

РАДЧЕНКО Г.Д., ТОРБАС О.О., ДОБРОХОД Г.С., СІРЕНКО Ю.М., ПОЛІЩУК С.А.
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

ПОРІВНЯННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗА ДАНИМИ ВИМІРЮВАННЯ ОФІСНОГО, ДОБОВОГО ТА ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ОЦІНКА ВПЛИВУ РАМІПРИЛУ НА ЖОРСТКІСТЬ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ М'ЯКОЮ ТА ПОМІРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Резюме. Метою дослідження було порівняння впливу раміприлу на офісний, середньодобовий та центральний артеріальний тиск (АТ) і жорсткість артерій у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією.

У дослідження було включено 37 пацієнтів (середній вік — $53,40 \pm 2,35$ року). Усім пацієнтам на початку дослідження та на етапах лікування проводили: вимірювання маси тіла та зросту, вимірювання офісного систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ, добове моніторування АТ, визначення швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, визначення центрального САТ, біохімічне дослідження крові, електрокардіографію. Після рандомізації призначали раміприл у дозі 10 мг/добу. Якщо рівень АТ через 1 місяць лікування перевищував цільовий, то додавали амлодипін 5 мг/добу, дозу якого збільшували до 10 мг/добу при неефективності терапії на 2-му місяці лікування. Тривалість лікування становила 3 місяці. В аналіз порівняння ефективності раміприлу за даними різного вимірювання АТ був включений 21 пацієнт, у яких цільового АТ було досягнуто на монотерапії.

За даними офісного вимірювання АТ 3-місячне лікування раміприлом ефективно знижувало офісний АТ, приводячи до досягнення цільового рівня АТ у 56,8 % пацієнтів на монотерапії та у 97,3 % на комбінованій терапії. Серед пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ на монотерапії, САТ/ДАТ знизився з $150,6 \pm 2,4/93,1 \pm 1,8$ мм рт.ст. до $132,3 \pm 2,1/80,9 \pm 1,2$ мм рт.ст., середнє зниження середньодобового САТ/ДАТ становило $15,1 \pm 0,8/7,9 \pm 0,4$ мм рт.ст., денного САТ/ДАТ — $24,7 \pm 0,5/10,4 \pm 0,6$ мм рт.ст. та нічного САТ/ДАТ — $10,2 \pm 0,3/5,1 \pm 0,3$ мм рт.ст. Цільового рівня середньодобового САТ і ДАТ було досягнуто у 17 (80,9 %) хворих. Ефективне зниження офісного АТ на фоні монотерапії раміприлом супроводжувалося достовірним зниженням центрального САТ із $130,4 \pm 2,1$ мм рт.ст. до $116,5 \pm 1,5$ мм рт.ст., приводячи до його нормалізації у 90,5 % хворих. На фоні монотерапії раміприлом спостерігалось значне покращення пружно-еластичних властивостей артерій: ШППХе знизилася з $12,7 \pm 0,4$ мм/с до $10,5 \pm 0,3$ мм/с, ШППХм — з $10,8 \pm 0,3$ мм/с до $9,30 \pm 0,25$ мм/с, індекс приросту — з $26,4 \pm 1,8$ % до $15,6 \pm 1,2$ %. Призначена монотерапія раміприлом добре переносилася хворими, призводячи до виникнення м'яких побічних реакцій лише у 4,8 % хворих (що не потребувало відміни препаратів), та була метаболічно нейтральною.

Ключові слова: антигіпертензивна ефективність, центральний артеріальний тиск, жорсткість артерій, раміприл.

Контроль артеріального тиску (АТ) є однією з основних цілей лікування артеріальної гіпертензії (АГ). Тривалий час поняття контролю АТ обмежувалося лише досягненням цільового рівня АТ на плечовій артерії (офісного АТ). Проте з появою методу добового моніторування АТ (ДМАТ) з'явилися дані, що офісний АТ — це лише маленька частинка від істинного АТ. Якщо при збільшенні його рівня ризик серцево-судинних ускладнень збільшується поступово і майже лінійно, то за відсутності контролю АТ протягом доби ризик починає зростати в геометричній прогресії. Тому

метод ДМАТ включено до переліку обов'язкових обстежень пацієнтів з АГ у деяких країнах, в тому числі в Україні для пацієнтів високого ризику серцево-судинних ускладнень. Окрім того, завдяки розробці методик неінвазивної оцінки та результатам популяційного дослідження STRONG, з'явилися дані, що саме АТ в аорті (центральний АТ) має більш прогностичне значення як для виникнення ураження органів-мішеней, так і для несприятливих подій, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії [31, 34, 36]. У дослідженні ASCOT виявилось, що при однаковому зниженні офісного АТ

препарати по-різному впливають на центральний, середньодобовий і нічний АТ, що може обумовлювати різницю у впливі препаратів на частоту серцево-судинних подій [47]. З'явилася сучасна концепція ефективної антигіпертензивної терапії, яка полягає у тому, що контролюватися має не лише офісний, але й середньодобовий і центральний АТ. І, можливо, те, що раніше приписували «артеріальний тиск-незалежним» властивостям деяких препаратів, пов'язано саме з їх кращим впливом на центральний АТ, адже з короткострокових досліджень відомо, що різні класи антигіпертензивних препаратів по-різному впливають на вигляд (морфологію) пульсової хвилі та, відповідно, на параметри саме центральної гемодинаміки при однаковому впливі на АТ, виміряний на плечовій артерії [13, 26].

Ще одним цікавим аспектом сучасної кардіології є поява поняття «ураження артерій як органа-мішені при АГ». У ряді досліджень показано, що порушення пружно-еластичних властивостей артерій, що визначається за величиною швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), та їх зміни на фоні лікування тісно пов'язані із прогнозом [19]. Окрім того, за даними дослідження REASON, вплив антигіпертензивної терапії на рівень систолічного АТ (САТ) залежить від багатьох факторів, у тому числі від пружно-еластичних властивостей артерій: ШППХ виявилася незалежним предиктором антигіпертензивної відповіді пацієнтів на лікування [29]. ШППХ в основному пов'язана із структурою стінок артерій та середнім АТ (тиск розтягування). При більшій швидкості поширення пульсова хвиля повертається з периферії до серця скоріше, у систолу, що обумовлює збільшення центрального САТ (цСАТ) та навантаження на серце. Тому зменшення ШППХ має асоціюватися зі зменшенням цСАТ.

За даними останнього метааналізу, усі класи антигіпертензивних препаратів зменшують жорсткість аорти при однаковому довготривалому зниженні АТ, але деякі препарати (інгібітори АПФ та сартани) роблять це значно раніше, що може вплинути на прогноз [28, 40]. Пошуки найбільш ефективної терапії щодо впливу на центральний АТ та пружно-еластичні властивості артерій є перспективним напрямком сучасної кардіології, що дозволить розробити підходи до вибору лікування АГ та максимально урахувати індивідуальний ризик пацієнта.

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) широко увійшли у практику лікування АГ, серцевої недостатності, дисфункції лівого шлуночка, нефропатій та цукрового діабету [1–4, 10, 15, 20, 25, 27, 35]. Препарат раміприл, що належить до даного класу, все ще вважається новим для ринку України, незважаючи на те, що патент на виробництво раміприлу було одержано в 1991 році, а вже наприкінці 90-х років з'явилися результати дослідження HOPE, що дозволило FDA зареєструвати раміприл для лікування пацієнтів високого ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у 2000 році [11, 14, 37]. Сьогодні існує чи не найбільша серед ІАПФ кількість багатоцентрових досліджень щодо ефективності раміприлу при різних

серцево-судинній патології [5, 8, 9, 11, 16–18, 20–22, 24, 32, 33, 37, 38, 45, 46]. Практично немає станів у кардіології, при яких би за відсутності протипоказань не можна було б призначати цей препарат. Проте дані щодо впливу даного препарату на центральний АТ та ШППХ дещо обмежені, і їх зовсім немає для генеричного раміприлу. Ця стаття є аналізом результатів піддослідження, метою якого було оцінити та порівняти антигіпертензивну ефективність раміприлу (препарат Рамізес, компанія ВАТ «Фармак», Україна) на офісний, середньодобовий та центральний АТ і ШППХ по артеріях еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів у пацієнтів із м'якою та помірною АГ. Це піддослідження було частиною роботи з оцінки антигіпертензивної ефективності та впливу раміприлу (препарат Рамізес, компанія ВАТ «Фармак», Україна) у вигляді монотерапії або в комбінації з дигідропіридиновим антагоністом кальцію амлодіпіном (препарат Аладин, компанія ВАТ «Фармак», Україна).

Матеріали та методи

Матеріали. У дослідження було включено 37 пацієнтів з м'якою та помірною АГ. У 21 (56,8 %) пацієнта досягнуто цільовий рівень АТ на етапі 1 місяць на монотерапії раміприлом, і саме вони увійшли у даний аналіз. Критеріями включення були: вік старше 18 років, рівень АТ 140–179/90–109 мм рт.ст., згода пацієнта на участь у дослідженні, відсутність критеріїв виключення.

Критеріями виключення були: ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія ($> 5,5$ ммоль/л) або гіпокаліємія ($< 3,5$ ммоль/л), стенотичне двостороннє ураження судин нирок, гостра серцева недостатність, порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, шлуночкова або надшлуночкова тахікардія, тахікардія (частота серцевих скорочень (ЧСС) > 100 уд/хв), порушення АВ-провідності, або синусова брадикардія, або синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, злоякісний перебіг АГ, рівень АТ 180/110 мм рт.ст. і більше, вторинна артеріальна гіпертензія, виражена артеріальна гіпотонія (САТ нижче 90 мм рт.ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ, АЛТ вищий за верхню границю норми у 3 рази), гостра або хронічна ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові ≥ 133 мкмоль/л), серцева недостатність вище II функціонального класу (згідно з Нью-Йоркською класифікацією), інфаркт міокарда в анамнезі, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі у строках 6 місяців до скринінгу, наявність стенокардії напруження більше II класу або вазоспастичної стенокардії, інфекційні та онкологічні захворювання, стани, що супроводжуються ендогенною депресією (чи наявністю депресивних станів у сім'ї), цукровий діабет, ожиріння ІМТ > 35 кг/м², виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше одного місяця), прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів,

Таблиця 1. Протокол дослідження

Дослідження/етапи	Скринінг (–1 ... –7 дн.)	Рандо- мізація	1 міс.	2 міс.	3 міс.
Анамнез	+				
Критерії включення і виключення	+	+			
Реєстрація антигіпертензивної терапії	+	+	+	+	+
Вимірювання зросту	+				
Вимірювання маси тіла	+				
Вимірювання офісного АТ та ЧСС	+	+	+	+	+
ЕКГ	+				
Добове моніторування АТ		+			+
Визначення центрального АТ та ШППХ		+			+
Біохімічне дослідження крові: — креатинін — калій — натрій — глюкоза — ліпіди	+				+
Призначення лікування		+	+	+	+
Реєстрація побічних явищ	+		+		+

значні психічні розлади, неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію, участь в іншому дослідженні.

Протокол дослідження наведено у табл. 1. Усім пацієнтам на початку дослідження та на етапах лікування проводили: вимірювання маси тіла та зросту, вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС, ДМАТ, визначення ШППХе та ШППХм, цСАТ, біохімічне дослідження крові (визначення рівнів калію, натрію, креатиніну, АЛТ, АСТ, глюкози, загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ)), електрокардіографію (ЕКГ).

Вимірювання САТ і ДАТ проводили на початку дослідження, після семиденної (в разі необхідності) відміни усіх антигіпертензивних препаратів та на етапах спостереження. Вимірювали АТ у положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини. Визначали середнє з трьох вимірів. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:

$$ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла} / (\text{ріст})^2.$$

Реєстрацію ЕКГ проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна). Визначали наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого шлуночка (індекс Соколова (SV1 + RV5/RV6 > 38 мм), вольтажний індекс Корнелла (RaVL + S V3 > 28 мм у чоловіків та > 20 мм — у жінок), індекс тривалості Корнелла (вольтаж помножити на тривалість) > 2400 мм × мс, індекс Ромхільт — Estes > 5 балів) та порушення ритму [2].

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий (24), денний (д), нічний (н) та максимальний (Макс.) САТ і ДАТ, ЧСС. При комп'ютерному аналізі ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували Час.Ін., що характеризує часове перевантаження тиском упродовж доби і визначається як відсоток вимірів АТ, що перевищує 140/90 мм рт.ст. удень і 120/80 мм рт.ст. уночі. Визначали Ін.Пл., що є площею між кривою підвищеного АТ та лінією границі норми, а Вар. обчислювали як стандартне відхилення величини АТ. Крім того, за допомогою програмного забезпечення обчислювали ДІ — процент зниження нічного АТ у порівнянні з денним. ДМАТ проводили в такому режимі: у денний час — кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) — кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні та психоемоційні навантаження [42].

ШППХ та центральний АТ визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаного з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз пульсової хвилі та визначати ШППХе і ШППХм. П'єзодатчики встановлювали на загальній правій артерії, на стегновій артерії та на радіальній артерії правого передпліччя під візуальним (на моніторі) й автоматичним контролем якості, що здійснювався за відповідної програми приладу. Час запізнювання пульсової хвилі, ШППХ, центральний АТ визначалися автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, що вимірювалася сантиметровою стрічкою. Для

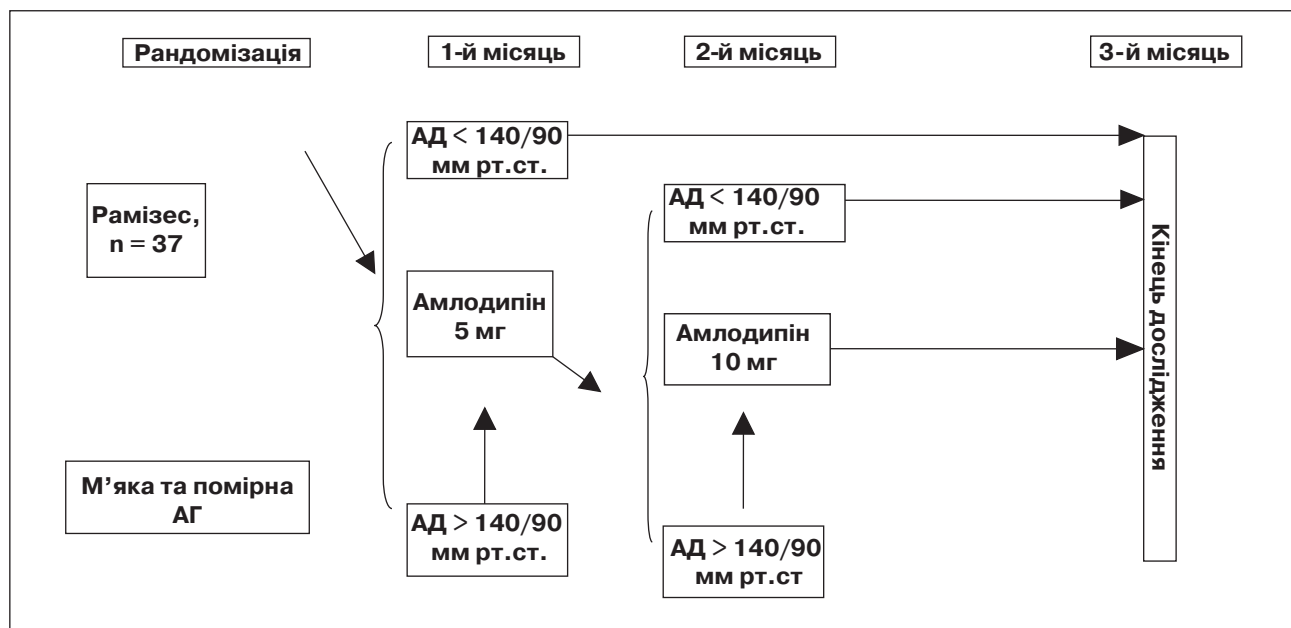


Рисунок 1. Схема призначення лікування

оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХ визначали на сегменті «сонна артерія — стегнова артерія», для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу — на сегменті «сонна артерія — радіальна артерія». Окрім ШППХ, визначали центральний АТ за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та за формою отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником, проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ).

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) у лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Визначали рівень креатиніну, електrolітів (калію та натрію), глюкози, загального ХС, ТГ, сироватки крові. Кліренс креатиніну, що відображає швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначали розрахунково за формулою Cockcroft — Gault. Проводили також загальноклінічні дослідження крові та сечі.

Лікування. Якщо пацієнти не приймали ліки на момент скринінгу, то у день рандомізації пацієнтам призначали раміприл (препарат Рамізес, компанія ВАТ «Фармак», Україна) у дозі 10 мг. Перший прийом ліків відбувався в офісі лікаря-дослідника. Оцінку антигіпертензивної ефективності проводили через 1 місяць лікування. Якщо рівень АТ через 1 місяць лікування становив більше ніж 140/90 мм рт.ст., то до лікування основним препаратом додавали амлодипін 5 мг (препарат Аладин, компанія ВАТ «Фармак», Україна), дозу якого збільшували до 10 мг при неефективності терапії на 2-му місяці лікування. Схема лікування наведена на рис. 1. У даний аналіз увійшли результати обстеження лише пацієнтів, які досягнули цільового АТ на етапі 1-го місяця.

Якщо пацієнт до включення у дослідження отримувал антигіпертензивні препарати, то рандомізації пере-

дував період відміни, що становив 7 днів. Наприкінці періоду відміни повторно оцінювали критерії включення у дослідження. Якщо пацієнт відповідав критеріям включення і не мав критеріїв виключення, то відбувалася рандомізація пацієнта за наведеною вище схемою. Тривалість лікування становила 3 місяці.

Супутнє лікування включало модифікацію способу життя, прийом статинів та ацетилсаліцилової кислоти.

Статистична обробка. Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакета аналізу у системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 13.0. Порівняння динаміки показників на етапах лікування проводили за допомогою парного двовибіркового t-тесту для середніх.

Результати дослідження та їх обговорення

Характеристика включених в аналіз ($n = 21$) пацієнтів наведена у табл. 2. Як видно з табл. 2, середній вік хворих становив $51,8 \pm 2,4$ року, майже однаковою була кількість чоловіків — 11 (52,4 %) і жінок — 10 (47,6 %), середній рівень АТ відповідав критеріям включення, більшість хворих мали надмірну масу тіла або ожиріння. Раніше лікувалося лише 52,4 % пацієнтів. Із них найчастіше отримували ІАПФ 54,5 %.

Ефективність терапії за даними офісного вимірювання АТ. Динаміка офісного АТ і ЧСС подана на рис. 2. Як видно з рис. 2, на першому місяці прийому раміприлу спостерігалася достовірне зниження офісного САТ/ДАТ з $150,6 \pm 2,4/93,1 \pm 1,8$ мм рт.ст. до $136,8 \pm 2,2/84,2 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($P < 0,001/0,005$), що продовжував знижуватися на етапах 2-го та 3-го місяців лікування до $135,0 \pm 1,6/82,6 \pm 1,6$ мм рт.ст. ($P < 0,001/0,001$ у порівнянні з початком) та

Таблиця 2. Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів ($M \pm m$)

Показники	n = 21
Жінки/чоловіки, n (%)	10 (47,6)/11 (52,4)
Вік, років	51,8 $\pm$ 2,4
САТ на момент рандомізації, мм рт.ст.	150,6 $\pm$ 2,4
ДАТ на момент рандомізації, мм рт.ст.	93,1 $\pm$ 1,8
ЧСС, уд/хв	71,7 $\pm$ 1,4
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,4 $\pm$ 0,8
Уперше виявлена АГ, n (%)	10 (47,6)
Інсульт в анамнезі, n (%)	–
Ішемічна хвороба серця, n (%)	2 (9,5)
Мали ознаки або в анамнезі серцеву недостатність, n (%)	9 (42,9)
Куріння, n (%)	6 (28,6)
Мали родичів із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, n (%)	17 (81)
Із тих, хто лікувався раніше (n = 11), приймали:	
— ІАПФ, n (%)	6 (54,5)
— бета-блокатори, n (%)	5 (45,5)
— діуретики, n (%)	4 (36,4)
— антагоністи кальцію, n (%)	4 (36,4)

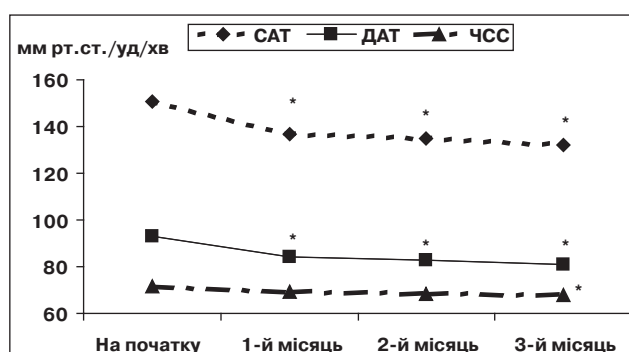


Рисунок 2. Динаміка рівня офісного САТ, ДАТ та ЧСС на фоні лікування: * — достовірно у порівнянні з етапом початку

132,3 $\pm$ 2,1/80,9 $\pm$ 1,2 мм рт.ст. ($P < 0,001/0,001$ у порівнянні з початком). Середнє зниження САТ/ДАТ в обстежених хворих становило 18,4 $\pm$ 0,8/12,6 $\pm$ 0,9 мм рт.ст. Як відмічалося раніше, цільовий рівень офісного АТ був досягнутий у 21 пацієнта, що становило 56,8 % від усіх 37 хворих, яким призначали раміприл.

Офісна ЧСС достовірно зменшилася на етапі 3-го місяця монотерапії раміприлом (із 71,7 $\pm$ 1,1 уд/хв до 67,8 $\pm$ 1,0 уд/хв; $P < 0,02$), що підтверджує дані про те, що ІАПФ мають симпатолітичні властивості.

За даними метааналізу Cochrane Collaboration (2009) [12], до якого увійшли результати 92 досліджень із вивчення ефективності монотерапії різними ІАПФ, у 12 954 пацієнтів (середній вік 54,4 року, середній рівень АТ 157,1/101,2 мм рт.ст. та середня тривалість спостереження 6,2 тижні) середнє зниження САТ/ДАТ на монотерапії раміприлом становило 6,29/4,14 мм рт.ст. Ця величина визначалася як різниця між зниженням АТ на фоні прийому препарату та на фоні прийому плацебо. При застосуванні плацебо АТ, як правило, знижується на 3,2/3,7 мм рт.ст. Тобто якщо ці цифри додати

до отриманих 6,29/4,14 мм рт.ст., то можна сказати, що в середньому у групі хворих, які отримують раміприл, АТ знижується на 9,49/7,84 мм рт.ст. У наших пацієнтів зниження АТ за допомогою раміприлу становило 18,4 $\pm$ 0,8/12,6 $\pm$ 0,9 мм рт.ст., що значно більше, ніж за даними метааналізу. Це пов'язано з тим, що в аналізі ми включали винятково хворих, які досягли цільового АТ. Серед усіх 37 пацієнтів середнє зниження САТ/ДАТ становило 10,8 $\pm$ 0,9/8,8 $\pm$ 1,2 мм рт.ст., що збігається з даними метааналізу.

Таким чином, ефективність щодо зниження офісного АТ генеричного раміприлу (препарат Рамізес, компанія ВАТ «Фармак», Україна) у дозі 10 мг/добу знаходилася у відповідності до даних літератури для оригінального раміприлу у пацієнтів із м'якою та помірною АГ.

Ефективність за даними ДМАТ. Динаміка 24САТ/ДАТ та 24ЧСС наведена у табл. 3. Як видно з табл. 3, спостерігалася достовірне зниження середньодобового, денного та нічного САТ і ДАТ. Середнє зниження 24САТ/24ДАТ, дСАТ/дДАТ та нСАТ/нДАТ відповідно становило 15,1 $\pm$ 0,8/7,9 $\pm$ 0,4 мм рт.ст., 24,7 $\pm$ 0,5/10,4 $\pm$ 0,6 мм рт.ст. та 10,2 $\pm$ 0,3/5,1 $\pm$ 0,3 мм рт.ст. Цільового середньодобового САТ та ДАТ було досягнуто у 17 (45,9 %) хворих на монотерапії раміприлом та у 29 (78,4 %) пацієнтів, які приймали комбінацію препаратів «раміприл + амлодипін». Середньодобова ЧСС, визначена при ДМАТ, достовірно зменшилася на 4,2 уд/хв, що свідчить про симпатолітичні властивості раміприлу як типового представника класу ІАПФ.

Таким чином, серед 21 пацієнта, у яких офісний АТ нормалізувався на монотерапії, лише у 80,9 % спостерігалася повна нормалізація середньодобового АТ (у 17 із 21 пацієнта). Згідно з даними літератури, частота досягнення цільового АТ за показниками ДМАТ завжди нижча, ніж при офісному вимірюванні, адже

Таблиця 3. Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску

Показники	На початку, n = 21	3 місяці, n = 21	Достовірність
24САТ, мм рт.ст.	136,3 ± 1,7	121,3 ± 1,9	0,001
24ДАТ, мм рт.ст.	79,1 ± 1,3	71,2 ± 1,4	0,005
24ЧСС, уд/хв	71,8 ± 1,6	67,6 ± 1,2	0,05
Макс.САТ, мм рт.ст.	177,8 ± 4,1	151,6 ± 5,2	0,001
Макс.ДАТ, мм рт.ст.	107,3 ± 4,4	91,9 ± 4,2	0,005
24ПАТ, мм рт.ст.	57,2 ± 2,5	53,4 ± 2,3	НД
ДІ САТ, %	6,3 ± 1,3	5,8 ± 1,7	НД
ДІ ДАТ, %	13,3 ± 1,3	5,8 ± 2,7	НД
Ін.час.САТ, %	62,5 ± 3,8	22,8 ± 5,4	0,001
Ін.час.ДАТ, %	38,3 ± 3,0	18,7 ± 3,3	0,001
Ін.пл.САТ, мм рт.ст. × год	192,8 ± 29,9	112,3 ± 19,8	0,05
Ін.пл.ДАТ, мм рт.ст. × год	98,9 ± 15,2	23,6 ± 10,7	0,05
дСАТ, мм рт.ст.	142,5 ± 1,7	124,8 ± 1,5	0,001
дДАТ, мм рт.ст.	84,6 ± 1,3	74,2 ± 1,2	0,005
дЧСС, уд/хв	73,1 ± 1,8	70,8 ± 2,4	НД
дПАТ, мм рт.ст.	57,7 ± 1,8	54,1 ± 2,9	НД
Вар.дСАТ, мм рт.ст.	16,80 ± 0,37	12,7 ± 0,4	0,001
Вар.дДАТ, мм рт.ст.	12,4 ± 0,6	11,8 ± 0,5	НД
Ін.час.дСАТ, %	64,2 ± 3,1	24,2 ± 4,5	0,01
Ін.час.дДАТ, %	35,3 ± 3,1	22,6 ± 3,6	0,02
нСАТ, мм рт.ст.	127,7 ± 1,9	117,5 ± 2,4	0,001
нДАТ, мм рт.ст.	73,3 ± 1,4	68,2 ± 1,6	НД
нЧСС, уд/хв	69,3 ± 1,6	64,7 ± 1,6	НД
нПАТ, мм рт.ст.	57,3 ± 1,7	52,6 ± 1,8	0,05
Вар.нСАТ, мм рт.ст.	13,6 ± 0,7	13,1 ± 0,8	НД
Вар.нДАТ, мм рт.ст.	10,5 ± 0,6	10,3 ± 0,8	НД
Ін.час.нСАТ, %	71,2 ± 4,0	38,5 ± 4,7	0,02
Ін.час.нДАТ, %	29,1 ± 4,2	20,6 ± 6,7	НД

офісне вимірювання — це лише частинка, що характеризує підвищений протягом доби АТ [42]. Різниця між часткою хворих, які досягли цільового рівня за даними двох методів, може сягати 50–60 %. У нашому дослідженні лише у 4 (19,1 %) пацієнтів зберігалося підвищенням 24САТ і/або 24ДАТ, але в усіх цих 4 хворих призначення раміприлу приводило до зменшення рівня 24САТ/24ДАТ на величину, більшу за 10/5 мм рт.ст., що є критерієм ефективності призначення препарату та свідченням того, що дані пацієнти мають продовжувати прийом раміприлу, додатково їм має бути призначений інший антигіпертензивний препарат і не потрібно замінювати раміприл іншою монотерапією.

Позитивний вплив терапії підтверджується динамікою інших показників ДМАТ (табл. 3). Так, достовірно знизилася варіабельність дСАТ, Макс.САТ, Макс.ДАТ, Час.ін.24САТ, дСАТ, нСАТ, 24ДАТ, дДАТ, Ін.пл.24САТ, Ін.пл.24ДАТ. Окрім того, достовірно зменшився нПАТ, що може непрямо свідчити про покращення пружно-еластичних властивостей аорти. Зниження варіабель-

ності дСАТ можна вважати позитивною рисою антигіпертензивного лікування. В останні роки з'явилося чимало публікацій, які свідчать про те, що різницю у прогнозі можна частково пояснити різним впливом препаратів на варіабельність АТ.

Таким чином, призначене лікування раміприлом у вигляді монотерапії було ефективним за даними ДМАТ.

Вплив призначеного лікування на центральний АТ та жорсткість артерій наведено у табл. 4. Як видно з табл. 4, на початку дослідження цСАТ був значно меншим за рівень офісного САТ, але вищим за нормальні показники для центрального АТ 120–125 мм рт.ст. [43, 44]. На фоні монотерапії раміприлом спостерігалася достовірно зниження центрального АТ. При цьому згідно з нормативними показниками серед пацієнтів відповідного віку нормалізація центрального АТ спостерігалася у 19 (90,5 %) осіб.

Показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій обох типів також достовірно зменшилися під впливом призначеної терапії, що було на-

Таблиця 4. Динаміка центрального САТ, індексу приросту та величини швидкості поширення пульсової хвилі на фоні призначеного лікування

Показники	На початку, n = 21	3 місяці, n = 21	Достовірність різниці
цСАТ, мм рт.ст.	130,4 ± 2,1	116,5 ± 1,5	0,001
Індекс приросту, %	26,4 ± 1,8	15,6 ± 1,2	0,001
ШППХе, м/с	12,7 ± 0,4	10,5 ± 0,3	0,001
ШППХм, м/с	10,8 ± 0,3	9,3 ± 0,25	0,05

слідком як ефективного зниження АТ (зниження АТ зменшує тиск розтягування), так і, можливо, позитивних структурних змін у стінках артерій. У попередніх наших дослідженнях було показано, що ШППХе достовірно зменшується під впливом будь-якого ефективного щодо зниження АТ лікування, але для цього потрібні певні строки — мінімум 6 місяців [1]. У даному дослідженні ми отримали позитивні результати вже на 3-му місяці терапії. Можливо, це пов'язано з більш легкою категорією включених у дослідження хворих — м'яка та помірна АГ без значних ускладнень (лише 2 пацієнти мали ішемічну хворобу серця без інфаркту міокарда в анамнезі) та цукрового діабету. У хворих із більш тяжкою АГ та супутніми станами потрібно більше часу для структурних змін у стінках артерій, і зниження АТ у них не такою мірою зменшує тиск розтягування. Окрім того, не виключно, що застосування саме раміприлу як препарату з доведеними вазопротекторними властивостями сприяло більш швидкому покращенню еластичності артерій, що раніше було показано у ряді досліджень [6, 7, 30].

Індекс приросту достовірно зменшився, що підтверджує позитивну дію терапії на центральний АТ. Це могло бути наслідком зменшення як жорсткості артерій, так і периферичного опору на фоні застосування вазодилатора ІАПФ.

Таким чином, отримані дані свідчать, що *ефективне лікування раміприлом призводить до достовірного зниження цСАТ, індексу приросту та покращення пружно-еластичних властивостей артерій обох типів.*

Вплив призначеного лікування на біохімічні показники наведено у табл. 5.

Як видно з табл. 5, під впливом призначеної терапії достовірних змін показників, що вивчалися, не відбулося. Тобто лікування на основі раміприлу було метаболічно нейтральним.

Оцінка переносимості. Призначене лікування добре переносилося хворими. Серед тих, хто отримував монотерапію, побічні реакції у вигляді кашлю на 3-му місяці лікування виникли в однієї пацієнтки (4,8 %). За даними літератури, кашель на фоні раміприлу виникає у 3 пацієнтів (7,3 %) [23, 24, 32, 33, 37–39], що збігається з даними нашого дослідження, а загальна кількість побічних явищ коливається від 31 до 6,2 % [4, 5, 8, 11, 14, 16–18, 21, 23, 24, 33–35, 37–39, 41, 46]. Найбільш часто серед побічних реакцій, за даними літератури, зустрічаються кашель, слабкість, запаморочення, гіпотензія, гастроінтестинальні порушення, головний біль. Серед пацієнтів з АГ — жителів США при короткостроковому лікуванні раміприлом головний біль відмічався у 5,4 %, запаморочення — у 2,2 %, кашель — у 3 %, слабкість — у 2 %, імпотенція — у 0,4 %, що, за винятком слабкості, не відрізнялося від плацебо [15]. У більшості випадків ці побічні дії були слабо вираженими й не потребували відміни препарату. У дослідженні НОРЕ припинили лікування 32,6 % пацієнтів, які отримували раміприл, та 30,7 % хворих, які приймали плацебо [11, 37]. Основними причинами були: кашель (7,3 проти 1,8 % у групі плацебо), гіпотензія, запаморочення (1,9 проти 1,5 % у групі плацебо), ангіоневротичний набряк (0,4 проти 0,2 % у групі плацебо), неконтрольована гіпертензія (2,3 проти 3,9 % у групі плацебо), розвиток клінічно значущих подій (6,7 проти 9 % у групі плацебо). Незначну кількість побічних явищ у нашому дослідженні можна пояснити тим, що більшість пацієнтів, які отримували раміприл, уже мали досвід застосування ІАПФ і, відповідно, було відомо, що вони добре переносили дані препарати. Цим же частково можна пояснити малу кількість побічних реакцій у вигляді кашлю.

Таблиця 5. Динаміка біохімічних показників, що вивчалися, на фоні призначеного лікування

Показники	На початку, n = 21	3 місяці, n = 21
Креатинін, мкмоль/л	80,8 ± 3,7	78,5 ± 2,7
Кліренс креатиніну, мл/хв	102,9 ± 5,4	105,3 ± 5,8
Аланінамінотрансфераза, Од/л	26,4 ± 3,2	25,4 ± 5,5
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	27,8 ± 2,8	29,5 ± 5,4
Калій, ммоль/л	4,40 ± 0,08	4,60 ± 0,07
Натрій, ммоль/л	144,90 ± 2,52	145,2 ± 9,5
Глюкоза, ммоль/л	5,50 ± 0,14	5,10 ± 0,15
Загальний холестерин, ммоль/л	6,30 ± 0,22	5,8 ± 0,2
Тригліцериди, ммоль/л	1,70 ± 0,28	1,50 ± 0,94

Таблиця 6. Динаміка суб'єктивних скарг хворих

Скарги	До лікування, n = 21	3 місяці, n = 21	Достовірність різниці
Головний біль, n (%)	12 (57,1)	–	0,001
Порушення ритму, n (%)	1 (4,8)	–	НД
Серцебиття, n (%)	1 (4,8)	–	НД
Периферичні набряки, n (%)	1 (4,8)	–	НД
Запаморочення, n (%)	5 (23,8)	1 (4,8)	0,02
Кашель, n (%)	–	1 (4,8)	НД

Динаміку суб'єктивних скарг хворих, які були включені у дослідження, наведено в табл. 6. Як видно з табл. 6, на фоні лікування достовірно зменшилася частка хворих із такими скаргами, як головний біль та запаморочення.

Таким чином, лікування раміприлом у вигляді монотерапії добре переносилося хворими протягом 3 місяців.

Таким чином, у нашому дослідженні зниження офісного АТ до цільового рівня на фоні тримісячного лікування раміприлом (Рамізес, виробництво ВАТ «Фармак», Україна) супроводжувалося достовірним зниженням середньодобового та центрального АТ, приводячи до їх нормалізації у 80,9 та 90,5 % хворих із м'якою та помірно неускладненою АГ. Спостерігалося також зменшення варіабельності дСАТ та значне покращення еластичних властивостей артерій. Лікування було метаболічно нейтральним та добре переносилося хворими, які обстежувалися.

Висновки

1. За даними офісного вимірювання АТ, тримісячне лікування раміприлом (Рамізес, виробництво ВАТ «Фармак», Україна) ефективно знижувало офісний АТ, приводячи до досягнення цільового рівня АТ у 56,8 % пацієнтів на монотерапії та у 97,3 % на комбінованій терапії. Серед пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ на монотерапії, САТ/ДАТ знизився з $150,6 \pm 2,4/93,1 \pm 1,8$ мм рт.ст. до $132,3 \pm 2,1/80,9 \pm 1,2$ мм рт.ст.

2. Серед пацієнтів, які досягнули цільового рівня офісного АТ на монотерапії раміприлом, середнє зниження середньодобового САТ/ДАТ становило $15,1 \pm 0,8/7,9 \pm 0,4$ мм рт.ст., дСАТ/дДАТ — $24,7 \pm 0,5/10,4 \pm 0,6$ мм рт.ст. та нСАТ/нДАТ — $10,2 \pm 0,3/5,1 \pm 0,3$ мм рт.ст., а цільовий рівень середньодобового САТ і ДАТ було досягнуто у 17 (80,9 %) хворих.

3. Позитивний вплив призначеної терапії підтверджувався достовірним зниженням варіабельності дСАТ, Макс.САТ, Макс.ДАТ, Час.ін.24САТ, дСАТ, нСАТ, 24ДАТ, дДАТ, Ін.пл.24САТ, Ін.пл.24ДАТ та нПАТ.

4. Ефективне зниження офісного АТ на фоні монотерапії раміприлом (Рамізес, виробництво ВАТ «Фармак», Україна) супроводжувалося достовірним зниженням цСАТ з $130,4 \pm 2,1$ мм рт.ст. до $116,5 \pm 1,5$ мм рт.ст., приводячи до його нормалізації у 90,5 % хворих із неускладненою м'якою та помірно АГ.

5. На фоні монотерапії раміприлом спостерігалося значне покращення пружно-еластичних властивостей артерій: ШППХе знизилася з $12,7 \pm 0,4$ мм/с до $10,5 \pm 0,3$ мм/с, ШППХм — з $10,8 \pm 0,3$ мм/с до $9,3 \pm 0,25$ мм/с, індекс приросту — з $26,4 \pm 1,8$ % до $15,6 \pm 1,2$ %.

5. Призначена монотерапія раміприлом (Рамізес, виробництво ВАТ «Фармак», Україна) добре переносилася хворими, призводячи до виникнення м'яких побічних реакцій, що не потребували відміни препарату, лише у 4,8 % хворих, та була метаболічно нейтральною.

Список літератури

1. Кушнір С.М. Діагностика ураження артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу та обґрунтування медикаментозної корекції. — Автореф. дис... канд. мед. наук. — К.: Інвасервіс, 2010. — 24 с.
2. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. — Київ: Моріон, 2002. — 203 с.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25(6). — P. 1105-1187.
4. Abuissa H., O'Keefe J., Bell D. et al. ACE Inhibitors or ARBs for Prevention of Type 2 Diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 10A.
5. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palu C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study // J. Hypertens. — 1995. — Vol. 13. — P. 1325-1334.
6. Ahimastos A., Natoli A., Lawler A. et al. Ramipril Reduces Large-Artery Stiffness in Peripheral Arterial Disease and Promotes Elastogenic Remodeling in Cell Culture // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — P. 1194-1199.
7. Ahimastos A.A., Dart A.M., Lawler A., Blombery P.A., Kingwell B.A. Reduced arterial stiffness may contribute to angiotensin-converting enzyme inhibitor induced improvements in walking time in peripheral arterial disease patients // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26. — P. 1037-10427.
8. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 699-702.
9. Breyer Lewis J., Berl T., Bain R. et al. Effect of intensive blood pressure control on course of type 1 diabetic nephropathy // Am. J. Kidney Dis. — 1999. — Vol. 34. — P. 809-81736.
10. Brown N., Vaughan D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 1411-1420.

11. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 253-259.
12. Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. The Cochrane Collaboration. Cochrane database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art.No.:CD003823. DOI:10.1002/14651858.CD003823.pub2.
13. Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor «beyond blood pressure lowering»: beyond blood pressure or beyond the brachial artery? [published correction appears in *J. Hypertens*. 2005; 23: 903-904] // *J. Hypertens*. — 2005. — Vol. 23. — P. 551-556.
14. HOPE study. Design, results and clinical implications of the landmark study. — Hampshire: Euromed Communications Haslemere, 2000. — 22 p.
15. Hypertension Disease Management Guide. — NJ: Tomson PDR, 2003. — 709 p.
16. Kaplan N. on behalf of the Clinical Altace Real-Word Efficacy (CARE) Investigators. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11 100 patients // *Clin. Ther.* — 1993. — Vol. 18. — P. 658-670.
17. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grade P. The angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 881-888.
18. Koenig M. on behalf of the Multicentre Study Group. Ramipril vs lisinopril in treatment of mild to moderate primary hypertension — randomized double-blind multicentre trial // *Drug Invest.* — 1992. — Vol. 4. — P. 450-457.
19. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37. — P. 1236-1241.
20. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 329. — P. 1456-1462.
21. Lievre M. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 25. — P. 92-97.
22. Linz W. Ramipril prevents left ventricular hypertrophy with myocardial fibrosis without blood pressure reduction: a one year study in rats // *Br. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 102. — P. 970-975.
23. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 919-925.
24. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. et al. Prevention of atherosclerosis with ramipril Trial-2 // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36. — P. 438-443.
25. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *Journal of Hypertension*. — 2009. — Vol. 27.
26. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M. et al. Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and a Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 716-723.
27. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Executive Summary. — New York, 2002. — 94 p.
28. Ong K., Delorme S., Pannier B., Safar M. et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients // *J. Hypertens*. — 2011 — Vol. 29 — P. 1034-1042.
29. Protogerou A., Blacher J., Stergiou G. et al. Blood Pressure Response Under Chronic Antihypertensive Drug Therapy: The Role of Aortic Stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 445-451.
30. Rahman S., Ismail A.A., Ismail S.B., Naing N.N., Abdul Rahman A.R. Effect of rosiglitazone/ramipril on preclinical vasculopathy in newly diagnosed, untreated diabetes and IGT patients: 1-year randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 63. — P. 733-41.
31. Roman M., Devereux R., Kizer J. et al. High Central Pulse Pressure Is Independently associated With Adverse Cardiovascular Outcome The Strong Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 1730-1734.
32. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury // *Am. J. Kidney. Dis.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1155-1165.
33. Ruggenenti P., Perna A., Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 2832-2837.
34. Safar M., Protogerou A., Blacher J. Central Blood Pressure Under Angiotensin and Calcium Channel Blockade // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 704-706.
35. Schoolwerth A.C., Sica D.A., Ballerman B.J., Wilcox C.S. Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. AHA Scientific Statement // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 1985-1991.
36. Sharman J.E., Stowasser M., Fasset R.G., Marwick T.H., Franklin S.S. Central blood pressure measurement may improve risk stratification // *J. Hum. Hypertens*. — 2008. — Vol. 22. — P. 838-844.
37. Sleight P., Yusuf S., Pogue J. et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 2130-2131.
38. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 1493-1497.
39. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients // *N. England J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 145-153.

40. Third joint task force of European and other Societies on Cardiovascular prevention in clinical practice // *European Heart Journal*. — 2003. — Vol. 24. — P. 1601-1610.

41. Trivadi H., Pang M. Discrepancy in epidemiology of non-diabetic chronic renal insufficiency and end-stage renal disease in black and white Americans: the third National Health and Nutrition Examination Survey and United States Renal data System // *Am. J. Nephrol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 448-45.

42. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. — N. Jersey: Humana Press, 2001. — 308 p.

43. Wilkinson I., Franklin S., Hall I. et al. Pressure Amplification Explains Why Pulse Pressure is unrelated to risk in young subjects // *Hypertens.* — 2001. — Vol. 38. — P. 1461-1466.

44. Wilkinson I., Ian R. Hall I., MacCallum H. et al. Pulse-Wave Analysis Clinical Evaluation of a Noninvasive, Widely Applicable Method for Assessing Endothelial Function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 147-152.

45. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. et al. 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 // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288. — P. 2421-2431.

46. Wright J.T. Jr, Douglas J.G., Rahman M. Prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients with normal renal function // *Am. J. Kidney Dis.* — 1998. — Vol. 32. — P. S66-S79.

47. Zambanini A., Parker K. et al. on behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators. Differences in the Magnitude of Wave Reflection Account for Differential Effects of Amlodipine — Versus Atenolol-Based Regimens on Central Blood Pressure An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Substudy // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 724-730.

Отримано 22.11.12 □

Радченко А.Д., Торбас Е.А., Доброход А.С.,
Сиренко Ю.Н., Полищук С.А.
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии
им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»,
г. Киев

Radchenko G.D., Torbas O.O., Dobrokhod G.S.,
Sirenko Yu.M., Polishchuk S.A.
State Institution «National Scientific Center «Institute
of Cardiology named after N.D. Strazhesko» of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

СРАВНЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПО ДАННЫМ ИЗМЕРЕНИЯ ОФИСНОГО, СРЕДНЕСУТОЧНОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАМИПРИЛА НА ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Резюме. Целью исследования было сравнение влияния рамиприла на офисное, среднесуточное и центральное артериальное давление (АД) и жесткость артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ).

В исследование были включены 37 пациентов (средний возраст — $53,40 \pm 2,35$ года). Всем пациентам исходно и на этапах лечения проводили: измерение массы тела и роста, измерение офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, суточное мониторирование АД, определение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов, центрального АД, биохимическое исследование крови, электрокардиографию. После рандомизации назначали рамиприл 10 мг/сут. Если уровень АД через 1 месяц лечения был выше целевого, то добавляли амлодипин 5 мг/сут, дозу которого увеличивали до 10 мг/сут при неэффективности терапии на 2-м месяце лечения. Длительность терапии составила 3 месяца. В анализ сравнения эффективности рамиприла по данным различных измерений АД был включен 21 пациент, у которых целевое АД было достигнуто на монотерапии.

По данным офисного измерения АД 3-месячное лечение рамиприлом эффективно снижало офисное АД, приводя к достижению целевого уровня у 56,8 % пациентов на монотерапии и у 97,3 % на комбинированной терапии. Среди пациентов, достигших целевого уровня АД на монотерапии, САД/ДАД снизилось с $150,6 \pm 2,4/93,1 \pm 1,8$ мм рт.ст.

COMPARISON OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECTIVENESS ACCORDING TO OFFICE, AVERAGE DAILY AND CENTRAL BLOOD PRESSURE MEASUREMENTS AND ASSESSMENT OF RAMIPRIL INFLUENCE ON ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

Summary. The aim of study was to compare the influence of ramipril on office, average daily and central blood pressure (BP) and arterial stiffness in patients with mild to moderate arterial hypertension.

37 patients (mean age 53.40 ± 2.35 yr) were included in the study. To all patients at baseline and on the stages of observation were done: measurement of weight and height, office systolic (SBP) diastolic blood pressure (DBP), 24-hour BP monitoring, pulse wave velocity on elastic (PWVe) and medium arteries (PWVm), central BP, biochemical blood assay, electrocardiography. After randomization 10 mg/day has been administered. If BP level in one month was higher than target one amlodipine 5 mg/day was added to therapy, its dose was increased up to 10 mg/day in therapy failure on 2nd month. Duration of therapy was 3 months. The analysis comparing the efficacy of ramipril on different measurements of blood pressure included 21 patients in whom target blood pressure was achieved on monotherapy.

According to office BP monitoring 3-month treatment with ramipril effectively reduced office BP leading to achievement of target level in 56.8 % patients on monotherapy and in 97.3 % on combination therapy. Among those who achieved target BP on monotherapy, SBP/DBP decreased from $150.6 \pm 2.4/93.1 \pm 1.8$ mmHg to $132.3 \pm 2.1/80.9 \pm 1.2$ mmHg, and mean lowering of average daily SBP/DBP was $15.1 \pm 0.8/7.9 \pm 0.4$ mmHg, daytime SBP/DBP — $24.7 \pm 0.5/10.4 \pm 0.6$ mmHg and nocturnal SBP/DBP — $10.2 \pm 0.3/$

до $132,3 \pm 2,1/80,9 \pm 1,2$ мм рт.ст., а среднее снижение среднесуточного САД/ДАД составило $15,1 \pm 0,8/7,9 \pm 0,4$ мм рт.ст., дневного САД/ДАД — $24,7 \pm 0,5/10,4 \pm 0,6$ мм рт.ст. и ночного САД/ДАД — $10,2 \pm 0,3/5,1 \pm 0,3$ мм рт.ст. Целевой уровень среднесуточного САД и ДАД был достигнут у 17 (80,9 %) пациентов. Эффективное снижение офисного АД на монотерапии сопровождалось достоверным снижением центрального САД со $130,4 \pm 2,1$ мм рт.ст. до $116,5 \pm 1,5$ мм рт.ст., приводя к его нормализации у 90,5 % пациентов. На фоне монотерапии рамиприлом наблюдалось значительное улучшение эластических свойств артерий: СПРВэ снизилась с $12,7 \pm 0,4$ мм/с до $10,5 \pm 0,3$ мм/с, СРПВм — с $10,8 \pm 0,3$ мм/с до $9,30 \pm 0,25$ мм/с, индекс прироста — с $26,4 \pm 1,8$ % до $15,6 \pm 1,2$ %. Назначенная монотерапия рамиприлом хорошо переносилась больными, приводя к возникновению мягких побочных реакций, которые не требовали отмены препарата, только у 4,8 % пациентов, и была метаболически нейтральной.

Ключевые слова: антигипертензивная эффективность, центральное артериальное давление, жесткость артерий, рамиприл.

5.1 ± 0.3 mmHg. The target average daily SBP and DBP was achieved in 17 (80.9 %) patients. The effective reduction of office BP on monotherapy was associated with significant reduction in the central SBP from 130.4 ± 2.1 mmHg to 116.5 ± 1.5 mmHg leading to its normalization in 90.5 % patients. Following monotherapy with ramipril the significant improvement of elastic properties of arteries — PWVe decreased from 12.7 ± 0.4 m/s to 10.5 ± 0.3 m/s, PWVm — from 10.8 ± 0.3 m/s to 9.30 ± 0.25 m/s, augmentation index — from 26.4 ± 1.8 % to 15.6 ± 1.2 %. Monotherapy with ramipril was well tolerated by the patients, mild adverse effects, which didn't require withdrawal, were detected only in 4.8 % patients, and it was metabolically neutral.

Key words: antihypertensive efficacy, central blood pressure, arterial stiffness, ramipril.