анализом.

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим исследованиям согласно Хельсинской декларацией прав человека (1964) с изменениями от 2002, Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине и законодательством Украины.

В группу исследования вошел 101 больной с ГБ, 64% мужчин и 36% женщин, кото-

рые имели средний возраст $59,7 \pm 8,6$ лет и продолжительность заболевания $153,6 \pm 17,3$ месяцев. У всех обследованных пациентов имели место такие поражения органов-мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) (70%) (по результатам эхокардиоскопии), гипертензивная ретинопатия (5%), микроальбуминурия (МАУ) (30%), увеличение толщины интима – медиального сегмента наружной сонной артерии более 0,9 мм (36%) что позволило верифицировать II стадию ГБ [8].

Результаты основных клинико- лабораторных параметров больных ГБ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные характеристики больных ГБ (M±m; Me: 25%-75%)

Показатель, единицы измерения	Больные ГБ (n=101)
Возраст, лет	59,7±8,6
Длительность заболевания, мес.	153,6±17,3
Систолическое АД за сутки, мм рт. ст	152,9±2,4
Диастолическое АД за сутки, мм рт. ст	94,8±2,0
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	138,6±6,2
Цистатин С (СуС), нг/мл	1217,2:1085,5-1455,4
Микроальбуминурия, мг/добу	30±1,7
Гемоглобин, г/л	135,0±2,1
Альбумин крови, г/л	43,5±0,5
Холестерин крови, ммоль/л	6,7±0,2
Креатинин крови, мкмоль/л	80,5±2,2
Мочевина крови, ммоль/л	5,1±0,2
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин./1,73 м ²	89,8±2,3

Среди больных ГБ II ст. артериальная гипертензия 1 степени наблюдалась у 10% пациентов, 2 степень была зарегистрирована у

56% больных, 3 степень – у 34% лиц (рис. 1).

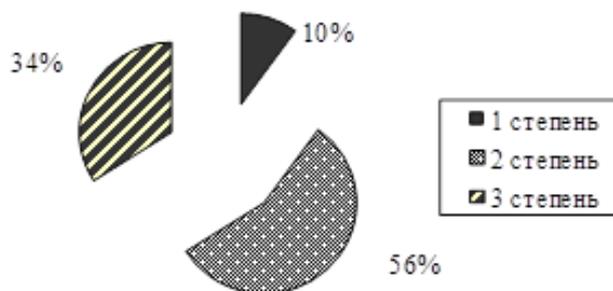


Рисунок 1. Распределение больных ГБ в зависимости от степени АГ

Лечение обследованных пациентов проводилось в течение 24 недель с использованием антигипертензивного препарата рамиприла (Хартил "EGIS Pharmaceuticals PLC", Венгрия). Начальная доза составляла 10 мг 1 раз в сутки. До рандомизации пациенты не получали постоянной антигипертензивной терапии или она была отменена за 48 часов до включения в исследование. В случае, если в течение первых двух недель лечения не отмечалось снижения АД на $\geq 10\%$ по сравнению с исходным уровнем, проводилось увеличение дозы исследуемого препарата до 20 мг в сутки. При этом средняя суточная доза для рамиприла за весь период лечения у больных ГБ составила $10,4 \pm 1,3$ мг. Комплексное обследование больных ГБ осуществлялось в начале исследования и через 24 недели и включало общеклинические методы – данные субъективного и анамнестического характера, изучение соматического статуса, лабораторные и инструментальные исследования.

Суточное мониторирование АД осуществляли осциллометрическим методом с помощью системы «DiaCard II» («Сольвейг», Украина) с последующим анализом согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов [8].

Эхокардиоскопическое исследование проводилось на ультразвуковом диагности-

ческом аппарате «MyLab 50» («ESAOTE», Италия) по стандартному протоколу с использованием рекомендаций Европейской и Американской ассоциаций кардиологов. В качестве интегрального показателя гипертрофических изменений миокарда использовали индекс массы миокарда ЛЖ (ИМ-МЛЖ).

Результаты исследования обрабатывали стандартными методами вариационной статистики с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В процессе наблюдения летальных случаев, критических событий и внеплановой госпитализации не зафиксировано. Применяемая гипотензивная терапия с использованием иАПФ рамиприла хорошо переносилась всеми пациентами, у двух пациентов отмечалась легкие проявления побочного действия в виде сухого кашля, купировавшиеся самостоятельно.

Динамика средних значений и суточного профиля АД по данным суточного мониторирования (СМАД) у больных ГБ представлена в табл. 2.

Таблица 2. Динамика АД по данным суточного мониторирования у больных ГБ

АД, мм рт. ст	Больные ГБ (n=101)	
	До лечения	После лечения
Систолическое АД (САД)	152,9±2,4	140,8±1,9
Диастолическое АД (ДАД)	94,8±2,0	86,2±1,6*
Пульсовое АД (ПАД)	56,7±1,2	51,0±0,9*
САД «non-dipper», %	65,9	59,4*
САД «dipper», %	34,1	40,6
ДАД «non-dipper», %	77,3	9,1*
ДАД «dipper», %	22,7	90,9*

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$)

У пациентов под влиянием терапии рамиприлом имело место достоверное снижение таких показателей как САД, ДАД, ПАД на 7,9% ($p < 0,05$), 9,1% ($p < 0,05$) и 10,1% ($p < 0,05$) соответственно.

После проведенного лечения в группе исследования на 6,5% увеличилась доля пациентов с достаточным снижением САД ночью и на 68,2% – с нормальным снижением ДАД. Количество больных, у которых заре-

гистрирован нормотензивный суточный ритм, составило 67,5%.

На фоне терапии рамиприлом у больных ГБ было отмечено снижение ИММЛЖ, но

эти результаты не были статистически подтверждены. Динамика ИММЛЖ до и после лечения представлена в табл. 3.

Таблица 3. Динамика ИММЛЖ у больных ГБ до и после лечения ($M \pm t$)

Показатель, единицы измерения	Больные ГБ (n=101)	
	До лечения	После лечения
ИММЛЖ, г/м ²	138,6±5,5	134,9±5,2
	p>0,05	

В исследуемой группе установлено снижение ИММЛЖ на 2,7% (p>0,05). Динамика уровней основных лабораторных показате-

лей у больных ГБ до и после лечения представлена в табл. 4.

Таблица 4. Динамика уровней основных лабораторных показателей ($M \pm t$) и среднего значения маркера CysC (Ме: 25 %-75 %) у больных ГБ до и после лечения

Показатель, единицы измерения	Больные ГБ (n=101)	
	До лечения	После лечения
Микроальбуминурия, мг/сут.	30±1,7	25±1,4*
Креатинин крови, мкмоль/л	80,5±2,2	81,5±1,4
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин./1,73 м ²	82,8±2,2	81,0±2,0
CysC сыворотки крови, нг/мл	1217,2: 1085,5-1455,4	1107,1: 1033,6-1322,2*

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с показателем до лечения (p<0,05)

В группе больных статистически Достоверных изменений лабораторных показателей не установлено (p>0,05), достоверно снизился только показатель МАУ. Так, доля пациентов с уровнем МАУ в пределах нормы выросла на 6,8%, доля пациентов с МАУ сократилась на 4,6%, а доля пациентов с уровнем МАУ более 300 мг/сутки сократилась на 2,2% (p<0,05).

На сегодняшний день цистатин С (CysC) является одним из самых показательных диагностических маркеров поражения почек [9]. Определение уровня CysC в сыворотке крови позволяет с высокой вероятностью подтвердить наличие гломерулосклероза [11, 12], что также дает возможность использовать CysC для оценки кардиоренального континуума у больных ГБ. Анализ литературных источников, а также наша работа подтверждают, что CysC является маркером раннего поражения почек у больных ГБ [10, 11]. Кроме того, в данном исследовании терапия рамиприлом у больных ГБ привела

к статистически достоверному снижению средних значений CysC крови, что подтверждает нефропротекторное действие препарата.

Динамика уровня маркера CysC в сыворотке крови до и после лечения представлена в таблице 4.

В группе больных ГБ статистически достоверно имело место снижение уровня cysC сыворотки крови на 9,9% (p<0,05).

Таким образом, терапия иАПФ рамиприлом привела к статистически достоверному уменьшению уровней МАУ и cysC сыворотки крови у больных ГБ, что ведет к достоверному снижению скорости прогрессирования хронической болезни почек и позволяет рекомендовать данный препарат как основу нефропротекторной стратегии [1, 9, 10, 11]. Кроме того, под влиянием 24-недельной терапии рамиприлом наблюдалось достоверное снижение показателей СМАД, торможение процессов ремоделирования ЛЖ у больных ГБ, что подтверждает кардиопротектор-

ное действие препарата.

Таким образом, раннее применение маркеров поражения почек у больных ГБ позволяет вовремя диагностировать повреждение почек, предотвратить прогрессирование заболевания и повысить эффективность раннего назначения органопротекторной терапии. По нашему мнению, полученные клинико-фармакодинамические эффекты иАПФ рамиприла позволяют использовать препарат как основу кардионефропротекторной стратегии у больных ГБ, тем самым обеспечивая реверсию/или стабилизацию поражения почек и кардиоваскулярной системы.

Выводы

1. Использование иАПФ рамиприла у больных ГБ в рекомендованных терапевти-

ческих дозах является безопасным и не вызывает выраженных побочных эффектов.

2. Для обеспечения органопротекторного действия пациентам с ГБ целесообразно использовать иАПФ рамиприл в средней дозе 10 мг в сутки постоянно.

3. Лечение иАПФ рамиприлом у больных ГБ приводит к достоверному снижению показателей суточного мониторирования АД и кардиоваскулярного ремоделирования.

4. Применение иАПФ рамиприла у больных ГБ обеспечивает нефропротекторное действие, что подтверждается уменьшением уровней МАУ и сусС сыворотки крови.

5. Раннее назначение иАПФ рамиприла у больных ГБ позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и повысить эффективность органопротекторной терапии.

Литература

1. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина [и др.] // Нефрология, 2013, Т. 17, № 1, с. 60–69.
2. Мильчаков К. С. Проблема резистентной артериальной гипертензии при хронических гломеруло-нефрита / К. С. Мильчаков, В. В. Фомин, М. Ю. Швецов // Клинич. Нефрология, 2015, № 4, с. 75–79.
3. Ребров А. П. Дисфункция почек у больных артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сопутствующей патологии / А. П. Ребров, А. Л. Куклина // Клинич. Нефрология, 2013, № 5, с. 13–18.
4. Головач И. Ю. Гипертрофия левого желудочка: новые патогенетические и терапевтические концепции / И. Ю. Головач // Новости медицины и фармации, 2013, № 9 (460), с. 3–5.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Национальные рекомендации // Клинич. Нефрология, 2015, № 4, с. 4–29.
6. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial / J. T. Wright Jr., G. Bakris, T. Greene [et al.] // JAMA, 2013, Vol. 288 (19), p. 2421–2431.
7. Дудар І. О. Ренопротекція блокаторами ренін-ангіотензинової системи / І. О. Дудар // Новости медицины и фармации, 2013, № 3 (444), с. 6–7.
8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, 4-те вид, К., 2008, 79 с.
9. Пролетов Я. Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщ. I / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, А. В. Смирнов // Нефрология, 2014, Т. 18, № 4, с. 25–35.
10. Крайдашенко О. В. Роль биомаркеров в оценке характера повреждения почек у больных гипертонической болезнью / О. В. Крайдашенко, М. А. Долинная // Клинич. Нефрология, 2014, № 3, с. 23–25.
11. Крайдашенко О. В. Цистатин С сироватки крови як маркер гломерулярного ураження нирок у хворих на хронічний гломеруло-нефрит ізбереженою функцією нирок / О. В. Крайдашенко, М. О. Долинна // Запорж. мед. журн., 2015, № 3 (90), с. 29–33.

RAMİPRİLİN HİPERTONİYALI XƏSTƏLƏRDƏ KLİNİKİ-FARMAKODİNAMİK EFFEKTLƏRİ**Oleq V. Kraydaşenko, Aleksandr A. Svintozelskiy, Mariya A. Dolinnaya***Zaporozje Dövlət Tibb Universiteti, klinik farmakologiya, əczaçılıq və farmakoterapiya kafedrası***Açar sözlər:** *hipetronik xəstəlik, müalicə, ramiprilin, sistatin C*

İşimizin məqsədi hipertoniya xəstələrdə AÇF inhibitoru ramiprilin kliniki-farmakodinamik effektlərini nəzərə almaqla orqanoprotektor strategiyasının təkmləşdirilməsidir. II dərəcəli hipertoniya olan və böyrək funksiyası qorunmuş 101 xəstə müayinə edilmişdir. Xəstələrin müalicəsi 24 həftə ərzində aparılmışdır. Müəyyən edilmişdir ki, ramiprilin sutkada 10 mq dozada erkən təyinatı xəstənin inkişafının qarşısını almaq və orqanoprotektor terapiyasının effektivliyinin artırılmasına imkan verir.

CLINICO-PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF RAMIPRIL IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**Oleg V. Kraydashenko, Alexandr A. Svintozelsky, Maria A. Dolinnaya***Zaporozje State University, Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy and Pharmacotherapy***Key words:** *essential hypertension, treatment, ramipril, cystatin C*

Aim of our work is improvement of the organoprotective strategy in patients with essential hypertension by estimating clinical and pharmacodynamic effects of ACE inhibitor ramipril. 101 patients with essential hypertension of II stage and saved kidney function were examined. Patients were treated for 24 weeks. It was established that early use of 10 mg daily of ACE inhibitor ramipril in patients can prevent disease progression and improve efficacy of application of organoprotective therapy.

©Müəlliflər kollektivi, 2018