

УДК [616.12 – 008.331.1: 616.379 – 008.64 – 056.52] – 085.225.2

ВЛИЯНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ РАМИПРИЛА И
ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ И РЕГРЕСС ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА У
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
НАРУШЕНИЯМИ

Л.В.Журавлева, И.А.Ильченко

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме

В статье представлены результаты 6 месячной терапии фиксированной комбинацией 10 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида пациентов с умеренной артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. Полученные данные продемонстрировали влияние терапии на суточный профиль и вариабельность артериального давления, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, улучшение диастолической функции миокарда, а также метаболическую нейтральность.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, метаболический синдром, гипертрофия миокарда, рамиприл, гидрохлоротиазид, лечение

Между кардиоваскулярными заболеваниями и метаболическими нарушениями существует тесная взаимосвязь. У больных с артериальной гипертензией (АГ) часто отмечаются изменения углеводного обмена - от нарушения толерантности к углеводам до развития сахарного диабета 2 типа (СД-2); развитие проатерогенных дислипидемий - увеличение 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 [29, 32].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) - одна из наиболее распространенных форм поражения органов-мишеней при АГ, СД и ожирении. По данным крупных эпидемиологических исследований, ГЛЖ является фактором риска возникновения инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности (СН), желудочковых нарушений ритма, внезапной смерти [5]. Согласно Фремингемскому исследованию ГЛЖ в 5 раз повышает риск развития инсульта и ИМ у больных с ишемической болезнью сердца и АГ [18].

В настоящее время метаболический синдром (МС) считается одним из основных предикторов формирования ГЛЖ [15]. В 2005г Международной федерацией диабета (IDF) абдоминальное ожирение признано основным критерием МС. Учитывая прогрессирование глобальной эпидемии ожирения, неблагоприятные воздействия МС на показатели качества и продолжительности жизни будут увеличиваться [28, 32].

Увеличение массы ЛЖ при ожирении наблюдается независимо от уровня артериального давления (АД) и других гемодинамических факторов. Согласно концепции, предложенной R.S. Vassan, основными предикторами развития ГЛЖ являются увеличение гемодинамической преднагрузки за счет возросшего притока крови у лиц с ожирением, а также увеличение постнагрузки за счет повышения периферического сопротивления в сочетании с увеличением тонуса симпатoadреналовой системы (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), инсулинорезистентности (ИР), активацией провоспалительных и протромботических факторов [19, 23, 29].

Основной целью терапии больных с АГ и МС является не только снижение АД, но и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). А при наличии ГЛЖ лечебная тактика должна эффективно способствовать ее регрессу. Установлено, что в случае уменьшения ГЛЖ до нормальных значений индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ риск возникновения ССО снижается до таких же показателей, как и у больных с АГ, не имеющих ГЛЖ, а риск возникновения ССО в этих случаях уменьшается на 60% [11, 21].

Достижение регресса ГЛЖ должно включать как мероприятия по модификации образа жизни - диетические рекомендации, повышение физической активности, снижение массы тела, так и использование гипотензивных препаратов [10, 14].

Препаратами выбора при лечении больных с АГ и МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Это связано как с патогенетической обоснованностью их применения, направленной на снижение активации РААС при развивающейся ИР, так и с рядом преимуществ, свойственных препаратам этого класса, важнейшими из которых являются: снижение ИР и улучшение гликемического контроля; отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены (FASSET, ABCD, CAPPP, HOPE, UKPDS); вазопротективное действие: регресс сосудистого ремоделирования; антиатеросклеротическое действие (SECURE-HOPE-substudy); нефропротективное действие при диабетической и недиабетической нефропатии (FACET, MICRO-HOPE, REIN, EUCLID, AIPRI); коррекция эндотелиальной дисфункции, благоприятное воздействие на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз (оксид азота (NO), простагландин, эндотелин, эндотелий-зависимый фактор гиперполяризацию прокоагулянтного потенциала, тканевой активатор плазминогена, агрегацию тромбоцитов (TREND)) [16, 20, 22]. В целом ряде крупных многоцентровых исследований была доказана способность иАПФ предупреждать ССО (CAPPP, HOPE, UKPDS, STOP Hypertension-2, ALLHAT), в том числе и у больных СД-2 [17, 26, 27, 30, 31].

Метаанализ четырех исследований, включавших 12 124 больных с АГ, показал, что иАПФ наиболее эффективно уменьшают ГЛЖ, а риск развития ССО на фоне приема иАПФ снижается на 21 % [33].

В настоящее время общепризнанными являются два возможных механизма влияния иАПФ на метаболические нарушения. Во-первых, блокада образования ангиотензина II (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 [6, 7, 8, 9].

В исследовании MICRO-HOPE установлены особенности действия рамиприла и его преимущества именно у пациентов с АГ, МС и СД-2 [16].

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 гипотонии. Благодаря липофильности и высокой афинности к АПФ плазмы и тканей рамиприл 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 гипотонии и компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Высокая афинность к тканям миокарда, эндотелия сосудов, почечным канальцам и клубочкам, обеспечивает органопротективное действие рамиприла [2, 3].

Целью нашего исследования явилась оценка влияния на суточный профиль АД и регресс ГЛЖ фиксированной комбинации 10 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида – препарата Тритаце плюс® (Sanofi-Aventis, Германия) у пациентов с АГ и МС.

Материал и методы. Проведено открытое исследование, в котором приняли участие 87 амбулаторных пациентов с умеренной АГ и МС (42 женщины и 45 мужчин) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст - $54,8 \pm 6,7$ лет).

При лечении данного контингента больных в качестве основного регламентирующего документа в нашей стране выступает «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», наказ МОЗ України від 24.05.2012». Мы использовали фиксированную комбинацию, состоящую из иАПФ и диуретика, так как согласно данным доказательной медицины лечение больных с АГ необходимо проводить с помощью нескольких антигипертензивных препаратов, обладающих различными механизмами действия [1]. Идеальной комбинацией является комбинация диуретика с иАПФ. И хотя тиазидные диуретики обладают диабетогенным эффектом, повышая ИР тканей приблизительно на 20 % и потенцируя развитие дислипидемии, данные эффекты описаны при применении гидрохлоротиазида в дозе от 50 мг в сутки и выше через 6–12 месяцев от начала терапии [25]. При применении гидрохлоротиазида в дозах 12,5 и 25 мг данные эффекты не наблюдаются. С другой стороны, в результате комбинирования тиазидного диуретика с иАПФ возникает уникальная ситуация, когда негативные эффекты одного препарата являются источником для усиления и пролонгации гипотензивного действия другого препарата (гиперренинемия) или нивелируются действием другого препарата

(гипо- и гиперкалиемия). Комбинация иАПФ и тиазидного диуретика предотвращает развитие электролитных и метаболических нарушений, которые могут быть вызваны применением одного из компонентов изолировано. Механизм антигипертензивного действия тиазидного диуретика гидрохлоротиазида обусловлен истощением запасов натрия и преимущественно основан на сокращении объема внеклеточной жидкости. При этом за счет гиповолемии уменьшаются венозный возврат к сердцу и сердечный выброс, а общее периферическое сопротивление не изменяется. Снижается содержание ионов натрия в стенке сосуда и ее чувствительность к прессорным влияниям. При ГЛЖ гидрохлоротиазид уменьшает как объем полости, так и массу миокарда [4, 25].

Программа обследования больных включала клинико-лабораторные и инструментальные исследования: измерение офисного АД (АДоф), суточного мониторирования АД (СМАД, MEDITECH, АВРМ02, Венгрия), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ, Aloka 630, Япония). Метаболический статус оценивался по параметрам липидного спектра сыворотки крови, урикемии, состоянию углеводного обмена (толерантность к углеводам, гликемия натощак).

Анализ результатов СМАД проводился согласно общепринятым стандартам: определение среднего систолического (САД_{ср}) и диастолического (ДАД_{ср}) давления, ЧСС в течение суток, в период бодрствования и сна; вариабельность систолического (ВСАД) и диастолического АД (ВДАД); «нагрузка давлением» по индексу времени гипертензии (ИврСАД и ИврДАД) в период бодрствования и сна; величина подъема АД в ранние утренние часы и его скорость (УПСАД, УПДАД, СкУПСАД, СкУПДАД).

Оценка структурных изменений ЛЖ проводилась в В- и М-режимах с определением конечно-диастолического размера полости левого желудочка (КДР), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R.Devereux [13]. Индексированная масса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) вычислялась как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела идеальной фигуры соответствующего роста [12].

Для исключения ложноотрицательных результатов и невыявления ГЛЖ у лиц с ожирением, связанного с увеличением площади тела, использовалась формула отношения ММЛЖ к росту в степени 2,7 [11].

ГЛЖ определялась при значениях ИММЛЖ более 125 г/м² для мужчин и 110 г/м² для женщин, а у больных с ожирением соответственно: более 47 г/м^{2,7} и более 50 г/м^{2,7}. Диастолическую дисфункцию ЛЖ оценивали путем измерения скоростей трансмитрального кровотока: пиков *E* и *A*, а также их отношения *E/A*.

Оценка СМАД, ЭхоКГ, контролируемых биохимических показателей проводилось дважды – в начале исследования и по окончании наблюдения через 6 месяцев.

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

Другие антигипертензивные препараты во время исследования пациентам не назначались.

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

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

Результаты и обсуждение. До лечения у 82 больных (94%) отмечались различные нарушения липидного спектра сыворотки крови: повышение ХС ЛПНП ($3,11 \pm 0,14$; контроль - $1,51 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,01$)); повышение ТГ ($3,26 \pm 0,42$; контроль - $0,82 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,01$)); снижение ХС ЛПВП ($0,98 \pm 0,11$; контроль - $2,17 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,01$)). 68 пациентов (78%) имели абдоминальное ожирение; у 25 больных (29%) наблюдалась гиперурикемия ($1,14 \pm 0,21$ ммоль/л; контроль - $0,34 \pm 0,08$ ммоль/л; ($p < 0,01$)); у 50 больных (58%) были диагностированы нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к углеводам, гипергликемия натощак ($6,29 \pm 1,14$; контроль - $4,82 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,05$)).

У большей части больных 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 пациентов с недостаточным снижением или повышением АД в ночное время - тип «non-dipper» и «night-peaker» соответственно, а также за счет уменьшения пациентов со значительным снижением давления ночью - «over-dipper» (табл.1).

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

Показатель	До лечения (n = 87)	После лечения (n = 86)
Dipper	15	51
Non-dipper	39	19
Over-dipper	19	10
Night-peaker	14	6

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

При анализе АДоф через 6 месяцев терапии наблюдалось снижение САД на 11,5% ($p < 0,05$), 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 (табл. 2).

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

Показатель,	Контроль (n=14)	До лечения (n=87)	После лечения (n=86)
САДср, мм ртст	121,2 ± 2,1	147,4 ± 4,4*	129,8 ± 3,4**
ДАДср, мм ртст	72,2 ± 1,9	87,5 ± 3,6*	78,4 ± 2,7**
САДд, мм ртст	128,4 ± 2,4	146,8 ± 5,4*	132,8 ± 3,5**
ДАДд, мм ртст	66,2 ± 2,2	86,2 ± 4,7*	76,9 ± 2,7**
САДн, мм ртст	112,5 ± 1,8	128,8 ± 5,6*	119,6 ± 4,8**
ДАДн, мм ртст	61,2 ± 1,9	79,4 ± 2,7*	71,9 ± 4,5**
САДоф, мм ртст	124,2 ± 2,3	151,6 ± 2,9*	133,5 ± 2,7**
ДАДоф, мм ртст	71,4 ± 2,2	98,4 ± 2,6*	80,9 ± 1,8**
ИврСАД, %	7,4 ± 0,2	16,8 ± 2,4*	9,7 ± 3,7**
ИврДАД, %	6,2 ± 0,1	15,4 ± 2,8*	8,2 ± 3,1**

Примечания:

*- достоверность результатов в сравнении с контролем ($p < 0,05$)

** - достоверность результатов до и после лечения ($p < 0,05$)

Показатели индекса площади также значимо снижались – на 49,9% для САД ($p < 0,01$) и на 42,3% для ДАД ($p < 0,01$).

Одновременно происходило выраженное снижение показателей величины и скорости утреннего повышения АД: УПСАД уменьшилась на 49,2% ($p < 0,05$), УПДАД на 42,8% ($p < 0,05$) при снижении $S_{кУПСАД}$ на 58,7% ($p < 0,05$), $S_{уУПДАД}$ на 51,7% ($p < 0,05$). На фоне терапии фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида достоверно уменьшились исходно повышенные ВСАД и ВДАД в периоды бодрствования и сна. При этом препарат не оказывал влияния на исходно нормальные показатели ВСАД и ВДАД.

Полученное в результате лечения 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 указанные показатели являются самостоятельными факторами риска ССО и поражений органов–мишеней.

Таким образом, терапия фиксированной комбинацией рамиприла и гидрохлоротиазида улучшала характеристики исходно измененного суточного профиля АД, не нарушая при этом нормального двухфазного ритма, не оказывая воздействия на нормальную, но снижая повышенную вариабельность АД; обеспечивала адекватный контроль АД в ранние утренние часы, то есть отвечала основным требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам пролонгированного действия.

Для определения ГЛЖ использовалась формула: ИММЛЖ = отношение ММЛЖ к площади тела, а у больных с ожирением также формула, предложенная De Simone G. (1994): ИММЛЖ = ММЛЖ/рост в степени 2,7; применение которой мы считаем более корректным для оценки ГЛЖ у пациентов с ожирением, так как при этом не учитывается значительно возрастающая при ожирении площадь тела, которая нивелирует увеличение ММЛЖ [11].

В нашем исследовании при определении ГЛЖ у больных с АГ и МС только с использованием данных ЭхоКГ и формулы ИММЛЖ без индексации поверхности тела ГЛЖ до лечения выявлялась у 59,7% мужчин и у 56,9% женщин. В то же время, при использовании данных ЭхоКГ и формулы с индексацией поверхности тела значительно повышало выявляемость ГЛЖ, соответственно: у 86,8% мужчин и 79,4% женщин.

После 6 месяцев терапии фиксированной комбинацией рамиприла и гидрохлоротиазида у пациентов с АГ и МС ММЛЖ уменьшилась в среднем на 17,3 %, что ассоциировалось со снижением показателей ИММЛЖ (табл 3).

По окончании периода наблюдения через 6 месяцев при определении ГЛЖ установлены следующие различия, в зависимости от способа вычисления ИММЛЖ. При использовании формулы без индексации поверхности тела ГЛЖ выявлялась у 28,3% мужчин и 23,5% женщин, а при использовании формулы с индексацией поверхности тела ГЛЖ выявлялась у 41,5% у мужчин и 44,3% у женщин.

Таким образом, применение формулы с использованием индексации поверхности тела позволяет более точно выявлять ГЛЖ, что особенно важно для оценки риска ССО и качественного контроля регресса ГЛЖ у пациентов с ожирением.

Таблица 3 Изменение показателей ЭхоКГ под влиянием проводимого лечения (M±m)

Показатель	Контроль (n=14)	До лечения		После лечения	
		Мужчины (n=45)	Женщины (n=42)	Мужчины (n=44)	Женщины (n=42)
КДР ЛЖ, см	4,8 ± 0,03	5,5 ± 0,3*	5,3 ± 0,19*	5,2 ± 0,17	4,4 ± 0,15**
ТМЖП, см	0,8 ± 0,04	1,22 ± 0,03*	1,21 ± 0,04*	1,16 ± 0,05**	1,09 ± 0,03**
ТЗС ЛЖ, см	0,9 ± 0,02	1,22 ± 0,04*	1,16 ± 0,03**	0,98 ± 0,03	0,96 ± 0,02
ММЛЖ, г, жен	85-131	-	242,9 ± 20,2*	-	198,8 ± 9,7**
ММЛЖ, г, муж	107-162	306,4 ± 16,2*	-	258,8 ± 11,9**	-
ИММ ЛЖ, г/м ² , жен	110	-	128,8 ± 8,2*	-	118,9 ± 3,8
ИММ ЛЖ, г/м ² , муж	125	135,8 ± 4,5*	-	129,2 ± 3,7	-
ИММ ЛЖ, г/м 2,7, жен	47	-	62,8 ± 6,6*	-	53,5 ± 2,3**
ИММ ЛЖ, г/м 2,7, муж	50	66,7 ± 3,7*	-	57,4 ± 2,1**	-

Примечания:

*- достоверность различий в сравнении с контролем (p<0,05)

** - достоверность различий до и после лечения (p<0,05)

Через 6 месяцев лечения отмечалось улучшение отношения Е/А, которое увеличилось с $0,94 \pm 0,10$ до лечения, до $1,23 \pm 0,08$ после лечения (p<0,05), что свидетельствовало об уменьшении жесткости миокарда, улучшении расслабления ЛЖ и нормализации диастолической функции миокарда.

Фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлоротиазида не оказывала 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 87 человек, включенных в исследование, только у одного пациента (1,1%) отмечено нежелательное явление в виде развившегося сухого кашля, потребовавшее отмены препарата. Данный показатель меньше, чем статистические данные в контролируемых клинических исследованиях по изучению иАПФ, в которых частота сухого кашля достигала 3%.

Выводы:

1. Полученные данные продемонстрировали положительное влияние на суточный профиль и вариабельность АД, а также метаболическую нейтральность фиксированной комбинации 10 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида у больных с умеренной АГ и МС.

2. Фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлоротиазида не оказывала отрицательного влияния на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена.
3. Применение фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида в течение 6 месяцев способствовала регрессу гипертрофии ЛЖ и улучшению диастолической функции миокарда у пациентов с умеренной АГ и МС.

Литература:

1. Митченко Е.И. Гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и ее регресс под действием квинаприла /Митченко Е.И., Романов В.Ю., Каспрук Г.Б., Беляева Т.В. //Кардиология.-2007.-№4.-С.14-19.
2. Моисеев В.С. Эффекты рамиприла в лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек /Моисеев В. С. //Клиническая фармакология и терапия", Москва.- 2005г.-№5.-С.52-58.
3. Преображенский Д.В. Рамиприл – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента с широким спектром терапевтического действия /Преображенский Д.В., Вышинская И.Д. //Справочник поликлинического врача.- 2010.- № 2.- С.15–20.
4. Рязанов А.С. Клинико-генетические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка /Рязанов А.С. //Российский кардиологический журнал.-2003.-№2.-С.21-29.
5. Шевченко О.П. Ингибиторы АПФ у больных метаболическим синдромом /Шевченко О.П., Шевченко А.О. //Кардиология.– 2012.– № 4.–С.42-46.
6. Anderson T.J. Comparative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease /Anderson T.J., Overhiser RW., Haber H., Charbonneau F.A. //J. Am Coll Cardiol.-2012.-Vol.31 (2, suppl A).-327A. Abstract.
7. Bonner G. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans /Bonner G., Preis S., Schunck U et al. //J Cardiovasc Pharmacol.-2011.-V.15.- Suppl 6.-P.-46-56.
8. Cleland S.J. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease /Cleland S.J., Petrie J.R., Ueda S., Elliott H.L., Connell J.M. //ClinExpPharmacol Physiol.- 2009.-V.32(44).-P.168-76.
9. Clozel M. Mechanism of action of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelial function in hypertension. /Clozel M. //Hypertension.-2012.-V.18.-P.37-42.
10. Danias P.G. Cardiac structure and function in the obese: a cardiovascular magnetic resonance imaging study /Danias P.G., Tritos N.A., Stuber M. et al //J. Cardiovasc. Magn. Reson.– 2003.–V.5.–P.431-438.

11. De Simone G. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease /De Simone G., Devereux R.B., Koren M.J. et al //Eur. Heart J.–1993.–V.14 (Suppl. D).–P.8-15.
12. Devereux R.B. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial /Devereux R.B., Dahlof B., Gerds E. et al //Circulation.–2004.–V.110.–P.1456-1462.
13. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method /Devereux R. B.,Reichek N. //Circulation.-1977.-V.55(4).-P.613-618.
14. Gillis C.N. Ramipril and ramiprilat protection of the vascular endothelium against free radicalinduced functional injury /Gillis C.N., Chen X., Merker M.M. //J Pharmacol Exp Ther.-2011.-V.262.-P.21-26.
15. James P.T. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies / James P.T., Rigby N., Leach R. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.–2004.–V.11.–P.3-8.
16. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO–HOPE substudy //Lancet.-2000.-V.355.-P.253–259.
17. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin–converting–enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high–risk patients //N. Engl.J.Med.-2000.-V.342.- P.145–153.
18. Laurer M. The impact of obesity on left ventricle mass and geometry: the Framingham Heart Study /Laurer M., Anderson K., Kannel W., Levy D. //JAMA.–1991.–V.266.–P.231-236.
19. Levy D. Echocardiographic left ventricular hypertrophy – clinical characteristics – the Framingham Heart Study /Levy D., Murabito J.M., Anderson K.M. //Clin. Exp.Hypertension.–1992.–V.14.–P.85-97.
20. Lieve M. Remission of left ventricular hypertrophy with ramipril independently of blood pressure changes: the HYCAR study (cardiac hypertrophy and ramipril) /Livre M., Gueret P., Gayet C. et al. /Arch.Mal.Couer.Vaiss.-1995 Feb.-V.88.-Spec No.2.-P.35–42.
21. Lieve M. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individual /Lieve M.,GueretP., GayetC. et al. //Hypertension.-1995.-V.-25.-P.92-97.
22. Mancini B.G.M. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study /Mancini B.G.M., Henry G.C., Macay C., et al. //Circulation.-1996.-V.94.-P.258–65.
23. Naruse M. Insulin resistance and vascular function /Naruse M., Tanabe A., Takagi S., Tago K., Takano K. //Nippon Rinsho.-2012.-V.58(2).-P.34-47.

24. Palmieri V. Relation of various degrees of body mass index in patients with systemic hypertension to left ventricular mass, cardiac output, and peripheral resistance /Palmieri V., de Simone G. //Amer.J.Cardiology.–2001.– № 10.–V.88–P.1163-1168.
25. Pollare T. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension/Pollare T., Lithell H., Berne C. //New Engl. J. Med.–1989.–V.321.–P.868-873.
26. Reisin E. Angiotensin converting enzyme inhibitors in obese hypertensive patients: a multicenter placebocontrolled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group /Reisin E. et al. //Hypert.–1997.–V.30.–P.140-145.
27. Ruggenti P. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up /Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. //Lancet.–1998.–V. 352.–P.1252-1256.
28. Sowers J.R. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: Contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis /Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. //Am J Hypertens.–2013.–V.6.–P.260-270.
29. Sowers J.R. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: Contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis /Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. //Am J Hypertens.–2013.–V.6.–P.260-270.
30. Stratton I.M. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis /Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J. et al. //Diabetologia.–2001.–V.44.–P.156-163.
31. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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.–V.288.–P.2981-2997.
32. Vasan R.S. Cardiac function and obesity //Heart.–2003.–V.89.–P.1127-1129.
33. Verdecchia P. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis /Verdecchia P., Angeli F., Borgioni C. et al. //Amer.J.Hypertension.–2003.–V.16.–P.11-32.

ВПЛИВ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ РАМІПРІЛУ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗІДУ НА ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА РЕГРЕС ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДУ У ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ.

Л.В.Журавльова, І.А.Ільченко

Харківський національний медичний університет

Резюме

У статті наведені результати терапії фіксованою комбінацією 10 мг раміпрілу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду пацієнтів з помірною артеріальною гіпертензією та метаболічними порушеннями на протязі 6 місяців. Отримані дані продемонстрували вплив терапії на добовий профіль і варіабельність артеріального тиску, регрес гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, покращення діастолічної функції міокарду, а також метаболічну нейтральність.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, гіпертрофія міокарду, раміпріл, гідрохлоротіазід, лікування

THE INFLUENCE OF FIXED COMBINATION OF RAMIPRIL AND HYDROCHLOROTHIAZIDE ON THE DAILY PROFILE OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND THE REGRESSION OF MYOCARDIAL HYPERTROPHY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH METABOLIC DISORDERS

L. Zhuravlyova, I. Ilchenko

KharkivNational Medical University

Summary

The article presents the results of a 6-month treatment with a fixed combination of 10 mg of ramipril and 12.5 mg of hydrochlorothiazide in patients with moderate hypertension and metabolic disorders. These results demonstrate the effect of treatment on the daily profile and variability of blood pressure, regression of left ventricular hypertrophy, improved diastolic function, as well as metabolic neutrality.

Key words

Arterial hypertension, metabolic syndrome, myocardial hypertrophy, ramipril, hydrochlorothiazide, treatment

