

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ГИПОТЕНЗИВНАЯ, ОРГАНОПРОТЕКТИВНАЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРАПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

М.В. Леонова, М.А. Демидова, А.В. Тарасов, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, Москва

Гипотензивная, органопротективная и метаболическая эффективность спираприла у больных артериальной гипертензией

М.В. Леонова, М.А. Демидова, А.В. Тарасов, Ю.Б. Белоусов.

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, Москва

Цель. Изучить гипотензивную, органопротективную и метаболическую эффективность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) спираприла у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование было включено 30 больных АГ I-II степени тяжести и различным сердечно-сосудистым риском. Спироприл назначали в дозе 3 мг/сут однократно. При необходимости через 2 недели дозу повышали до 6 мг/сут, а еще через 4 нед добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/сут. Лечение продолжалось в течение 16 нед. До и через 16 нед лечения выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). В эти же сроки проводились вазодилатационные пробы на реактивную гиперемии и нитроглицерин, определялись уровни микроальбуминурии и β_2 -микроглобулинурии, изучались показатели метаболизма липидов и глюкозы, заполнялись опросники качества жизни.

Результаты. 27 больных АГ закончили исследование по протоколу. Лечение спираприлом в течение 16 нед вызывало нормализацию артериального давления у 60% больных, снижало уровень микроальбуминурии ($p<0,05$) и β_2 -микроглобулинурии ($p<0,05$), восстанавливало значительно нарушенную функцию эндотелия по результатам вазодилатационных проб ($p<0,01$), повышало качество жизни больных ($p<0,05$). Спироприл не изменял показатели липидного и углеводного метаболизма, несмотря на то, что в 1/3 случаев применялся в комбинации с гидрохлортиазидом.

Заключение. Спироприл является высоко эффективным антигипертензивным препаратом, обладает органопротективным действием и метаболической нейтральностью. Выявленные свойства позволяют рекомендовать его больным АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, спираприл, эндотелиальная функция, нефропротекция, липиды, метаболизм глюкозы.

РФК 2005; 2: 4-8

Antihypertensive, organ protective, and metabolic efficiency of spirapril in patients with arterial hypertension

M.V. Leonova, M.A. Demidova, A.V. Tarasov, Y.V. Belousov

Department of clinical pharmacology, Russian State Medical University, Moscow

Aim. To estimate antihypertensive, organ protective and metabolic efficiency of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor spirapril in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. 30 patients with AH of I-II grade with different cardiovascular risk were included into the study. Spirapril was prescribed in the dose of 3 mg once daily. If necessary, daily dose could be increased to 6 mg after two weeks, and after next 4 weeks hydrochlorothiazide in daily dose 12,5-25 mg could be added. Treatment lasted 16 weeks. Before and after 16-week treatment ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was carried out. At the same time vasodilatation tests for reactive hyperemia and nitroglycerin were held, microalbuminuria and β_2 -microglobulinuria levels were defined, figures of lipid and glucose metabolism were studied, questionnaires for quality of life were filled in.

Results. 27 patients with AH finished the study according to protocol. Treatment with spirapril within 16 weeks caused normalization of blood pressure in 60% of patients, decreased levels of microalbuminuria ($p<0,05$) and β_2 -microglobulinuria ($p<0,05$), recovered significantly disrupted endothelial function according to the results of vasodilatation tests ($p<0,01$), improved patients quality of life ($p<0,05$). Spirapril didn't change lipid and glucose metabolism, regardless that in 1/3 of cases it was used in combination with hydrochlorothiazide.

Conclusion. Spirapril is a highly efficient antihypertensive drug with organ protective effect and metabolic neutrality. According to the revealed qualities it can be recommended to patients with AH with high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, spirapril, endothelial function, nephroprotection, lipids, glucose metabolism.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 4-8

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в XXI веке, для лечения которого создан наиболее широкий выбор лекарственных препаратов. Особое место среди них занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) как средства наилучшей защиты органов-мишеней АГ. Это наиболее часто назначаемые гипотензивные препараты, по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР более 75% пациентов с АГ в России применяют ингибиторы АПФ [1].

Класс ингибиторов АПФ характеризуется большим многообразием препаратов, отличающихся клинико-фармакологическими характеристиками, влияющими на их выбор.

К новым представителям класса ингибиторов АПФ относится Спиреприл (Квадроприл® фирмы «Плива»), зарегистрированный в России в 1999 г.

Спиреприл отличается высокой липофильностью, тканевой специфичностью и двойным путём элиминации (почечным и печёночным). Благодаря высокой пенетрирующей способности оказывает влияние на тканевую ренин-ангиотензиновую систему, обеспечивая органопротективное и антипролиферативное действие. Спиреприл относится к препаратам длительного действия, период полувыведения составляет 40 ч, что позволяет применять его один раз в сутки.

Клиническая эффективность Спиреприла (Квадроприла®) была изучена в 2 крупных национальных клинических исследованиях – КВАДРИГА (2002) и ПРОЛОГ (2005), показавших его высокую гипотензивную эффективность и хорошую переносимость [2,3].

Однако представляет интерес изучение не только гипотензивной, но также органопротективной и метаболической активности спиреприла у пациентов с АГ, что явилось целью нашего исследования.

Характеристика больных и методов исследования

В исследование было включено 30 больных АГ 1-2 степени тяжести; из них 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 38 до 70 лет (средний возраст $59,6 \pm 1,6$ лет). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Стратификация пациентов по степени риска развития осложнений [4]: со средним риском – 18 больных (60%), с высоким риском – 9 человек (30%), с очень высоким риском – 3 человека (10%).

За 7 – 14 дней до начала исследования пациентам отменялась предшествующая гипотензивная терапия, после чего проводилась оценка исходного уровня артериального давления (АД), соответствие критериям включения и исключения.

Пациенты осматривались врачом через 2, 4, 8, 12

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	Показатель
Мужчины/женщины, n (%)	14/16 (46% / 54%)
Средний возраст, лет	$59,6 \pm 1,6$
Длительность гипертонии, лет	$8,4 \pm 1,5$
Наличие факторов риска, n (%)	
1	2 (6,7%)
2	18 (60%)
3 и более	10 (33,4%)
n – количество больных	

и 16 нед; продолжительность исследования составила 18 нед. Регистрация АД проводилась по методу Короткова в положении сидя и стоя.

Препарат Спиреприл (Квадроприл®) назначался в начальной дозе 3 мг однократно в сутки в утренние часы. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед увеличивали дозу до 6 мг в сутки и еще через 4 нед добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5 – 25 мг в сутки.

Больным проводилось амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД) до и в конце лечения. Параметры оценки СМАД: средние суточные, средние дневные, средние ночные значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД); нормальный уровень по данным СМАД $\leq 135/85$ мм рт.ст.

Для оценки гипотензивной эффективности Квадроприла® использовались следующие критерии: 1) нормализация АД – достижение его значения 140/90 мм рт. ст. и менее (полный эффект); 2) снижение ДАД не менее 10 мм рт. ст. – частичный эффект.

Вазопротективный эффект оценивали по выраженности влияния на эндотелиальную функцию с использованием неинвазивных вазодилатационных проб с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация, ЭНЗВД) [5]. Измерения диаметра плечевой артерии проводились на аппарате Diasonics SPA1000, оборудованном датчиками 3,5 и 7,5 МГц. За нормальную ЭЗВД принимали показатели прироста дилатации артерии на 10%, за нормальную ЭНЗВД – прирост более 15%. Кроме того, оценивался индекс вазодилатации (ИВД) – отношение степени прироста ЭНЗВД к приросту ЭЗВД (нормальный индекс 1,5 – 1,9).

Оценка нефропротективного действия Спиреприла (Квадроприла®) проводилась с помощью изучения уровня микропротеинурии; оценивалась микроальбуминурия (показатель клубочковой проницаемости) в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе «Коне-Ультра» (Финдландия) с помощью набора реактивов фирмы «Коне» (норма – не более 25 мг/л) и β_2 -микроглобулинурия (показатель

канальцевой реабсорбции) в утренней порции мочи с помощью набора реактивов Pharmacia-diagnostics (норма – не более 0,37 мг/л).

Оценка метаболических эффектов Спироприла (Квадроприла®) проводилась по показателям биохимических анализов (мочевина, креатинин, калий, мочевая кислота), липидного спектра (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), углеводного обмена (глюкоза плазмы, гликозилированный гемоглобин, инсулин).

Безопасность Спироприла (Квадроприла®) при длительном применении у больных АГ оценивалась по побочным явлениям, отклонениям в результатах электрокардиограммы и лабораторных показателей.

В начале и конце исследования (через 16 нед) пациенты заполняли анкеты качества жизни SF-36 в русскоязычной адаптированной версии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность определялась при помощи t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Оценка гипотензивной эффективности

Закончили исследование по протоколу 27 больных. Выбыло из исследования 3 пациента: 2 пациента - в связи с неэффективностью проводимой терапии, 1 пациент – в связи с обострением ишемиче-

ской болезни сердца.

Через 16 нед лечения Спироприлом (Квадроприлом®) уровня целевого АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) при офисном измерении достигли 16 человек (60%). Из них на дозе 3 мг/сут Спироприла целевое АД достигнуто у 6 человек, на дозе 6 мг/сут – 8 человек, на комбинированной терапии с гидрохлортиазидом – 4 человека. У 9 пациентов, не достигших целевого АД, при офисном измерении среднее АД в положении сидя снизилось на 10 мм рт. ст. и более. В целом за период лечения 21 пациенту потребовалось увеличение дозы препарата Спироприла до 6 мг в сутки и 10 пациентам потребовалось добавить к терапии гидрохлортиазид.

Гипотезный эффект на фоне терапии Спироприлом (Квадроприлом®) в режиме титрования доз развивался постепенно, динамика офисного АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных АГ, принимавших Спироприла (Квадроприла®), представлена в табл. 2.

По данным СМАД через 16 нед наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД в дневное и ночное время. Нормализация уровня среднесуточного АД (менее 135/85 мм рт. ст.) отмечена у 19 пациентов. Улучшились показатели суточного индекса (СИ) как для САД, так и для ДАД; при этом нормальный суточный индекс АД (dippers) имели 9 (30%) пациентов, по окончании исследования количество dippers увеличилось до 16 (50%) человек. Динамика показателей АД по данным СМАД представлена в табл. 3.

Таблица 2. Динамика офисного АД, ЧСС у больных АГ в ходе исследования

Параметры	Исходно	Через 4 недели	Через 8 недели	Через 16 недель
САД, мм рт. ст.	145,6 $\pm$ 9,5	132,7 $\pm$ 8,9	123,8 $\pm$ 8,1*	114,3 $\pm$ 7,4*
ДАД, мм рт. ст.	95,2 $\pm$ 5,6	78,9 $\pm$ 5,2*	75,5 $\pm$ 5,0*	71,0 $\pm$ 4,6**
ЧСС, уд/мин	66,3 $\pm$ 4,3	65,2 $\pm$ 4,2	64,9 $\pm$ 4,2	62,8 $\pm$ 4,1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с исходными данными.

Таблица 3. Динамика АД по СМАД до и после лечения

Параметры	Исходно	Через 16 недель
Среднее САД, мм рт. ст.	146,0 $\pm$ 5,7	115,3 $\pm$ 7,3*
Среднее ДАД, мм рт. ст.	85,3 $\pm$ 3,5	70,2 $\pm$ 4,8*
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	149,6 $\pm$ 5,8	119,5 $\pm$ 7,7*
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	88,8 $\pm$ 3,6	73,5 $\pm$ 5,0*
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	140,0 $\pm$ 5,8	103,5 $\pm$ 7,9*
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	62,5 $\pm$ 3,4	62,7 $\pm$ 5,1
СИ САД	8,3 $\pm$ 4,5	11,7 $\pm$ 4,3*
СИ ДАД	11,8 $\pm$ 4,9	17,8 $\pm$ 4,7*

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

Оценка вазопротективного действия

При исследовании эндотелиальной функции оценивался прирост дилатации плечевой артерии в сравнении с исходным диаметром в пробе с реактивной гиперемией (ЭЗВД) и в пробе с нитроглицерином (ЭНЗВД). Исходно у больных имело место нарушение вазодилатации преимущественно за счет ЭЗВД: прирост в пробе с реактивной гиперемией составил в среднем 4,1%, прирост в пробе с нитроглицерином – 11,8%, в результате ИВД составил 2,9. На фоне терапии Спиреприлом (Квадроприлом®) наблюдалась нормализация вазодилатирующей функции: прирост ЭЗВД составил 10,7% и ЭНЗВД – 18,8%, а ИВД достиг 1,7 (данные статистически достоверны, $p < 0,01$).

Оценка нефропротективного действия

Исходно у 18 пациентов наблюдалась микроальбуминурия (МАУ) и у 15 пациентов – β_2 -микроглобулинурия. У пациентов с микропротеинурией на фоне лечения Спиреприлом (Квадроприлом®) наблюдалось значительное и достоверное снижение уровня экскретируемого белка, причем количество альбумина уменьшилось более чем в 5 раз и нормализовалась

экскреция β_2 -микроглобулина. У пациентов же с отсутствием микропротеинурии в процессе терапии нарастания этих показателей не отмечалось. Изменения микропротеинурии у больных АГ приведены в табл. 4.

Оценка метаболических эффектов

Уровень азотемии (мочевины и креатинина плазмы), калия, мочевой кислоты у больных АГ в течение 16 нед лечения Спиреприлом (Квадроприлом®) статистически не изменился и оставался в пределах нормальных значений. Индивидуальных отклонений биохимических показателей также не отмечалось (табл. 5).

Показатели углеводного обмена у больных АГ также не изменились на фоне терапии Спиреприлом (Квадроприлом®); уровень гликозилированного гемоглобина как наиболее достоверный маркер гипергликемии оставался стабильно нормальным; уровень инсулина в среднем по группе больных также статистически не изменился.

Показатели липидного спектра, включая средний уровень холестерина и его фракций, триглицеридов оставались повышенными в период лечения Спиреприлом (Квадроприлом®), средний уровень ЛПВП ос-

Таблица 4. Динамика показателей микропротеинурии

Группы больных	До лечения		После лечения	
	МАУ, мг/л	β_2 -микроглобулин, ммоль/л	МАУ, мг/л	β_2 -микроглобулин, ммоль/л
Больные с микропротеинурией	113,4 ± 29,6	0,56 ± 0,08	19,9 ± 2,8*	0,31 ± 0,05*
Больные без микропротеинурии	8 ± 0,95	0,19 ± 0,02	7,42 ± 1,04	0,18 ± 0,01
Вся группа	37,2 ± 17,3	0,24 ± 0,02	23,6 ± 11,4*	0,22 ± 0,024

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

Таблица 5. Динамика метаболических показателей при применении Квадроприла

Показатель	До лечения	После лечения
Креатинин, мкмоль/л	84,0 ± 4,6	86,0 ± 4,6
Мочевина, ммоль/л	7,2 ± 0,6	6,0 ± 0,5
Калий, ммоль/л	4,5 ± 0,2	4,9 ± 0,1
Мочевая кислота, мкмоль/л	367,9 ± 35	325,0 ± 30
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,1	5,2 ± 0,2
Гликозилированный гемоглобин, %	5,3 ± 0,1	5,3 ± 0,1
Инсулин, мкМЕ/мл	6,8 ± 1,2	5,7 ± 0,6
Холестерин, ммоль/л	6,0 ± 0,3	5,8 ± 0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,4
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,03	1,7 ± 0,2

тавался в пределах нормальных значений (табл. 5). У 11 пациентов с исходно повышенным уровнем холестерина ($5,7 \pm 0,6$ ммоль/л) не наблюдалось его снижения ($6,4 \pm 0,7$ ммоль/л). У 19 пациентов с исходно повышенным уровнем триглицеридов было выявлено его достоверное снижение (с $2,3 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни пациентов с АГ проводилась с помощью общего опросника SF-36. Показатели качества жизни у больных АГ снижены в сравнении со здоровыми лицами, наиболее значимое снижение наблюдалось по шкалам ролевого физического функционирования и социальной активности (данные достоверны) (табл. 6). Гипотензивная терапия Спиреприлом (Квадроприлом®) существенно улучшает показатели качества жизни по большинству шкал физического и психического здоровья.

Таким образом, Спиреприл (Квадроприл®) представляет новое поколение ингибиторов АПФ, обладающих высокой клинической эффективностью при лечении пациентов с АГ. В течение непродолжительного 16-недельного лечения Спиреприлом (Квадроприлом®) отмечалась нормализация уровня АД у 60% больных, что согласуется с результатами гипотензивной эффективности в исследовании ПРОЛОГ.

В нашем исследовании у всех пациентов отмечалось выраженное нефро- и вазопротективное действие препарата. У пациентов с наличием протеинурии на фоне терапии квадроприлом наблюдалось клинически значимое снижение и нормализация экскреции альбуминов с мочой как результат уменьшения повреждения почечного фильтра, а также нормализация экскреции β_2 -микроглобулина, отражающего нарушения канальцевой реабсорбции белков. Спиреприл (Квадроприл®) восстанавливал значительно нарушенную вазодилатирующую функцию сосудов у больных с АГ, в чем проявлялось его вазопротективное действие. Кроме того, отличительным свойством Спиреприла (Квадроприла®), несмотря на комбинацию у 1/3 больных с гидрохлортиазидом, стало не только нейтральное действие на метаболизм липидов и углеводов, но и благоприятные изменения уровня триглицеридов, особенно у пациентов с дислипидемией.

Совокупность органопротективных и метаболических эффектов квадроприла позволяет широко использовать его в клинической практике для лечения пациентов с сопутствующими факторами риска (дислипидемией, нарушениями углеводного обмена) и с наличием поражения органов-мишеней АГ.

Таблица 6. Качество жизни в группе пациентов, принимавших Квадроприл

Показатели качества жизни	До лечения (1)	После лечения (2)	Здоровые (n=115) [§] (3)
Физическое функционирование	70,4±20,7	73,8±20,4	78,8±2,3
Ролевое физическое функционирование	35±19,6*	62,7±14,4**	81,7±2,6
Общее здоровье	49,8±24,8	60±21,7**	62,8±2,3
Жизнеспособность	43,8±18,1	56,6±15,6**	78,0±1,0
Социальная активность	55,1±10,2*	70,3±21,7**	81,3±2,2
Ролевое эмоциональное функционирование	41,7±23,8	71,3±21,1**	61,7±2,4
Психическое здоровье	48,6±18,0	59±14,7**	76,3±1,1
* Данные статистически достоверны с контролем, $p_{1-3} < 0,05$.			
** Данные статистически достоверны с данными до лечения, $p_{1-2} < 0,05$			
§ данные центра по изучению качества жизни [6]			

Литература

1. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России. Качественная клиническая практика, 2004; №1:17-27
2. Карпов Ю.А., Деев А.Д.. Российское исследование эффективности и переносимости Квадроприла® (спиреприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА – КВАДРОприл И Гипертензия Артериальная). Сердце 2002;2(3):1-3.
3. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия в России: исследование ПРОЛОГ как способ доказательства возможностей современной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005;1:4-8.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), М, 2004
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction on children and adults on risk of atherosclerosis. Lancet, 1992;340:1111-1115.
6. Мясоедова Н.В., Леонова М.В. Изучение качества жизни у больных артериальной гипертензией и влияние гипотензивной терапии. Качество жизни. Медицина, 2003;2:48-52