
УДК [616.379-008.604+616.12-008.331.1]-085.22-005-036

КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РАМИПРИЛА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Проф. П. Г. КРАВЧУН, О. И. КАДЫКОВА

Харьковский национальный медицинский университет

Изучены клинические, гемодинамические и биохимические эффекты рамиприла у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: рамиприл, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний в современном мире, в его структуре преобладает СД 2-го типа, количество больных которым составляет около 250 млн человек [1]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается примерно у 80% больных СД 2-го типа [2]. Коморбидность этих двух взаимосвязанных заболеваний значительно увеличивает частоту преждевременной инвалидизации и смертность больных от сердечно-сосудистых

осложнений. Следовательно, коррекция артериального давления (АД) является первостепенной задачей в лечении больных СД [3]. Среди современных антигипертензивных средств, пожалуй, самым изучаемым классом препаратов являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [4].

Действительно, в настоящее время ведущую роль в патогенезе АГ у больных СД 2-го типа отводят активации симпатико-адреналовой

и ренин-ангиотензиновой систем (РАС) [5]. Ключевым эффекторным гормоном РАС является ангиотензин, который оказывает мощное вазоконстрикторное действие, увеличивает реабсорбцию натрия и воды, симпатическую и надпочечниковую активность и регулирует не только функциональные, но и структурные изменения миокардиальной и сосудистой тканей [6].

Фармакологическое действие иАПФ заключается в способности подавлять активность ангиотензин I-превращающего фермента (или кининазы II) и, таким образом, влиянии на функциональную активность РАС и калликреин-кининовой систем. Тормозя активность ангиотензин I-превращающего фермента, иАПФ уменьшают образование ангиотензина II и, как результат, ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты РАС, включая артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона [7].

Одним из иАПФ является рамиприл (полуприл, «Polpharma Pharmaceutical Works S. A.»; «Actavis h. f.»; «Actavis Ltd.», Польша/Исландия/Мальта), который в отличие от других препаратов этой группы значительно снижает частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с повышенным кардиоваскулярным риском вследствие сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, перенесенный инсульт или заболевания периферических сосудов) или СД, у которых имеется как минимум один дополнительный фактор риска (микроальбуминурия, АГ, повышение уровня общего холестерина, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, курение) [8, 9]; снижает общую смертность и потребность в процедурах по реваскуляризации, замедляет возникновение и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Как у пациентов с СД, так и без него, рамиприл значительно снижает имеющуюся микроальбуминурию и риск развития нефропатии [10].

Целью исследования было изучение клинических, гемодинамических и биохимических эффектов 12-недельного применения рамиприла у больных СД 2-го типа и АГ.

В исследование были включены 40 больных (25 женщин и 15 мужчин) — основная группа — в возрасте старше 50 лет с АГ и СД 2-го типа. Критериями исключения были тяжелая неконтролируемая АГ (АД > 200/110 мм рт. ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения или острый инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, наличие терминальных стадий микрососудистых осложнений СД.

Все больные АГ и СД 2-го типа с целью терапии получали рамиприл. Терапия продолжалась в течение 12 нед. Начальная доза рамиприла составила 2,5 мг. Титрование дозы препаратов происходило каждые 2 нед по стандартной схеме. Контрольную группу составили 25 практически

здоровых лиц. Диагноз АГ и СД верифицировали в соответствии с действующими критериями.

Исследование показателей проводили до и после лечения.

Исследование структурно-функционального состояния миокарда методами Эхо-КГ и доплерэхокардиографии проводилось на аппарате «Ultima pro 30» (Голландия) в М-модальном и двухмерном режимах, в стандартных эхокардиографических позициях. Толщина стенок и размеры полости левого желудочка (ЛЖ) определялись из парастернальной позиции оси ЛЖ в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси ЛЖ. Определялись следующие параметры: фракция выброса (ФВ, %), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ в см, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО и КСО) ЛЖ. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 [(МЖП + 3СЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6,$$

где 1,04 — плотность миокарда (в г/см²) и 13,6 — фактор исправления на граммы.

Всем больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) («Meditech», «CardioTens»). В зависимости от величины суточного индекса выделяли следующие группы больных: «dipper» — 10–22%, «non-dipper» — < 10%, «over-dipper» — > 22%, «night-peaker» — отрицательное значение суточного индекса. Верхними границами нормы variability дневного и ночного систолического АД считали 15,7 и 15,0 мм рт. ст. соответственно, диастолического — 13,1 и 12,7 мм рт. ст.

Определение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в цельной крови проводили фотометрическим методом по реакции с триобарбитуровой кислотой с использованием коммерческой тест-системы фирмы «Реагент» (Украина) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Уровень глюкозы определяли глюкозооксидационным методом в капиллярной крови, взятой натощак. Нормальным считался уровень глюкозы 3,3–5,5 ммоль/л.

Уровень инсулина в сыворотке крови устанавливали иммуноферментным методом с использованием набора «ELISA» (США). Ожидаемый диапазон значений инсулина в норме 2,0–25,0 мкЕД/мл.

Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА) проводили в сыворотке крови ферментативным фотоколориметрическим методом наборами фирмы «Human» (Германия).

Содержание резистина и адипонектина в сыворотке крови больных определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия). Определение

уровня резистина проводили с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «BioVendor» (Германия); уровня адипонектина — с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «ELISA» (США).

Для статистической обработки полученных данных использованы компьютерная программа «Статистика 8.0» (Stat Soft, США), метод вариационной статистики (критерий Стьюдента); взаимосвязь между признаками оценивалась с помощью корреляционного анализа.

При предварительном анализе выходные антропометрические (масса тела, ИМТ, объем талии и бедер), гемодинамические (САД и ДАД, ЧСС, пульс) и биохимические показатели углеводного обмена в группе до лечения и после лечения достоверно не отличались ($p > 0,05$) (табл. 1). На основании этого можно утверждать, что действие исследованного способа медикаментозной терапии реализовалась на идентичном фоне.

Достоверно повысился уровень ХС ЛПВП на 4,1% ($p < 0,05$), что, вероятно, связано со снижением катаболизма этих липопротеидов. Отмечено уменьшение содержания ТГ на 15,7% ($p < 0,05$) и ЛПНП на 17% ($p < 0,05$), что может быть связано с увеличением чувствительности тканей к инсулину и со снижением гиперинсулинемии, которые в значительной степени определяют скорость образования и метаболизм этих липидов в организме. Другие показатели липидного обмена достоверно не изменились.

При изучении динамики адипоцитокенового обмена на фоне проводимой терапии рамиприлом были выявлены достоверные снижение уровня резистина на 10% и увеличение уровня адипонектина

на 15% ($p < 0,05$). Это можно объяснить тем, что резистин рассматривается как медиатор инсулинорезистентности, а его снижение, возможно, связано с увеличением чувствительности тканей к инсулину.

В табл. 2 приведены результаты Эхо-КГ. Терапия рамиприлом способствовала достоверному уменьшению толщины стенок, массы и размеров ЛЖ ($p < 0,05$) и увеличению сократительной способности миокарда на 2,3% ($p < 0,05$).

По данным СМАД, исходный средний уровень АД соответствовал 2-й степени АГ (табл. 3). Отмечено повышение пульсового АД и вариабельности систолического АД в дневные часы, являющихся независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Среди обследованных больных было 16 dippers, 14 non-dippers, 6 over-dippers и 4 night-peakers. Следует отметить, что недостаточное снижение АД в ночные часы является подтвержденным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

При проведении СМАД выявили нормализацию среднесуточного систолического и диастолического АД. Целевые уровни АД были достигнуты у 24 (60%) пациентов. Кроме того, в результате лечения уменьшилась степень нагрузки давлением и нормализовалась вариабельность систолического АД в дневные часы. Величина пульсового АД в дневные часы, отражающая жесткость магистральных артерий и являющаяся независимым сердечно-сосудистым фактором риска, через 12 нед нормализовалась.

Терапия рамиприлом благоприятно влияла и на показатели суточного ритма АД. Число

Таблица 1

Динамика гормонов жировой ткани, показателей углеводного и липидного обменов у больных СД 2-го типа и АГ на фоне терапии рамиприлом

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	
НОМА	9,34±0,54*	8,51±0,30	1,94±0,12
HbA _{1c} , %	10,59±0,26*	9,58±0,34	4,91±0,10
Глюкоза крови, ммоль/л	7,95±0,34*	6,09±0,18	4,54±0,14
Инсулин, мкЕД/мл	26,09±0,81*	25,01±0,87	9,67±0,58
ОХС, ммоль/л	6,03±0,05*	5,95±0,02	5,35±0,04
ТГ, ммоль/л	1,46±0,06	1,23±0,04	0,59±0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,01	1,20±0,02	1,24±0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,15±0,05	3,44±0,04	3,02±0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,66±0,03*	0,45±0,02	0,34±0,01
КА	4,15±0,07*	3,93±0,04	2,93±0,03
Адипонектин, мг/мл	4,52±0,12	5,31±0,12	12,07±0,12
Резистин, мг/мл	19,00±0,42	17,11±0,43	9,88±0,36

Примечание. * $p > 0,05$ — достоверность различий показателей до и после лечения. В остальных случаях достоверность различий показателей до и после лечения и межгрупповых различий $p < 0,05$.

пациентов с нормальным суточным индексом (dippers) увеличилось до 23, а число больных с преимущественно ночным повышением АД (night-peakers) уменьшилось до 2. Случаи чрезмерного снижения АД в ночное время (over-dipper) не зарегистрированы.

Полученные результаты подтверждают эффективность рамиприла в дозе 10 мг/сут в лечении мягкой и умеренной АГ у больных СД 2-го типа. Терапия была эффективной, целевые значения АД были достигнуты у 24 (60%). Кроме того, рамиприл оказывал благоприятное влияние на показатели СМАД, которые считают сердечно-сосудистыми факторами риска [11], в частности вызывал уменьшение индекса нагрузки давлением и нормализацию вариабельности систолического АД в дневные часы. Последний показатель повышает риск поражения органов-мишеней и положительно коррелирует с массой миокарда и аномальной геометрией ЛЖ, уровнем резистина. Показатели суточного ритма АД, нарушение которого у больных СД 2-го типа ассоциируется более чем с 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, достоверно

улучшились. Нормализация на фоне терапии пульсового давления в дневные часы свидетельствует в пользу улучшения эластических свойств стенки крупных сосудов и отражает положительное влияние препарата на процессы ремоделирования сосудов.

Через 12 нед выявлено достоверное улучшение показателей углеводного и липидного обменов, что, безусловно, вносит дополнительный вклад в уменьшение сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, рамиприл соответствует всем требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам, и обеспечивает не только адекватный суточный контроль АД, но и оказывает положительное метаболическое действие, что приводит к значительному снижению риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

Следовательно, можно сделать следующие выводы.

На фоне проводимой терапии с включением рамиприла отмечены достоверные улучшения показателей углеводного, липидного и адиопоцитинового обменов.

Таблица 2

Динамика эхокардиографических показателей

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	
КДО, см ³	102,5±4,4	96,5±4,1	52,5±1,7
КСО, см ³	44,7±2,7	40,5±2,4	31,5±1,7
КДР, см	4,63±0,08	4,14±0,07	4,00±0,07
КСР, см	3,26±0,07	3,00±0,07	2,95±0,09
ФВ, %	57,1±0,7	59,4±0,6	64,60±0,55
ТЗСЛЖ, см	1,44±0,01	1,35±0,01	1,28±0,01
ТМЖП, см	1,34±0,01	1,29±0,01	1,34±0,01
ММЛЖ, г	311,2±8,8	239,4±6,6	222,3±6,9

Примечание. Достоверность различий всех показателей $p < 0,05$. То же в табл. 3.

Таблица 3

Показатели СМАД при лечении рамиприлом у обследованных больных

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	
Среднее САД дневное, мм рт. ст.	152,1±2,4	126,3±0,9	116,0±1,9
Среднее ДАД дневное, мм рт. ст.	89,1±1,7	76,1±0,8	73,3±1,0
Среднее САД ночное, мм рт. ст.	134,5±1,9	111,7±0,9	103,0±2,1
Среднее ДАД ночное, мм рт. ст.	78,9±1,4	67,0±0,6	65,1±1,1
Суточный индекс САД, %	10,83±0,81	11,37±0,44	12,84±0,85
Суточный индекс ДАД, %	10,56±0,91	11,36±0,40	13,12±0,95
Вариабельность САД дневная, мм рт. ст.	16,65±0,45	14,15±0,36	13,96±0,20
Вариабельность САД ночная, мм рт. ст.	16,02±0,43	13,61±0,31	12,12±0,34
Вариабельность ДАД дневная, мм рт. ст.	13,35±0,35	11,78±0,27	10,20±0,28
Вариабельность ДАД ночная, мм рт. ст.	12,12±0,28	10,62±0,29	9,60±0,24

Терапия рамиприлом у больных АГ и СД 2-го типа привела к достоверному снижению АД в течение суток, нормализации индекса нагрузки давлением в дневное и ночное время и нарушенного двухфазного профиля АД и достоверному

снижению вариабельности систолического АД в дневные часы. Применение рамиприла сопровождается низкой частотой развития побочных эффектов, что повышает приверженность лечению и его эффективность.

Литература

1. *Кравчун Н. О.* Фактор некрозу пухлин- α та цукровий діабет // Пробл. ендокрин. патології.— 2005.— № 3.— С. 3–8.
2. *Амосова Е. Н., Клушник М. А.* Диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания: рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейской ассоциации по изучению диабета (ЕАИД). Ч. 1 // Серце і судини.— 2008.— № 4.— С. 9–17.
3. *Митракоу М.* Профилактика диабета // Ліки України.— 2009.— № 5.— С. 25–27.
4. *Опье Л. Н.* Angiotensin converting enzyme inhibitors. 2nd ed.— N. Y.: Wiley-Liss, 2004.— 128 p.
5. *Шестакова М. В.* Артериальная гипертензия при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения // Consilium medicum.— 2001.— № 3 (2).— С. 83–86.
6. *Сіренко Ю. М.* Гіпертонічна хвороба й нирки: як лікувати більш ефективно // Артеріальна гіпертензія.— 2008.— № 1.— С. 81–88.
7. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function / B. Pitt, B. O'Neill, R. Feldman et al. // Amer. J. Cardiology.— 2007.— Vol. 87 (9).— P. 1058–1063.
8. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women / E. Lonn, R. Roccaforte, G. Dagenais et al. // J. of the Am. College of Cardiology.— 2002.— Т. 40, № 4.— С. 693–702.
9. DIABHYCAR Study Investigators. Effect 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. Chatellier et al. // Brit. Med. J.— 2004.— Vol. 28.— P. 495.
10. *Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д.* Раміприл та його місце серед інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту // Укр. кардіол. журн.— 2006.— № 1.— С. 90–99.
11. *Кобалава Ж. Д., Терещенко С. Н., Калинин А. Л.* Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение.— М., 2007.— 237 с.

КЛІНІЧНІ, ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ЕФЕКТИ РАМІПРИЛУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

П. Г. КРАВЧУН, О. І. КАДИКОВА

Вивчено клінічні, гемодинамічні та біохімічні ефекти рамиприлу у хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: рамиприл, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія.

CLINICAL, HEMODYNAMIC AND BIOCHEMICAL EFFECTS OF RAMIPRIL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION

P. G. KRAVCHUN, O. I. KADYKOVA

Clinical, hemodynamic, and biochemical effects of Ramipril were investigated in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension.

Key words: ramipril, diabetes mellitus, arterial hypertension.

Поступила 13.03.2012