

Д. В. Шорікова, Є. І. Шоріков

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ РАМІПРИЛУ І ЛОЗАРТАНУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ПРОТЕОЛІЗУ В ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) — важлива й актуальна медична проблема. У багатьох дослідженнях доведено переваги інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) [ABCD CAPPP, STOP-2, HOPE] і сартанів [LIFE, CASTLE, VALUE] при АГ і супровідних клінічних станах [1].

Неабияке значення щодо впливу цих препаратів на прогноз у хворих на АГ зіграли їх плейотропні властивості. Зокрема, ІАПФ сприяють корекції фібринолітичного балансу шляхом зменшення концентрації інгібітора активатора плазміногена типу I [1]. Водночас вплив ІАПФ і сартанів на показники плазмового протеолізу вивчений недостатньо. Порушення співвідношення протеаз здатне призводити до прогресування росту атеросклеротичних бляшок. Це може проявлятися як у прогресуванні атеросклеротичного процесу та розвитку судинного ремоделювання, так і в дестабілізації атеросклеротичних бляшок, призводячи до розвитку гострого коронарного синдрому [2]. Вказані функції позаклітинних протеаз роблять їх цікавою терапевтичною мішенню.

Мета роботи — дослідити вплив інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту раміприлу та блокатора рецепторів ангіотензину II лозартану на показники системного протеолізу впродовж 12 тиж. лікування хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 45 пацієнтів на ГХ II стадії. Верифікацію діагнозу проводили з використанням критеріїв, рекомендованих Українською асоціацією кардіологів [3] і Європейським товариством гіпертензії та кардіології [4].

Протеолітичну активність плазми за лізисом азоальбуміну, азоказеїну й азоколу визначали, застосовуючи набір реактивів "Danish Ltd" (Україна).

Після первинного обстеження хворим призначали антигіпертензивну терапію: раміприл («Раміприл», MicroLabs, Індія) по 5–10 мг/добу, лозартан («Ангізар», MicroLabs, Індія) по 50–100 мг/добу залежно від рівня артеріального тиску. Обстеженню підлягало 33 пацієнти, що приймали раміприл, і 12 хворих, яким призначено лозартан. Загальна тривалість періоду спостереження — 12 тиж.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США) та програмний пакет EpiInfo 2007, версія 3.4.1. Вірогідність різниці визначали за допомогою Т-критерію Вілкоксона. При $P < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Ефективність впливу на показники плазмового протеолізу оцінювали з урахуванням наслідків лікування препаратами [5]. Визначалися абсолютний

(АЕ, %) та відносний (ВЕ) терапевтичні ефекти, терапевтична користь (різниця АЕ), а також відношення шансів (ВШ) препаратів, із розрахунком довірчих інтервалів щодо ВЕ та ВШ [5; 6].

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами оцінки впливу раміприлу на стан плазмового протеолізу у хворих на ГХ II (табл. 1) спостерігалось віро-

Таблиця 1

Протеолітична активність плазми крові в динаміці лікування раміприлом і лозартаном у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу з СС, $M \pm m$

Препарат	До лікування	Після лікування
Лізис азоальбуміну, мкмоль/1 мл за 1 год		
Раміприл, n=33	4,19±0,47	3,94±0,34 P<0,05
Лозартан, n=12	4,17±0,87	3,82±0,50 P>0,05
Лізис азоказеїну, мкмоль/1 мл за 1 год		
Раміприл, n=33	4,22±0,46	3,77±0,52 P<0,05
Лозартан, n=12	4,44±1,20	4,01±0,30 P>0,05
Лізис азоколу, мкмоль/1 мл за 1 год		
Раміприл, n=33	1,10±0,21	0,95±0,26 P>0,05
Лозартан, n=12	1,20±0,61	1,01±0,22 P>0,05

Примітка: P — вірогідність різниці показників у динаміці лікування.



гідне зниження лізису азоальбуміну, що характеризує розпад низькомолекулярних білків (6,34 %, $P < 0,05$) та відповідну тенденцію на фоні прийому лозартану (9,16 %, $P > 0,05$). Аналогічну спрямованість можна відмітити відносно лізису азоказеїну, що характеризує розпад високомолекулярних білків (див. табл. 1): на фоні прийому раміприлу відбувалося зменшення показника на 11,93 % ($P < 0,05$), а також на 10,72 % у групі, де застосовувався лозартан ($P > 0,05$).

Показник лізису азоколу, що відповідає колагенолітичній активності плазми, знижувався невірогідно в обох групах. Натомість встановлено лише тенденцію — зниження лізису азоколу на 15,79 % ($P > 0,05$) у хворих, яким призначався раміприл, та на 18,81 % ($P > 0,05$) у пацієнтів, які приймали лозартан.

Для порівняння клінічної ефективності раміприлу та лозартану враховувалися також наслідки лікування [5] з підрахунком абсолютної кількості пацієнтів, у яких було отримано очікуваний ефект, і кількості хворих, де очікуваний ефект не було отримано (табл. 2). Очікуваним результатом щодо показників плазмового протеолізу ми вважали зниження лізису азоальбуміну, азоказеїну й азоколу.

Абсолютний терапевтичний ефект відносно лізису низько-

молекулярних білків за азоальбуміном становив 58,0 % для раміприлу та 41,7 % — для лозартану, тобто терапевтична користь раміприлу дорівнює 16,3 %, також переважали ВЕ та ВШ раміприлу щодо лізису азоальбуміну (див. табл. 2).

Абсолютний терапевтичний ефект відносно лізису високомолекулярних білків за азоказеїном становив 72,2 % для раміприлу та 66,7 % — для лозартану, з терапевтичною користю раміприлу 5,5 % і перевагою ВЕ і ВШ (див. табл. 2).

Щодо колагенолітичної активності за азоколом, то абсолютний ефект для раміприлу був 61,1 %, АЕ лозартану — 54,5 %, терапевтична користь раміприлу — 6,6 %, відповідно ВЕ та ВШ також переважали на користь раміприлу (див. табл. 2).

Отже, при застосуванні раміприлу спостерігалось вірогідне зменшення деяких показників плазмового протеолізу, а саме: лізису низькомолекулярних білків за азоальбуміном і лізису високомолекулярних білків за азоказеїном, тимчасом як при застосуванні лозартану можна відмітити лише відповідну тенденцію. За результатами оцінки частоти клінічного ефекту було продемонстровано найбільшу ефективність обох препаратів відносно зменшення лізису азоказеїну, на протипагу клінічній ефективності щодо лізису азоказеїну й азоколу.

Відомо, що протеоліз міжклітинного матриксу є саме тим процесом, який пов'язує локальне запалення з наступною дестабілізацією бляшки та її розривом із розвитком гострих коронарних синдромів [7]. Цей протеоліз здійснюється металопротеїназами ММР-1, ММР-9, гранзимами, хімазою, триптазою, катепсином G. Інакше кажучи, це або тканинні АПФ, або споріднені до них ферменти, активність яких успішно пригнічується саме інгібітором АПФ з високою тканинною активністю, яким є раміприл [7].

Висновки

1. При застосуванні раміприлу та лозартану виявлено зменшення інтенсивності системного протеолізу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

2. Призначення раміприлу, на відміну від лозартану, сприяє вірогідному зменшенню лізису низькомолекулярних білків за азоальбуміном і лізису високомолекулярних білків за азоказеїном.

3. Призначення раміприлу або лозартану відзначається вираженим абсолютним ефектом відносно лізису азоказеїну.

Цікавим для подальшого вивчення є питання щодо механізмів ендотеліопротекторного й органопротекторного впливу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту й антагоністів рецепторів ангіотензину II залежно від їх фармакологічних властивостей.

Таблиця 2

Терапевтичні ефекти раміприлу і лозартану відносно показників системного протеолізу в хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

Препарат	АЕ, %	ВЕ [95 % ДІ]	ВШ [95 % ДІ]
Лізис азоальбуміну			
Раміприл	58,0	1,39	1,92
Лозартан	41,7	(0,64–3,01)	(0,35–10,84)
Лізис азоказеїну			
Раміприл	72,2	1,08	1,30
Лозартан	66,7	(0,63–1,87)	(0,17–9,97)
Лізис азоколу			
Раміприл	61,1	1,12	1,31
Лозартан	54,5	(0,58–2,15)	(0,22–7,82)

ЛІТЕРАТУРА

1. *Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease* // European Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 1454-1470.

2. *Extracellular Proteases in Atherosclerosis and Restenosis* / A. Garcia-Touchard, T. D. Henry, G. Sangiorgi [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2005. — Vol. 25. — P. 1119.

3. *Рекомендації Української асоціації кардіологів з лікування та профі-*



лактики артеріальної гіпертензії. — К., 2004. — 83 с.

4. *Guidelines for the management of arterial hypertension 2007* // *European Heart Journal*. — 2007. — Vol. 28, N 12. — P. 1462-1536.

5. *Флетчер Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер,

Э. Вагнер. — М. : Медиа-сфера, 2004. — 352 с.

6. *Бабич П. Н.* Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // *Український ме-*

дичний часопис. — 2005. — Т. 46, № 2. — С. 113-119.

7. *Linstedt K.* Proteolysis of pericellular matrix: a process linking inflammation to plaque destabilization and rupture / K. Linstedt, P. Kovanen // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. — 2004. — Vol. 24. — P. 2205-2206.

УДК 616-002.72-071/.074

О. О. Якименко, Л. В. Закатова, В. В. Тбілелі,
Н. М. Антіпова, А. А. Серебрякова, Н. С. Тихончук

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТИЗМУ ЗА ДАНИМИ РЕВМАТОЛОГІЧНОГО ВІДДІЛЕННЯ МКЛ № 9 ім. проф. О. І. МІНАКОВА

Одеський державний медичний університет,
Міська клінічна лікарня № 9 ім. проф. О. І. Мінакова

За даними Центру статистики МОЗ України, поширеність усіх форм ревматизму (Р), тобто гострої ревматичної гарячки (ГРГ) і хронічних ревматичних хвороб серця (ХРХС), за останні 10 років зменшилася на 17,5 %, захворюваність — на 60 %, тимчасом як смертність зросла на 78,2 % [1–3].

Моніторинг поширеності й захворюваності на ГРГ і ХРХС серед населення України за останні 5 років також виявив відносне й абсолютне зменшення усіх форм Р. Показники захворюваності ГРГ і ХРХС відповідно у 6 і 41 раз нижчі за показники поширеності. Отже, відбувається нагромадження ХРХС і зростання медико-соціального навантаження даної патології на суспільство, тобто кількості ускладнень, випадків інвалідності, передчасної смертності [4–6].

Водночас із 2000 до 2004 рр. в Україні зросла питома вага захворюваності на ГРГ працездатного населення на 14,9 %, а непрацездатного (людей старших вікових груп) — на 9,7 %; збільшення поширеності відповідно — на 4,9 і 11,8 % [5; 7; 8].

Наведені дані свідчать, що ГРГ і ХРХС неможливо вважати вже розв'язаними медико-соціальними проблемами, а виявлені тенденції захворюваності та смертності необхідно враховувати у повсякденній клінічній практиці.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено аналіз 101 історії хвороби пацієнтів із ХРХС, які лікувалися в ревматологічному відділенні МКЛ № 9 ім. проф. О. І. Мінакова у 2007 р.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед хворих на ХРХС переважали жінки — 70,3 %, чоловіків — 29,7 %.

Віковий діапазон хворих широкий — 23–82 роки (середній вік — (54,1±1,2) року). Із них осіб працездатного віку (23–59 років) було 67,3 % (68 хворих), непрацездатного (понад 60 років) — 32,7 % (33 хворих).

Перші прояви хвороби були виявлені у віці 3–16 років у 45,5 % (46 хворих), 17–20 років — у 13,9 % (14 хворих), 21–44 ро-

ки — у 26,7 % (27 хворих), 45–59 років — у 13,9 % (14 хворих).

Тривалість захворювання у спостережуваних хворих становила від 1 до 62 років (у середньому — (30,9±1,3) року).

Серед хворих реєстрували великий відсоток інвалідів — 76 %, у т. ч. I групи — 8,9 %, II групи — 53,5 %, III групи — 9,9 %.

Активність Р у переважній більшості хворих була мінімальною (I ст.) у 73,3 % (74 хворих), II ст. — у 5,9 % (6 хворих); у 20,8 % (21 хворого) — неактивна фаза Р.

Частота виявлених вад серця була такою: поєднані мітрально-аортальні — 51,5 % (52 особи), у т. ч. із переважанням мітральної вади — 33,7 %; ізольовані мітральні вади — 19,8 %, у т. ч. комбіновані — 7,9 %; ізольовані аортальні вади — 16,8 %, у т. ч. комбіновані — 10,9 %; поєднані мітрально-аортально-трикуспідальні вади — 11,9 %. Отже, переважали поєднані вади — 63,4 % проти 36,6 % ізольованих.

Вторинна легенева гіпертензія за даними ехокардіографії (ЕХО-КГ) була визначена у

