kvt_02_08:kvt_02_08.qxd 21.02.2008 15:49 Page 65

Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА

И.П. Колос[1], Т.В. Мартынюк[1], А.С. Сафарян[2], Д.В. Небиеридзе[2], И.Е. Чазова[1]

[1]ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии; [2]ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия

Effectiveness of ACE inhibitor ramipril and its combination with hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension and overweight: CHARISMA Study

I.P. Kolos[1], T.V. Martynyuk[1], A.S. Safaryan[2], D.V. Nebieridze[2] , I.E. Chazova[1]

[1]Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies; [2]State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Оценить эффективность и безопасность рамиприла, назначаемого в разное время суток, у пациентов с мягкой/умеренной артериальной гипертонией (АГ) и избыточной массой тела (МТ).
Материал и методы. Пациенты были рандомизированы на две группы: 29 (I группа) пациентов с АГ в течение 4 недель принимали рамиприл (Хартил®, ЭГИС ОАО, Венгрия) в дозе 5 мг/сут. в утренние часы (8:00-10:00), 39 (II группа) – рамиприл 5 мг/сут. в вечерние часы (21:00-23:00). Спустя 4 недели пациентам обеих групп, не достигшим целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.), дозу рамиприла увеличили до 10 мг/сут. Через 8 недель лечения при недостижении целевого АД больным обеих групп добавили гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут. Общая продолжительность исследования – 16 недель.
Результаты. Через 16 недель лечения уровень АД между группами достоверно не отличался. По данным офисного измерения САД и ДАД через 16 недель терапии рамиприлом достоверно снизились в I и II группах ($p<0,05$ и $p<0,05$ соответственно). По данным суточного мониторирования АД через 8 и 16 недель средние САД и ДАД достоверно снизились при лечении рамиприлом в I и II группах. Различия по уровню АД в дневные и ночные часы между группами не достигали достоверных значений.
Заключение. Рамиприл эффективно и безопасно снижает АД, уменьшает уровень микроальбуминурии у больных АГ I-II степеней с избыточной МТ вне зависимости от времени однократного приема препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, рамиприл.

Aim. To investigate effectiveness and safety of ramipril therapy, with varying administration time, in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and overweight (OW).
Material and methods. The patients were randomized into two groups: Group I (n=29) received ramipril (Hartil®, EGIS, Hungary)
in the morning (5 mg/d, at 8-10 am) for 4 weeks; Group II (n=39) received the medication in the evening (5 mg/d, 9-11 pm). Four weeks later, in all patients not achieved target blood pressure (BP) levels (<140/90 mm Hg), ramipril dose was increased up to 10 mg/d. If target BP levels were not achieved after 8 weeks, hydrochlorothiazide (12,5 mg/d) was added. The total length of the study was 16 weeks.
Results. After 16 weeks of the treatment, BP levels were similar in both groups. According to office BP measurement results, systolic and diastolic BP (SBP, DBP) levels were significantly reduced in Groups I and II ($p<0,05$). According to 24-hour BP monitoring data, obtained after 8 and 16 weeks, mean SBP and DBP levels significantly decreased in Weeks 8 and 16 for Groups I and II, respectively. Day– and nighttime BP difference was similar in both groups.

©Коллектив авторов, 2008
e-mail: docsn173@yandex.ru

kvt_02_08:kvt_02_08.qxd 21.02.2008 15:50 Page 66

Conclusion. Regardless of its administration time, ramipril effectively and safely reduced BP and microalbuminuria levels in patients with Stage I-II AH and OW.

Key words: Arterial hypertension, overweight, ramipril.

У большинства пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), такими как инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия напряжения, сердечная недостаточность (СН), инсульт (МИ)/транзиторная ишемическая атака, поражение периферических артерий и т.д., развитию поражений органов-мишеней (ПОМ) длительное время предшествует наличие ряда факторов риска (ФР). Метаболический синдром (МС), включающий повышение артериального давления (АД), избыточную массу тела (МТ), такие метаболические изменения, как нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), представляет собой целый кластер ФР. Основными особенностями МС являются: высокая распространенность (до 30-40%) у пациентов среднего и старшего возрастов; сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность выше, чем у людей без МС [1-4]; в 3-6 раз выше риск развития сахарного диабета (СД) [5-6], так же как и риск возникновения артериальной гипертензии (АГ) [7-10]; частое субклиническое ПОМ, такое как микроальбуминурия (МАУ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [11-13], повышение артериальной жесткости [14], гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), диастолическая дисфункция, увеличение левого предсердия [1,11-12,15-17]. В ряде исследований показано увеличение толщины интима/медиа сонных артерий [18]. Во многих случаях эти нарушения были независимы от наличия или отсутствия АГ как компонента МС [1,19]. Так как риск развития ССО у пациентов с МС и АГ высок, контроль АД является важной частью тактики ведения таких пациентов. В рекомендациях Рабочей группы по борьбе с АГ Европейского общества кардиологов отмечено [20], что у пациентов с АГ и МС при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов ангиотензиновых рецепторов (АРА) по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов реже возникает СД [21-24], и эти препараты оказывают благоприятное влияние на органы-мишени. Так как пациенты с МС часто имеют избыточную МТ и соль-зависимую АГ [25], тиазидные диуретики (тД) в небольших дозах могут рассматриваться в качестве препарата второй или третьей линии.

Как было показано в ряде исследований ИАПФ рамиприл является хорошо изученным и проверенным препаратом с убедительной доказательной базой для лечения пациентов как с АГ, так и при высоком риске развития ССО у пациентов с нормальным уровнем АД [26]. Исследование HOPE (**H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation study), посвященное оценке влияния рамиприла на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость у пациентов с высоким риском, было завершено на 6 мес. ранее срока в связи с достоверным снижением риска сердечно-сосудистой смертности, ИМ и МИ в группе рамиприла.

Целью настоящего, открытого, многоцентрового исследования в параллельных группах пациентов с АГ I-II степеней (ст.) явилась оценка антигипертензивного эффекта рамиприла (Хартил®, ЭГИС ОАО, Венгрия), назначаемого в разное время суток, в течение 16 недель в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом (Гхт) у больных мягкой или умеренной АГ и избыточной МТ – «ХАРИЗМА» (**ХАР**тил и его комбинация с г**И**дрохлортиа**З**идо**М** у пациентов с **А**ртериальной гипертонией и избыточной массой тела).

Материал и методы

В исследование были включено 68 пациентов с АГ I-II ст. Подходящими для исследования считались пациенты обоих полов в возрасте > 18 лет с мягкой или умеренной АГ – систолическое АД (САД) в положении сидя ≥ 140 мм рт.ст. и < 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) в положении сидя ≥ 90 мм рт.ст. и < 110 мм рт.ст. В исследование могли быть включены пациенты, не принимающие антигипертензивные препараты.

Дизайн исследования. После 5-7-дневного «отмывочного» периода 68 пациентов были рандомизированы методом «конвертов» на две группы: 29 включенных в исследование пациентов с АГ в течение 4 недель принимали Хартил® в дозе 5 мг/сут. в утренние часы (с 8:00 до 10:00), 39 пациентов из I группы – рамиприл 5 мг/сут. в вечерние часы (с 21:00 до 23:00). Спустя 4 недели терапии пациентам обеих групп, не достигшим целевого уровня АД (целевое АД <140/90 мм рт.ст.), доза рамиприла удваивалась до 10 мг/сут. Через 8 недель лечения при недостижении целевого АД пациентам обеих групп присоединяли Гхт в дозе 12,5 мг/сут. Общая продолжительность участия в исследовании 16 недель. На 1, 2, 4 (8 неделя) и 6 (16 неделя) визитах проводились физикальное обследование, измерение роста, веса, вычислялся индекс МТ (ИМТ), выполняли ручное измерение АД, оценка частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), суточное мониторирование (СМ) АД (Spacelabs 90217, USA), общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определяли МАУ. На 3 и 5 визитах проводилось ручное измерение АД, оценка ЧСС, вычисляли ИМТ. При необходимости корректировалась доза антигипертензивных препаратов по схеме.

Критериями включения в исследование были возраст пациентов > 18 лет, АГ I-II ст. (САД ≥ 140 и < 180 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 и < 110 мм рт.ст.), ИМТ > 25 кг/м^2, отсутствие в анамнезе приема ИАПФ, или АРА, или завершение лечения этими препаратами не менее чем за 7 дней до включения в исследование.

kvt_02_08:kvt_02_08.qxd 21.02.2008 15:50 Page 67

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов

Показатель	Группа I (n=29)	Группа II (n=39)	p
Пол, м/ж, %	69%/31%	54%/46%	>0,05
Длительность АГ, лет	9,45±6,95	7,73±6,96	>0,05
Курение, %	24%	46%	<0,05
Стенокардия, %	10%	0%	<0,05
Рост, см	164,55±8,34	170,54±9,10	<0,05
Вес, кг	82,81±11,97	90,86±15,81	<0,05
ИМТ, кг/м^2	30,68±4,85	31,03±4,11	>0,05
ОТ, см	95,72±10,07	101,10±10,24	<0,05
ОБ, см	110,72±8,98	113,36±8,73	>0,05
САД, мм рт. ст.	153,97±7,02	159,36±9,41	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	96,34±6,13	97,26±6,57	<0,05
ЧСС, уд. в мин	72,31±10,31	73,23±10,24	>0,05
Группа риска, 1/2/3/4*	3% 28% 62% 7%	3% 49% 38% 10%	<0,05
Калий, мкмоль/л	4,40±0,43	4,66±0,49	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,13±0,56	5,51±0,84	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	75,38±14,78	83,85±22,10	<0,05
ОХС, ммоль/л	6,40±1,04	6,37±0,84	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,05±0,78	2,14±1,08	<0,05
АСТ, Ед/л	23,48±10,38	23,56±10,90	>0,05
АЛТ, Ед/л	24,30±8,94	22,29±9,08	>0,05
Лейкоциты	6,57±1,06	6,71±1,44	<0,05
Эритроциты	4,58±0,47	4,73±0,53	>0,05
Гемоглобин, г/л	13,81±1,27	14,55±1,45	<0,05
СОЭ, мм/час	7,69±4,53	7,44±5,15	>0,05
МАУ	19,52±13,3	20,95±22,4	>0,05
RaVL+SV3	6,53±7,7	9,7±8,7	<0,05
САД$_{24}$ (СМАД)	139,1±14,2	144±14	>0,05
САДд. (СМАД)	142,6±14,5	148,5±13,2	>0,05
САДн. (СМАД)	125,7±12,7	128,4±13,5	>0,05
ДАД$_{24}$ (СМАД)	86±11,8	87,9±9,9	>0,05
ДАДд. (СМАД)	87,97±11,2	91,3±8,9	<0,05
ДАДн. (СМАД)	78,6±11,9	78,8±11,5	<0,05

Примечание: *стратификация риска осуществлялась на основании Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ (ВНОК, 2004 год); ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Критериями исключения явились непереносимость ИАПФ; участие в любом другом исследовании в течение 30 дней, предшествующих скринингу; вторичные формы АГ; перенесенный острый ИМ; хроническая СН II-IV функциональных классов по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA); нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев до включения в исследование; СД типа 1 или декомпенсация при типе 2 (СД-2); хроническая почечная недостаточность; тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня печеночных ферментов в 3 раза и более нормы); регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторов; беременность, период лактации, неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста; онкологические заболевания в анамнезе.

Критериями оценки служили: n и % пациентов, достигших целевого уровня АД (140/90 мм рт.ст.); снижение ДАД в положении сидя (в %); снижение САД в положении сидя (в %). Безопасность проводимой терапии оценивалась по регистрации: нежелательных явлений (НЯ), АД и ЧСС, ЭКГ в 12 отведениях.

Статистический анализ. Полученные первичные данные обрабатывались на компьютере с использованием прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения (M±SD). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) был принят равным 0,05. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок и для парных измерений.

Результаты

В исследовании приняли участие 68 пациентов. Все пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на две группы I и II: 29 пациентам Хартил® в дозе 5 мг/сут. был назначен в утренние (8:00-10:00) часы (группа I), 39 (группа II) – в вечерние часы (21:00-23:00). Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

По типу терапии группы между собой статистически не отличались. Через 16 недель лечения 9 пациентов (31%) в I группе завершили исследование на монотерапии Хартилом® в дозе 5 мг/сут. и 8 (21%) – во II; на монотерапии рамиприлом в дозе 10 мг/сут. 5 (17%) пациентов из I группы и 11 (29%) – из II. К моменту завершения исследования Хартил® 10 мг/сут. и Гхт 12,5 мг/сут. принимали 5 (17%) пациентов из I группы и 6 (16%) – из II; Хартил® 10 мг/сут. и Гхт 25 мг/сут. – по 10 больных – 34% и 26% в I и II группах,

kvt_02_08:kvt_02_08.qxd 21.02.2008 15:50 Page 68

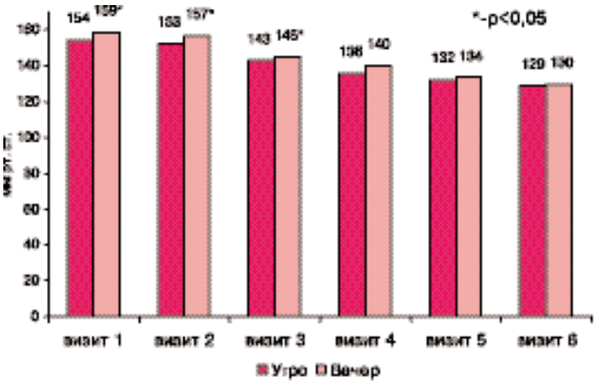

Рис. 1 Динамика САД по данным офисного измерения за 16 недель в зависимости от времени приема рамиприла.

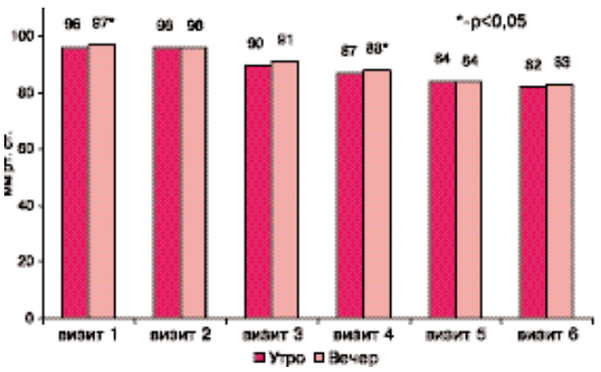

Рис. 2 Динамика ДАД по данным офисного измерения за 16 недель в зависимости от времени приема рамиприла.

соответственно. 3 пациентам (8%) из II группы в связи с непереносимостью рамиприла была назначена другая терапия. Целевых значений САД достигли 56 пациентов (92%), ДАД – 61 пациент (100%).

По данным офисного измерения САД через 16 недель лечения Хартилом® достоверно снизилось со 154±7 мм рт.ст. и со 159,4±9,4 мм рт.ст. до 128,5±7 мм рт.ст. и 131±6,7 мм рт.ст. в I и II группах, соответственно ($p<0,05$). С 8 недели терапии исходные различия в уровнях САД между группами нивелировались и к 16 неделе различия были не достоверными ($p>0,05$) (рисунок 1).

Похожая динамика наблюдалась при измерении ДАД (рисунок 2). Через 16 недель лечения Хартилом® ДАД достоверно ($p<0,05$) снизилось с 96±6 мм рт.ст. и 97,3±6,6 мм рт.ст. до 81,8±6,4 мм рт.ст. и 83±4,9 мм рт.ст. в I и II группах, соответственно.

Исходно при СМАД группы между собой достоверно не отличались (рисунок 3). Через 8 и 16 недель лечения рамиприлом среднее САД снизилось достоверно со 139±14 мм рт.ст. и 144±14 мм рт.ст. до 132,6±11 мм рт.ст. и 135,7±13 мм рт.ст. и до 128,7±7,6 мм рт.ст. и 128,3±7 мм рт.ст. в I и II группах, соответственно.

Среднее ДАД по данным СМАД (рисунок 4) также достоверно снизилось с 86±12 мм рт.ст. и 88±10 мм рт.ст. до 83,4+8,86 мм рт.ст. и 84,1+9,2 мм рт.ст. на 8 неделе и до 82,7±7 мм рт.ст. и 81±7,3 мм рт.ст. на 16 неделе лечения в I и II группах, соответственно.

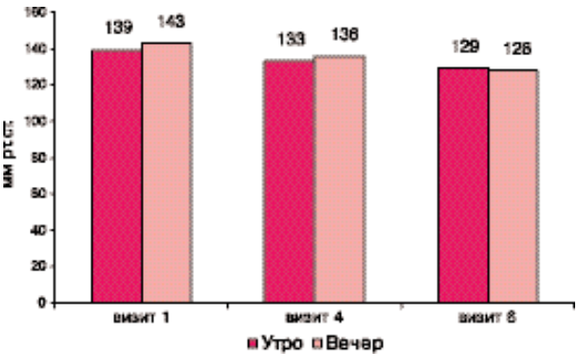

Рис. 3 Динамика среднего $САД_{24}$ по данным СМАД за 16 недель в зависимости от времени приема рамиприла.

Основной задачей исследования было изучение влияния утреннего и вечернего приема рамиприла на профиль АД. Вне зависимости от времени приема препарата, АД как в дневные (д.) часы (I группа), так и в ночное (н.) время (II группа) снижалось достоверно ($p<0,05$), при этом различия между группами были незначимыми. САДд. по данным СМАД достоверно ($p<0,05$) снизилось со 143±14,5 мм рт.ст. и 148,5±13 мм рт.ст. до 139,4±22 мм рт.ст. и 139,5±13 мм рт.ст. через 8 недель и до 132±8 мм рт.ст. и 133±6 мм рт.ст. через 16 недель лечения в I и II группах, соответственно (рисунок 5).

Вне зависимости от времени приема рамиприла ДАДд. также не отличалось на 8 и 16 неделе лечения (рисунок 6): с 88±11 мм рт.ст. и 91,3±9 мм рт.ст. (исходно, $p<0,05$) ДАДд. снизилось до 85,6±8 мм рт.ст. и 86,5±9,3 мм рт.ст. через 8 недель и до 84±4,6 мм рт.ст. и 84,4±6,6 мм рт.ст. в I и II группах, соответственно.

САДн. и ДАДн. на фоне антигипертензивной терапии снижались почти на 10 мм рт.ст. Как и в дневные часы, различия между группами по времени приема Хартила® были не достоверными. Среднее САДн. (рисунок 7) снизилось с исходного 125,7±12,7 мм рт.ст. и 128,4±13,5 мм рт.ст. до 119,7±13 мм рт.ст. и 122±13,6 мм рт.ст. на 8 неделе и до 115,2±7,7 мм рт.ст. и 115±9 мм рт.ст. на 16 неделе лечения в I и II группах, соответственно.

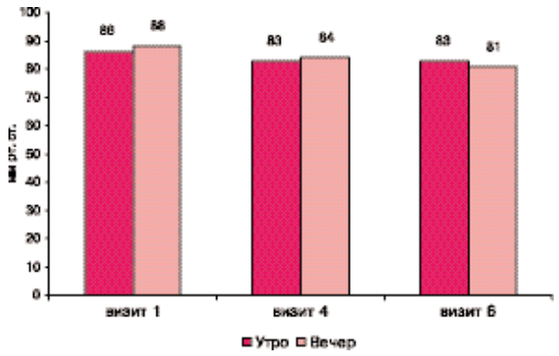

Рис. 4 Динамика среднего $ДАД_{24}$ по данным СМАД за 16 недель в зависимости от времени приема рамиприла.

kvt_02_08:kvt_02_08.qxd 21.02.2008 15:50 Page 69

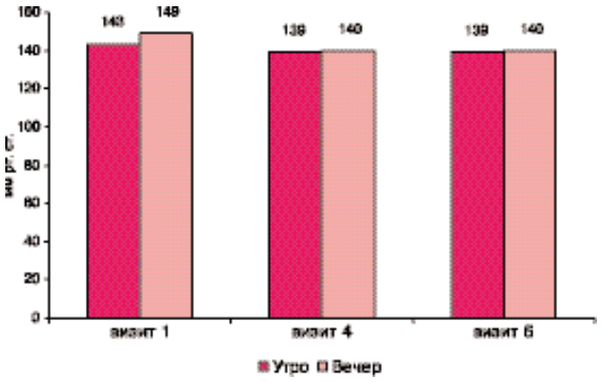

Рис. 5 Динамика САДд. по данным СМАД за 16 недель в зависимости от времени приема рамиприла.

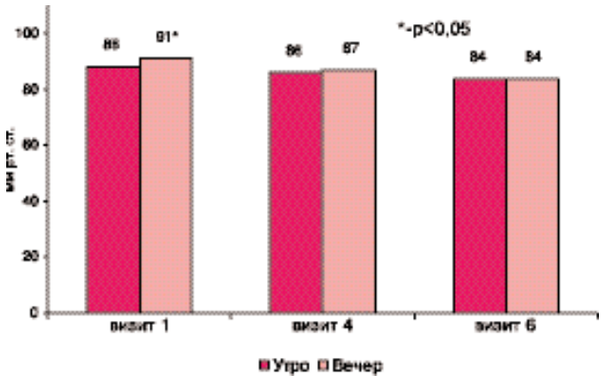

Рис. 6 Динамика ДАДд. по данным СМАД за 16 недель в зависимости от времени приема рамиприла.

ДАДн. при СМАД достоверно снизилось с исходных 78,6±12 мм рт.ст. и 78,8±12 мм рт.ст. до 74,7±9,7 мм рт.ст. и 74±12 мм рт.ст. на 8 неделе и до 71,5±6,7 мм рт.ст. и 68,7±13,3 мм рт.ст. на 16 неделе в I и II группах, соответственно (рисунок 8).

Хартил® оказывал благоприятное влияние на уровень МАУ, за 16 недель лечения он снизился у всех пациентов в целом на ~ 30-35%. При этом время приема рамиприла не сказывалось на МАУ (рисунок 9).

Лечение Хартилом® хорошо переносилось пациентами. 64 (94%) больных отметили переносимость лечения как отличную и хорошую, и только 4 (6%) как удовлетворительную. НЯ имели место лишь у 5 (7%) пациентов: у 3 (4%) – сухой кашель (определенная связь), у 2 (3%) на фоне лечения – частые гипертонические кризы (сомнительная связь).

Несмотря на исходные отличия по ряду биохимических показателей между группами (таблица 2), через 16 недель лечения (6 визит) основные показатели безопасности приема препарата отличались от исходных данных недостоверно (p>0,05).

Обсуждение

Проведено открытое, многоцентровое исследование в параллельных группах по изучению антигипертензивного эффекта рамиприла, назначаемого в разное время суток, у пациентов с АГ I-II ст. Полученные результаты показывают, что рамиприл в качестве монотерапии или в комбинации с Гхт эффективно и безопасно снижает АД до целевых цифр у больных с мягкой и умеренной АГ. Применение рамиприла в утренние или вечерние часы существенно не сказывается на эффективности и безопасности лечения.

В течение 16 недель лечения Хартилом® было отмечено постепенное, клинически и статистически значимое снижение САД и ДАД при «офисном» измерении АД и по данным СМАД. При ручном измерении через 16 недель САД снизилось в I и II группах на 25 мм рт.ст. (16%) и 29 мм рт.ст. (18%), соответственно, ДАД – на 14 мм рт.ст. (15%) и 14 мм рт.ст. (14%), соответственно. В исследовании DREAM (**D**iabetes **RE**duction **A**ssessment with Ramipril and Rosiglitazone **M**edication) прием рамиприла в течение 2 месяцев снизил САД/ДАД на -8,2/-4,3 мм рт.ст. [27], тогда как в настоящей работе САД/ДАД в I группе снизилось на -18/-9 мм рт.ст., во II группе – на -19/-9 мм рт.ст. По исходным характеристикам пациенты, включенные в исследование, были более близки к участникам исследования DREAM. Этим можно объяснить схожесть полученных результатов. Более высокие темпы снижения АД, скорее всего, можно объяснить тем, что все пациенты страдали АГ, тогда как в исследовании DREAM АГ имели только 43,3% пациентов.

Интересным оказался тот факт, что назначение рамиприла в разное время суток существенно не влияло на эффективность (степень снижения АД по данным клинического измерения, уровень МАУ) и безо-

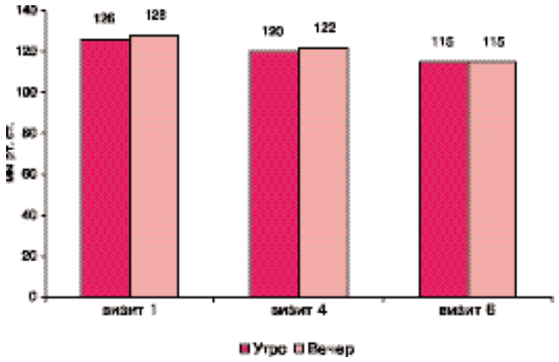

Рис. 7 Динамика САДн. по данным СМАД за 16 недель в зависимости от времени приема рамиприла.

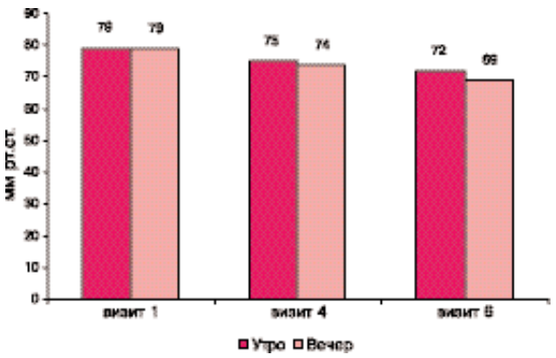

Рис. 8 Динамика ДАДн. по данным СМАД за 16 недель в зависимости от времени приема рамиприла.

kvt_02_08:kvt_02_08.qxd 21.02.2008 15:50 Page 70

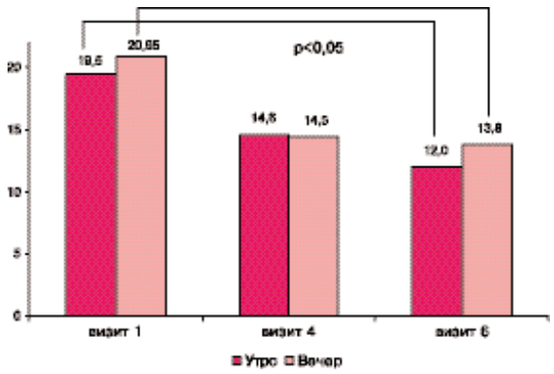

Рис. 9 Динамика уровня МАУ в зависимости от времени приема рамиприла.

пасность (биохимические показатели, ЭКГ) терапии. Несмотря на исходные различия в уровне САД/ДАД по данным клинического измерения, с 8 недели лечения АД между двумя группами статистически значимо не отличалось.

При анализе литературы в базе данных PubMed не обнаружены исследования, посвященные сравнительной оценке эффективности и переносимости терапии Хартилом® в зависимости от утреннего или вечернего приема препарата. Перед началом исследования предполагали, что Хартил® у пациентов с АГ и МС при утреннем или вечернем назначении будет обладать хронобиологическим действием, что могло бы быть использовано в клинической практике. Однако убедительных данных о влиянии такого режима назначения рамиприла на АД, МАУ и т.д. получить не удалось. По данным СМАД суточный, дневной и ночной уровни САД между группами статистически значимо не отличались. Исходно ДАДд. при СМАД в группе утреннего приема (группа I) было немного ниже, чем во II группе вечернего приема: 87,9±11 мм рт.ст. vs 91,3±8,9 мм рт.ст. соответственно, (p<0,05), но уже через 8 недель лечения различия становятся статистически незначимыми.

Уровень суточной МАУ снизился в I и II группах с исходных 19,5±13,3 и 21±22,4 мг/24 часа до 14,6±9 и 14,5±10,7 мг/24 часа на 8 неделе и 12±8,9 и 13,8±12,6 мг/24 часа на 16 неделе лечения (p<0,05). В ряде рандомизированных, клинических исследований у пациентов с АГ, СД и диабетической нефропатией, недиабетическим поражением почек изучалось действие различных классов антигипертензивных препаратов на функцию почек, в частности на протеинурию и МАУ, СКФ и развитие хронической почечной недостаточности (ХПН). Обнаружено, что АРА более эффективно снижают экскрецию белка с мочой, чем β-адреноблокаторы (β-АБ) [28], антагонисты кальциевых каналов (АК) [29] и тиазидные диуретики (тД) [30]; блокаторы альдостерона были более эффективны, чем АК [31], и ИАПФ эффективнее, чем АК [32]. В настоящей работе рамиприл назначали однократно в разное время суток. Не было выявлено статистически значимых различий в суточной экскреции альбумина между группами утреннего и вечернего приема. Как и в ряде других работ, рамиприл оказывал нефропротективное действие, через 16 недель лечения; уровень МАУ снизился на ~ 30-35%.

Лечение рамиприлом в комбинации с Гхт хорошо переносилось и не сопровождалось серьезными побочными явлениями. Эти данные согласуются с результатами исследования HOPE [26], в котором на фоне терапии рамиприлом кашель отмечался у 7,3%, неконтролируемая АГ у 2,3% пациентов. В настоящем исследовании кашель и неконтролируемая АГ возникли у 3% и 4% пациентов, соответственно. Несмотря на статистически значимые различия в исходных показателях, через 16 недель лечения рамиприлом клинически значимые изменения биохимических показателей отсутствовали.

Таким образом, не было обнаружено значимых отличий в эффективности и безопасности между утренним и вечерним приемами рамиприла у пациентов с АГ и МС, поэтому можно рекомендовать однократный прием препарата вне зависимости от времени суток.

Выводы

Хартил® клинически и статистически значимо снижает АД, уменьшает уровень МАУ у пациентов с АГ I-II ст. вне зависимости от времени однократного приема препарата.

Лечение Хартилом® было безопасным и хорошо переносилось пациентами. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Таблица 2

Биохимические показатели безопасности терапии рамиприлом

Показатель	Визит 1		p	Визит 6		p
	Группа I	Группа II		Группа I	Группа II	
Креатинин, мкмоль/л	75,4±14,8	83,9±22	<0,05	72,4±13	82,2±15,6	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,13±0,56	5,51±0,84	<0,05	5,14±0,60	5,58±1,29	<0,05
Калий, ммоль/л	4,40±0,43	4,66±0,49	<0,05	4,47±0,54	4,63±0,40	<0,05
АСТ, Ед/л	24±10	24±11	>0,05	23±10	22±8	>0,05
АЛТ, Ед/л	24±9	22±9	>0,05	29±13	26±13	>0,05
ОХС, ммоль/л	6,4±1,04	6,37±0,84	>0,05	6,05±0,82	5,81±0,78	<0,05
ТГ, ммоль/л	2,05±0,78	2,14±1,08	<0,05	1,70±0,52	1,82±0,63	>0,05

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

kvt_02_08:kvt_02_08.qxd 21.02.2008 15:50 Page 71

Выражаем благодарность Олимпиевой Софии Петровне и Киликовскому Валерию Вольфовичу за помощь в статистической обработке материала.

Литература

1. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. Hypertension 2007; 49: 40-7.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709-16.
3. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al, 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol 2004; 93: 136-41.
4. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. Circulation 2005; 112: 666-73.
5. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. Diabetes Care 2003; 26: 861-7.
6. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. Diabetes Care 2005; 28: 2013-8.
7. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287: 1003-10.
8. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the FraminghamHeart Study: a cohort study. Lancet 2001; 358: 1682-6.
9. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345: 1291-7.
10. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al., Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006; 354: 1685-97.
11. Mule` G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. J Intern Med 2005; 257: 503-13.
12. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. J Intern Med 2005; 257: 454-60.
13. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. J Hypertens 2004; 22: 1991-8.
14. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. Hypertension 2005; 45: 1978-82.
15. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. J Hypertens 2002; 20: 323-31.
16. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. Hypertension 2006; 47: 881-6.
17. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. J Hypertens 2005; 23: 875-82.
18. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. J Intern Med 2005; 44: 1232-8.
19. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. J Hypertens 2005; 23: 1589-95.
20. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105-87.
21. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006; 24: 3-10.
22. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. J Hypertens 2004; 22: 1453-8.
23. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201-7.
24. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. JACC 2005; 46: 821-6.
25. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2000; 10: 287-94.
26. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
27. Jackie Bosch. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. N Engl J Med 2006; 355: 1551-62.
28. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. Diabetes Care 2006; 29: 595-600.
29. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002; 106: 672-8.
30. Vogt L, Navis G, Koster J, et al., on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Hypertens 2005; 23: 2055-61.
31. White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. Hypertension 2003; 41: 1021-6.
32. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al., Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med

Поступила 18/01-2008