



УДК 616.61-039.11+616-018.74]-06:616.12-008.331.1]-085

*М. В. Перев'язкіна***Порівняльне оцінювання впливу інгібітора АПФ еналаприлу малеату та блокатора рецепторів ангіотензину II ірбесартану на функцію нирок, ендотелію, внутрішньосерцеву гемодинаміку та артеріальний тиск у хворих на гіпертонічну хворобу***ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»***Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ендотелін I, метаболіти оксиду азоту, мікроальбумінурія, ірбесартан.

Міцний взаємозв'язок патології нирок із різними серцево-судинними ускладненнями засвідчує факт, що основною причиною смерті нефрологічних пацієнтів є не хронічна ниркова недостатність, а серцево-судинні ускладнення. З метою порівняльного оцінювання впливу еналаприлу малеату та ірбесартану на функцію нирок, ендотелію, внутрішньосерцеву гемодинаміку та артеріальний тиск обстежили 60 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та мікроальбумінурією (до лікування та після 12-тижневої терапії). Оцінили внутрішньосерцеву гемодинаміку, виконали ультразвукову діагностику нирок, визначили мікроальбумінурію, метаболіти оксиду азоту та рівень ендотеліну I. Виявили, що у процесі лікування відбулись позитивні та достовірні зміни співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих, які отримували АРА II, і вони були суттєвіші, ніж у пацієнтів, яким призначили іАПФ. Терапія ірбесартаном призводить до вираженого нефропротекторного ефекту у хворих на гіпертонічну хворобу. Це свідчить, що приймання ірбесартану сприяє збільшенню функціонального ниркового резерву та має позитивний вплив на ендотеліальну функцію.

**Сравнительная оценка влияния ингибитора АПФ эналаприла малеата и блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана на функцию почек, эндотелия, внутрисердечную гемодинамику и артериальное давление у больных гипертонической болезнью***М. В. Перев'язкіна*

Тесную взаимосвязь патологии почек с разными сердечно-сосудистыми осложнениями доказывает факт, что основной причиной смерти нефрологических пациентов является не хроническая почечная недостаточность, а именно сердечно-сосудистые осложнения. С целью предоставления сравнительной оценки влияния эналаприла малеата и ирбесартана на функцию почек, эндотелия, внутрисердечную гемодинамику и артериальное давление обследовали 60 больных гипертонической болезнью II стадии с микроальбуминурией (до лечения и после 12-недельной терапии). Оценили внутрисердечную гемодинамику, провели ультразвуковую диагностику почек, определили микроальбуминурию, метаболиты оксида азота и уровень эндотелина I. Установлено, что в процессе лечения произошли положительные и достоверные изменения соотношения пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка у больных, которые получали АРА II, и они были более существенны, чем у пациентов, которым назначили иАПФ. Терапия ирбесартаном имеет выраженный нефропротекторный эффект у пациентов с гипертонической болезнью. Это свидетельствует, что прием ирбесартана способствует увеличению функционального почечного резерва и положительно влияет на эндотелиальную функцию.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, эндотелин II, метаболиты оксида азота, микроальбуминурия, ирбесартан.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 12–15***Efficiency assessment for antihypertensive, hemodynamic, renal effects of adenosine-converting enzyme inhibitors and irbesartan and impact on endothelial dysfunction in patients with stage II hypertension***М. В. Перев'язкіна*

**Aim.** To provide a comparative assessment of the impact of enalapril maleate and Irbesartanum on renal function, endothelium, hemodynamic and blood pressure in patients with essential hypertension stage II.

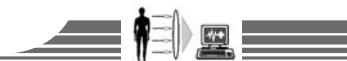
**Methods and results.** 60 patients with essential hypertension stage II with microalbuminuria were examined, before treatment and after 12-week therapy. We evaluated the hemodynamic, renal ultrasound data, microalbuminuria, metabolites of nitric oxide and endothelin level II. It was established that in the Irbesartanum group a significant decrease in albuminuria by 44% was observed, while in the group of ACE inhibitors by 20%. In the group that received Irbesartanum endothelin levels decline and was 12% lower. At the level of NO<sub>2</sub> group and increased by 35%, NO<sub>3</sub> – by 21%, NOx – 28% in group II, 42.5%, 29% and 33%, respectively.

**Conclusion.** This suggests that treatment with Irbesartanum increases renal functional reserve and has a positive effect on endothelial function.

**Key words:** Hypertension, Endothelin-2, Nitric Oxide, Proteinuria, Irbesartan.*Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 12–15*

Результати більшості метааналізів доводять зіставну ефективність інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів реніну до ангіотензину II (БРА) щодо зниження частоти розвитку різних серцево-судинних ускладнень, у тому числі летальних [1,2]. Крім того, слід звернути увагу, що БРА в порівнянні з іншими класами антигіпертензивних препаратів виявляють значно вищу ефективність за силою нефропротекторної ефективності, особливо у випадку гальмування прогресування діабетичної

або гіпертензивної нефропатії [3]. Також іАПФ і БРА мають різні механізми фармакологічного впливу на ренін-ангіотензинову систему (РАС), відрізняючись за плеiotропними ефектами. Не варто забувати, що БРА мають «ідеальний» профіль фармакологічної безпеки, котрий значно перевищує такий всіх інших класів антигіпертензивних препаратів, що суттєво підвищує прихильність хворих до лікування [4]. Саме останньому чиннику нині приділяють значну увагу під час лікування пацієнтів із серцево-судинними за-



хворюваннями, які тривало вимушені застосовувати різні фармакологічні препарати. Слід пам'ятати, що саме структурні відмінності хімічної будови зумовлюють тропність БРА до АТ-рецепторів I типу та їхні препаратоспецифічні органопротекторні властивості [5]. У практичному аспекті це демонструє різну силу БРА щодо запобігання різним серцево-судинним ускладненням. Активация РАС є одним із провідних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), прогресування кардіоваскулярних захворювань і розвитку серцево-судинних катастроф [6]. Основний гормон РАС – ангіотензин II (АТ II) має велике самостійне значення в ушкодженні органів-мішеней при АГ. АТ II призводить до вазоконстрикції, гіпертрофії, фіброзу і структурного ремоделювання серця і судин, розвитку ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу та інших асоційованих з АГ порушень, у тому числі метаболічних [7,8]. Серед негативних ефектів АТ II на особливу увагу заслуговує ураження нирок. При цьому розвиток нефропатії, у свою чергу, значно погіршує перебіг АГ і сприяє її переходу в резистентну форму [9]. Міцний взаємозв'язок патології нирок із різними серцево-судинними ускладненнями засвідчує факт, що основною причиною смерті нефрологічних пацієнтів є не хронічна ниркова недостатність, а саме серцево-судинні ускладнення.

#### Мета роботи

Порівняльне оцінювання впливу інгібітора АПФ еналаприлу малеату та БРА ірбесартану на функцію нирок, ендотелію, внутрішньосерцеву гемодинаміку та артеріальний тиск у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

#### Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 60 хворих на ГХ II стадії 1, 2 та 3 ступенів (за класифікацією ВООЗ і Українського наукового товариства кардіологів) до лікування та після 12-тижневої терапії. Головний критерій відбору – наявність мікроальбумінурії (МАУ) у пацієнтів цієї групи. Хворих із ГХ II стадії та МАУ поділили на: 30 осіб отримували інгібітор АПФ еналаприлу малеат «Еналаприл» 10–20 мг на добу (I група), 30 пацієнтів – ірбесартан «Апровель» 150–300 мг на добу (II група).

Внутрішньосерцеву гемодинаміку оцінювали за допомогою апарата «ULTIMA Pro-30» у M- і V-режимах за стандартною методикою з частотою локації 7 Мгц, а також із використанням доплер-приставки. Гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ЛШ) оцінювали з використанням ЕКГ-індекса Соколова – Лайона та Корнельського вольтажного індексу. Усім пацієнтам виконували ультразвукову діагностику нирок. Мікроальбумінурію (МАУ, мг/24 год) визначали імунотурбідиметричним методом за допомогою набору «Мікраль-Тест-II» (Roche Diagnostics GmbH, ФРН), тест-смужки для виявлення мікроальбумінурії в сечі. Здійснили загальноклінічні дослідження (у тому числі специфічні аналізи для виключення функціональних порушень нирок). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) обчислювали за формулою Кокрофта:  $ШКФ (мл/хв) = (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)} / \text{креатинін крові (мг/дл)} \times 72$  [для жінок результат помножується на 0,85]. Визначали метаболіти оксиду азоту та рівень ендотеліну I.

Усі обстеження виконували до та після 12-тижневої терапії.

Результати опрацювали статистично на персональному комп'ютері, використовуючи пакет прикладних програм Microsoft XP «Excel», а також за допомогою спеціалізованої програми «STATGRAPHICS Plus версія 2.1», MedStat. Опрацьовуючи результати, міжгрупові розбіжності оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента, зв'язки між показниками – за лінійним кореляційним аналізом Пірсона, порівнюючи частоти змін, використовували критерій Фішера.

#### Результати та їх обговорення

Аналіз результатів 12-тижневої терапії показав: темп зниження системного АТ у хворих обох груп був вираженим, стійким і цілком порівняним. У хворих I та II груп показники АТ при «офісному» вимірюванні досягли цільового рівня (<140/90 мм рт. ст.) у 76% та 81% відповідно.

Під впливом ірбесартану зафіксували вірогідні зміни ЗПОС на 19,3% ( $p < 0,05$ ), а у групі зіставлення ці зміни були невірогідні.

У всіх обстежених, у яких визначили наявність гіпертрофії міокарда ЛШ, після приймання препаратів виявили позитивне зрушення діастолічної функції ЛШ за рахунок прискорення його раннього діастолічного наповнення, що свідчить про поліпшення процесів розслаблення міокарда ЛШ (табл. 1).

Таблиця 1

#### Типи діастолічної дисфункції у хворих на ГХ до та після лікування

Тип діастолічної дисфункції ЛШ	іАПФ		АРА II	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I тип	30%	63%	32%	66%
II тип	47%	17%	45%	14%
III тип	3%	0%	3%	0%

Так, у пацієнтів I групи під впливом терапії спостерігали збільшення показника пікової швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ на 18,3%, а в II групі – на 19,2% у порівнянні з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Зміни діастолічної функції ЛШ охоплювали як швидкісні, так і часові параметри діастолі. У хворих зареєстрували вірогідне покращення показників IVRT (до лікування –  $95,3 \pm 9,2$  і  $98,2 \pm 7,2$ ; після лікування –  $75,2 \pm 7,1$  і  $71,6 \pm 6,2$  ( $p < 0,05$ ) відповідно) та DT (до лікування –  $155,84 \pm 7,04$  і  $156,1 \pm 7,11$ ; після лікування –  $143,08 \pm 7,92$  і  $139,1 \pm 6,2$  ( $p < 0,01$  та  $p < 0,02$ ) відповідно) на тлі терапії. При порівнянні цих показників у хворих I та II груп спостерігається тенденція до кращих результатів у групі пацієнтів, які отримували ірбесартан, але ці дані не є вірогідними ( $p > 0,05$ ).

Зниження рівня МАУ різного ступеня вираженості за 12 тижнів терапії спостерігали в усіх хворих, однак суттєвішими ці зміни були у II групі. Наприкінці терапії інгібітором АПФ виявили не таку суттєву динаміку МАУ, незважаючи

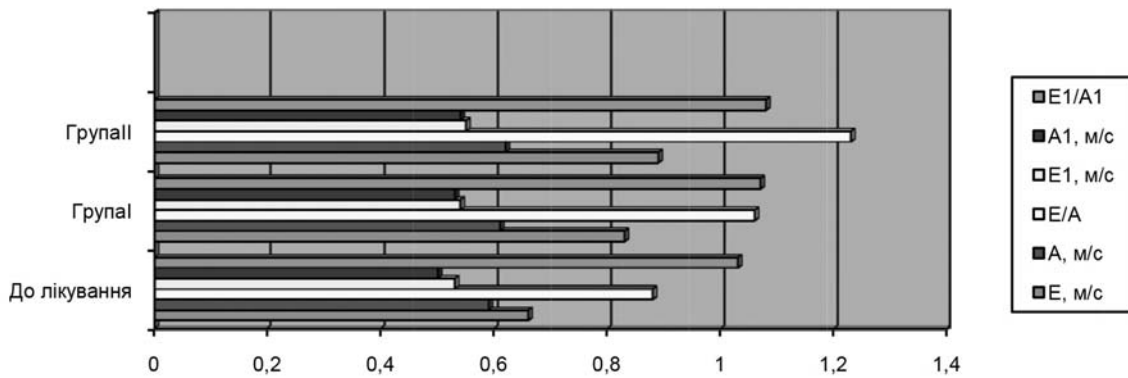


Рис. 1. Динаміка діастолічної функції ЛШ у хворих на ГХ II стадії з МАУ до та після лікування.

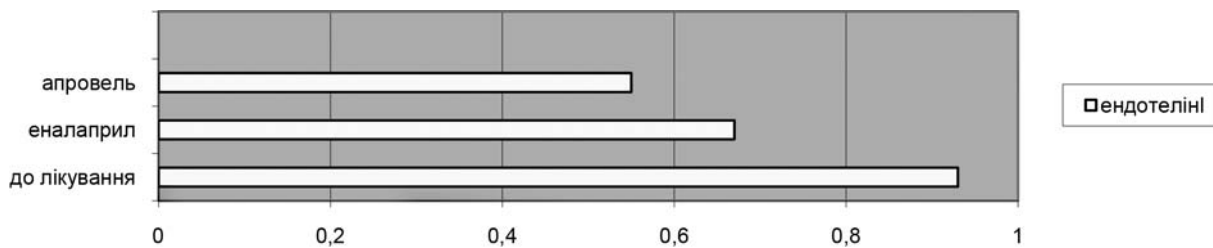


Рис. 2. Рівень ендотеліну I у хворих на ГХ II стадії з МАУ до та після терапії.

на адекватний і задовільний антигіпертензивний ефект зазначеної групи препаратів. Рівень нормоальбумінурії досягли приблизно 60% хворих II групи, а в групі хворих, які отримували інгібітор АПФ – тільки майже 30%. У II групі хворих, які приймали ірбесартан, визначили вірогідне зниження рівня альбумінурії з  $127,1 \pm 26,3$  мкг/мл до  $56,2 \pm 21,8$  мкг/мл (на 44%,  $p < 0,05$ ), а в I групі рівень альбумінурії зменшувався менше: з  $125,3 \pm 21,5$  мкг/мл до  $101,3 \pm 19,6$  (на 18,4%,  $p < 0,05$ ). Показник МАУ в усіх хворих II групи був нижчим ніж 50 мкг/мл (табл. 2).

Аналіз засвідчив, що після терапії в обох групах пацієнтів спостерігали достовірне зниження рівня ендотеліну I (E-I), що вказує на поліпшення загального стану ендотеліальної функції. Порівнюючи рівень E-1 у хворих на ГХ II стадії

обох груп виявили, що у групі пацієнтів, які отримували ірбесартан, зниження E-I було на 12% більшим ( $p < 0,02$ ), ніж у осіб, які отримували еналаприл (рис. 2).

Протягом вивчення змін показників метаболітів оксиду азоту виявили вірогідне підвищення рівня оксиду азоту та його метаболітів після терапії в обох групах пацієнтів, що вказувало на поліпшення загального стану ендотеліальної функції. Так, рівень  $NO_2$  підвищився на 35% ( $p < 0,001$ ) при лікуванні еналаприлом малеатом та на 42,5% ( $p < 0,0001$ ) при терапії ірбесартаном у порівнянні з початковими даними. Рівень  $NO^3$  – на 21% ( $p < 0,01$ ) та 29% ( $p < 0,001$ ) відповідно, а рівень  $NOx$  – на 28% ( $p < 0,001$ ) та 33% ( $p < 0,001$ ) відповідно. Порівнюючи рівень NO у хворих на ГХ II стадії обох груп виявили, що у осіб, які отримували ірбесартан, рівень підвищення метаболітів оксиду азоту був вищим, ніж у I групі, однак ці дані не досягли рівня вірогідності ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

Таблиця 2

**Рівень мікроальбумінурії у хворих на ГХ II стадії до та після 12 тижнів лікування (M±m)**

Показник	іАПФ		p	АРАІІ		p
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
МАУ, мкг/мл	$125,3 \pm 21,5$	$101,3 \pm 19,6$	$< 0,05$	$127,1 \pm 26,3$	$56,2 \pm 31,8$	$< 0,05$

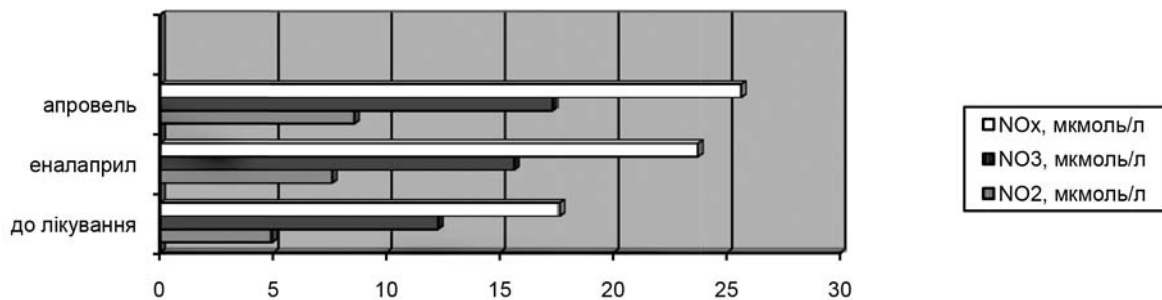


Рис. 3. Рівень NO у хворих на ГХ II стадії з МАУ до та після терапії.



Клінічна симптоматика на тлі терапії інгібітором АПФ та ірбесартаном у всіх пацієнтів в обох групах зазнала позитивних змін. Однак встановили, що у групі пацієнтів, які отримували еналаприл, у 4 (13%) осіб спостерігали запаморочення, у 3 (10%) – постійний кашель, у 1 (3%) хворого сталась ортостатична гіпотензія, а у 2 (7%) зафіксували алергічну реакцію (висипи на шкірі), що пов'язані з прийманням інгібіторів АПФ. У групі хворих, які отримували ірбесартан, не виявили жодного випадку побічних ефектів.

#### Висновки

У процесі лікування відбулись позитивні та вірогідні зміни співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього

діастолічного наповнення ЛШ у хворих II групи (АРА II), вони були суттєвішими, ніж у пацієнтів I групи (іАПФ).

Терапія ірбесартаном має виражений нефропротекторний ефект у хворих на ГХ, що виявляється у вірогідному зменшенні рівня мікроальбумінурії і пов'язано зі збільшенням функціонального ниркового резерву.

У групі хворих на ГХ, які отримували ірбесартан, рівень підвищення метаболітів оксиду азоту був вищим, ніж у пацієнтів, які приймали еналаприл.

У групі хворих, які отримували ірбесартан, рівень зниження ендотеліну I був на 12% нижчий, ніж у групі пацієнтів, які приймали еналаприл.

#### Список літератури

1. Очеретяная Н. Сартаны в практике врача-кардиолога: альтернатива и АПФ или оптимальный выбор? / Н. Очеретяная // *Здоров'я України XXI сторіччя*. – 2012. – № 1(21). – С. 62–63.
2. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study / [H. Makino, M. Haneda, T. Babazono et al.] // *Hypertens. Res.* – 2008. – Vol. 31(4). – P. 657–664.
3. Ruilope L.M. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme / L.M. Ruilope, J. Redón, R. Schmieder // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2007. – Vol.3(1). – P. 1–9.
4. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension / [D.B. Matchar, D.C. Mc Crory, R.A. Orlando et al.] // *Ann.Int.Med.* 2008. – Vol. 148. – P. 16–29.
5. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease / [R. Kunz, C. Friedricy, M. Wolbers et al.] // *Ann. Int.Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 30–48.
6. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin / [M.I. Yilmaz, M. Saglam, A.R. Qureshi et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23(5). – P. 1621–7.
7. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks. KYOTO HEART Study / [T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlof, H. Matsubara] // *Eur Heart J*, Oct. – 2009. – Vol. 30(20). – P. 2461–9.
8. Baumhake M. Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome / M. Baumhake, N. Schlimmer // *Int J Impot Res.* – 2008. – Vol. 20(5). – P. 493–500.
9. Bramlage P. The value of irbesartan in the management of hypertension / P. Bramlage, I. Durand-Zaleski, O. Pirk // *Expert Opin Pharmacother.* – 2009. – Vol. 10(11). – P. 1817–31.
1. Ocheretyanaya, N. (2012) Sartany v praktike vracha-kardiologa: al'ternativa i APF ili optimal'nyj vybor? [Sartana in practice cardiologist: an alternative to ACE inhibitors or the optimal choice?]. *Zdorovia Ukrainy XXI storichcha*, (21), 62–63. [in Ukrainian].
2. Makino, H., Haneda, M., Babazono, T., et al. (2008) Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens. Res.*, 31(4), 657–664. doi: 10.1291/hypres.31.657.
3. Ruilope, L.M., Redón, J., & Schmieder, R. (2007) Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme. *Vasc. Health Risk. Manag.*, 3(1), 1–9.
4. Matchar, D. B., Mc Crory, D. C., Orlando, R. A. (2008) Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann.Int.Med.*, 148, 16–29.
5. Kunz, R., Friedricy, C., Wolbers, M., et.al. (2008) Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann.Int.Med.*, 148, 30–48.
6. Yilmaz, M. I., Saglam, M., Qureshi, A. R., et al. (2008) Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol. Dial. Transplant*, 23(5), 1621–7. doi: 10.1093/ndt/gfm828.
7. Sawada, T., Yamada, H., Dahlof, B., & Matsubara, H. (2009). Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *European Heart Journal*, 30(20), 2461–2469. doi:10.1093/eurheartj/ehp363.
8. Baumhake, M., & Schlimmer, N. (2008) Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome. *Int J Impot Res.*, 20(5), 493–500. doi: 10.1038/ijir.2008.28.
9. Bramlage, P., Durand-Zaleski, I., & Pirk, O. (2009) The value of irbesartan in the management of hypertension. *Expert Opin Pharmacother.*, 10(11), 1817–31. doi: 10.1517/14656560903103820.

#### References

1. Ocheretyanaya, N. (2012) Sartany v praktike vracha-kardiologa: al'ternativa i APF ili optimal'nyj vybor? [Sartana in practice

#### Відомості про автора:

Перев'язкіна М.В., очний аспірант каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти», E-mail: Mariya\_Guzenko@mail.ru.

Поступила в редакцію 03.06.2014 г.