

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СПИРАПРИЛА И ЕГО ЭФФЕКТЫ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в XXI веке, для лечения которого создан наиболее широкий выбор лекарственных препаратов. Однако проблема выбора наиболее эффективного и безопасного препарата остается актуальной во всем мире, и одной из самых важных проблем является достижение оптимального уровня АД. Должным образом АД контролируется лишь у 17,5 % женщин и у 5,7 % мужчин в России. В настоящее время большинство клиницистов в России в качестве препаратов первого выбора назначают различные ингибиторы АПФ. По результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР их применяют более 75% пациентов с АГ в [1].

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

Спироприл (Квадроприл® фирмы «Плива») относится к новым представителям класса ингибиторов АПФ, в России он зарегистрирован в 1999 году.

Спироприл отличается высокой липофильностью, тканевой специфичностью, двойным сбалансированным путем выведения из организма (почечным и печёночным), имеет максимальный период полувыведения среди современных антигипертензивных препаратов (до 40 часов). Благодаря высокой пенетрирующей способности в ткани, оказывает влияние на тканевые РААС, обеспечивая органопротективное и антипролиферативное действие.

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

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

Материал и методы

В исследовании было включено 30 больных с АГ 1-2 степени тяжести; из них 16 женщин и 14 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 38 до 70 лет; средний возраст составил $59,6 \pm 1,6$ лет. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Стра-

тификация 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 АД, соответствие критериям включения и исключения.

Пациенты осматривались врачом через 2, 4, 8, 12 и 16 недель; продолжительность исследования составила 18 недель. Регистрация АД проводилась по методу Короткова в положении сидя и стоя.

Препарат Квадроприл® назначался в начальной дозе 3 мг однократно в сутки в утренние часы. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 недели проводилось увеличение дозы препарата до 6 мг в сутки и еще через 4 недели – присоединение гидрохлортиазида в дозе 12,5 - 25 мг в сутки.

Больным проводилось амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД) до лечения и в конце лечения. Параметры оценки СМАД: средние суточные, средние дневные, средние ночные значения САД, ДАД; нормальный уровень, по данным СМАД, 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.

Оценка вазопротективного эффекта проводилась по выраженности эндотелиальной дисфункции с использованием неинвазивных вазодилатационных проб с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация, ЭНЗВД) [5]. Измерения диаметра плечевой артерии проводились

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Количество пациентов
Мужчины/женщины	14/16 (46% / 54%)
Средний возраст (в годах)	$59,6 \pm 1,6$
Длительность гипертонии (годы)	$8,4 \pm 1,5$
Наличие факторов риска:	
1 фактор	2 (6,6%)
2 фактора	18 (60%)
3 и более факторов	10 (33,4%)

Таблица 2

Динамика офисного АД, ЧСС у больных с АГ в ходе исследования

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

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

на аппарате Diasonics SPA1000, оборудованном датчиками 3,5 МГц 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 Квадроприла® проводилась с помощью изучения уровня микропротеинурии; оценивалась микроальбуминурия (МАУ) (показатель клубочковой фильтрации) в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе «Коне-Ультра» (Финляндия) с помощью набора реактивов фирмы «Коне» (норма – не более 25 мг/л) и Я2-микроглобулинурии (показатель канальцевой реабсорбции) в утренней порции мочи с помощью набора реактивов Pharmacia-diagnostics (норма – не более 0,37 мг/л).

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

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

В начале и конце исследования (через 16 недель) 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 ИБС.

Через 16 недель лечения Квадроприлом® уровня целевого АД (140/90 мм рт ст) при офисном измерении достигли 16 человек (60%). Из них на дозе 3 мг/сут Квадроприла® целевое АД достигнуто у 6 человек, на дозе 6 мг/сут – у 8 человек, на комбинированной терапии с гидрохлортиазидом – у 4 человек.

Среди пациентов, не достигших целевого АД, но у которых при офисном измерении среднее АД в положении сидя снизилось на 10 мм рт. ст. и более, было 9 человек. В целом за период лечения 21 пациенту потребовалось увеличение дозы препарата Квадроприл® до 6 мг в сутки и 10 пациентам потребовалось добавить к терапии препарат гидрохлортиазид.

Гипотензивный эффект на фоне терапии Квадроприлом® в режиме титрования доз развивался постепенно, Динамика офисного АД и ЧСС у больных с АГ, принимавших Квадроприл, представлена в табл. 2.

По данным СМАД, через 16 недель 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 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.

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 имела место дисфункция 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 Квадроприлом наблюдалась нормализация вазодилатирующей функции: прирост ЭЗВД составил

Таблица 3

Динамика АД по СМАД в начале и конце лечения

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

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

Таблица 4

Динамика показателей микропротеинурии

Группы больных	До начала исследования		По окончании исследования	
	МАУ (мг/л)	$\beta 2$ – микроглобулин (ммоль/л)	МАУ (мг/л)	$\beta 2$ – 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

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

10,7% и ЭНЗВД - 18,8%, а ИВД достиг 1,7 (все данные были статистически достоверны $p < 0,01$).

Оценка нефропротективного действия.

Исходно у 18 пациентов наблюдалась микроальбуминурия (МАУ) и у 15 пациентов - $\beta 2$ -микроглобулинурия. У пациентов, имеющих микропротеинурию, на фоне лечения Квадроприлом наблюдалось значительное и достоверное снижение уровня экскретируемого белка, причем количество экскретируемого альбумина уменьшилось более чем в 5 раз и нормализовалось количество экскретируемого $\beta 2$ – микроглобулина. У пациентов же с отсутствием микропротеинурии в процессе терапии нарастание этих показателей не отмечалось. Изменения микропротеинурии у больных с АГ приведены в табл.4.

Оценка метаболических эффектов.

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

Показатели углеводного обмена у больных с АГ также не изменились на фоне терапии 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 течение лечения Квадроприлом®, средний уровень ЛПВП оставался 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 $2,3 \pm 0,2$ ммоль/л 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 с АГ снижены в сравнении

со здоровыми лицами, наиболее значимое снижение наблюдалось по шкалам РФФ и СА (данные достоверны) (табл. 6). Проведение гипотензивной терапии Квадроприлом® существенно улучшает показатели качества жизни по большинству шкал физического и психического здоровья. Отмечалась также высокая приверженность пациентов к лечению (около 80%).

Таким образом, Квадроприл® представляет новое поколение ингибиторов АПФ, обладающих высокой клинической эффективностью при лечении пациентов с АГ. В течение непродолжительного 16-недельного лечения Квадроприл® приводил к нормализации уровня АД у 60% больных, что согласуется с результатами гипотензивной эффективности в исследовании ПРОЛОГ. У всех обследованных в нашем исследовании пациентов отмечалось выраженное нефро- и вазопротективное действие. 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 $\beta 2$ – микроглобулина, отражающего нарушения канальцевой реабсорбции белков. Квадроприл® восстанавливал значительно нарушенную вазодилатирующую функцию сосудов у больных с АГ, в чем проявлялось его вазопротективное действие. Кроме того, отличительным

Таблица 5

Динамика метаболических показателей при применении препарата Квадроприл

Показатели	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 (µМЕ/мл)	6,8 ± 1,2	5,7 ± 0,6
Холестерин (ммоль/л)	6,0 ± 0,3	5,8 ± 0,1
ЛПНП (ммоль/л)	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,4
ЛПОНП (ммоль/л)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
Триглицериды (ммоль/л)	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,3
ЛПВП (ммоль/л)	1,5 ± 0,03	1,7 ± 0,2

Таблица 6

Качество жизни в группе пациентов, принимавших Квадроприл

Показатели КЖ	До исследования (1)	После исследования (2)	Здоровые (N=115) [§] (3)
Физическое функционирование (ФФ)	70,4±20,7	73,8±20,4	78,8±2,3
Ролевое физическое функционирование (РФФ)	35±19,6*	62,7±14,4**	81,7±2,6
Общее Здоровье (ОЗ)	49,8±24,8	60±21,7**	62,8±2,3
Жизнеспособность (Ж)	43,8±18,1	56,6±15,6**	78,0±1,0
Социальная активность (СА)	55,1±10,2*	70,3±21,7**	81,3±2,2
Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ)	41,7±23,8	71,3±21,1**	61,7±2,4
Психическое здоровье (ПЗ)	48,6±18,0	59±14,7**	76,3±1,1

Примечание: * Данные статистически достоверны с контролем, $p1-3 < 0.05$; ** Данные статистически достоверны с данными до исследования $p1-2 < 0.05$; § данные центра по изучению качества жизни Мясоедовой Н.В. [6].

свойством Квадроприла®, несмотря на комбинацию у трети больных с гидрохлортиазидом, стало не только нейтральное действие на метаболизм липидов и углеводов, но и благоприятные изменения уровня триглицеридов, особенно у пациентов с дислипидемией.

Благодаря эффективности, удобству в применении и хорошей переносимости отмечается также вы-

сокая комплаентность (около 80%) пациентов при назначении Квадроприла®.

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

Литература

1. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России // Качественная клиническая практика - 2004, №1, стр. 17-27.
2. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российское исследование эффективности и переносимости Квадроприла® (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (КВАДРИГА – Квадроприл и гипертония артериальная) // Сердце 2002, т.2, №3, стр.1-3.
3. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония в России: исследование ПРОЛОГ как способ
4. доказательств возможностей современной терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии - 2005, №1, стр. 4-8.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), Москва, 2004.
6. 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, v.340, p. 1111-1115.
7. Мясоедова Н.В., Леонова М.В. Изучение качества жизни у больных артериальной гипертонией и влияние гипотензивной терапии // Качество жизни. Медицина, 2003, №2, стр. 48-52.

Поступила 24/12 - 2005