

## **ПРИМЕНЕНИЕ КВАДРОПРИЛА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Кафедра кардиологии с курсом ревматологии БелМАПО, г. Минск

Повышенное артериальное давление (АД) имеет тесную корреляцию с риском основных сосудистых осложнений артериальной гипертензии (АГ) - мозгового инсульта и инфаркта миокарда, а также сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистой патологии. Неопровержимо доказана возможность значительного улучшения прогноза больных с АГ в условиях длительной медикаментозной терапии АГ. Так, например, по данным R. Collins и соавторов [3], снижение диастолического АД на 5-6 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением частоты инсульта на 42 % и фатальных и нефатальных коронарных катастроф на 14 % в течение 5 лет. Положительный эффект антигипертензивной терапии отмечается независимо от пола, выраженности повышения АД и распространяется на больных старше 60 лет. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и МОГ (1999) [12], целью лечения АГ является достижение оптимального (менее 120/80 мм рт. ст.) или нормального уровня АД. Ингибиторы АПФ, являясь одной из основных групп антигипертензивных препаратов, по данным многих многоцентровых исследований благоприятно влияют на сердечно-сосудистые осложнения.

Одним из современных ингибиторов АПФ является спираприл, выпускаемый AWD-pharma (Германия) под названием КвадроприлR. Он представляет собой пролекарство ингибитора АПФ, которое в печени и кишечнике под действием эстераз быстро подвергается гидроксилированию с образованием активного вещества - спираприлата, содержащего карбоксильную кислоту. Максимальная концентрация спираприлата в крови достигается уже через 1,8-3 ч. Спустя 4 ч после приема 3-12 мг квадроприла в плазме крови больных отмечается подавление активности АПФ на 75-92 %. Выраженность этого эффекта в значительной степени сохраняется через 24 ч [2, 6]. Таким образом, квадроприл относится к числу наиболее эффективных по выраженности ингибирования АПФ препаратов этой группы.



Выведение спираприлата осуществляется в 2 этапа с начальным периодом полувыведения, равным 1,5-2,2 ч и конечным - 30-40 ч [2]. Такой длительный период полувыведения позволяет назначать этот препарат только 1 раз в сутки.

Вторым существенным достоинством квадроприла является его двойной путь выведения - печенью и почками, причем на долю каждого из этих путей приходится примерно по 50 %. Это обеспечивает безопасность применения квадроприла у больных с почечной и печеночной недостаточностью [8, 11]. Вследствие такой безопасности квадроприлу следует отдавать предпочтение перед другими ингибиторами АПФ у больных пожилого и старческого возраста с полиорганной патологией.

Как показали результаты рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследований [7], оптимальной является доза квадроприла - 6 мг 1 раз в сутки. Максимальное снижение АД достигается через 4-8 ч после приема квадроприла, а соотношение trough/peak к 24 ч для диастолического АД независимо от выраженности АГ составляет 74-83 % [6]. Этот показатель выше, чем у ряда других представителей ингибиторов АПФ, и свидетельствует о надежности и устойчивости гипотензивного действия квадроприла при однократном приеме на протяжении суток.

Третьим существенным преимуществом квадроприла перед многими другими представителями ингибиторов АПФ является отсутствие гипотензии [8], что особенно удобно при его назначении в амбулаторных условиях.

Гипотензивный эффект квадроприла проявляется в основном через 4 недели, достигая максимума значительно позже - к 8-12-й неделе лечения [9]. Выраженность гипотензивного действия 6 мг спираприла была прямо пропорциональной величине исходного АД, то есть выраженности АГ.

Квадроприл отличается хорошей переносимостью и малым числом побочных действий - 2,9 % [6, 9]. При этом следует особо отметить меньшую по сравнению с другими ингибиторами АПФ способность квадроприла вызывать сухой кашель.

Целью нашей работы была оценка антигипертензивной эффективности нового ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квадроприла по данным суточного мониторинга АД.

Материалы и методы :

Было обследовано 32 пациента (20 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 47 до 63 лет (в среднем  $(56,7 \pm 0,87)$ ). 18 пациентов имели диагноз артериальной гипертензии II степени и 14 больных - диагноз гипертензии III степени. Все пациенты относились к высокой и очень высокой категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

С целью антигипертензивного лечения все пациенты получали квадроприл (спираприл) фирмы (Германия) в дозе 6 мг утром в течение 3 месяцев. Дважды, до лечения и через 3 месяца, больным проводились эхокардиография, суточное мониторирование АД. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью регистраторов АД Oxford по стандартной методике с декомпрессией через 15 минут днем и 30 минут ночью. Рассчитывались показатели среднесуточного, дневного и ночного АД, индекс времени (ИВ), вариабельность систолического АД (ВСАД) и диастолического АД (ВДАД), суточный индекс (СИ), а также коэффициент отношения остаточного гипотензивного эффекта к максимальному (КОЭМ).

Статистический анализ проведен с использованием программы Microsoft Excel. Достоверность различия средних определялась по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение :

Проведенное исследование показало высокую эффективность квадроприла по снижению АД, что видно из таблицы 1.

Таблица 1

САД и ДАД при лечении квадроприлом

	До лечения	После лечения
САД среднесуточное, мм рт. ст.	143,5±2,32	125,97±1,81*
ДАД среднесуточное, мм рт. ст.	83,5±1,03	75,6±1,08*
САД дневное, мм рт. ст.	148,2±2,25	130,8±1,86*
ДАД дневное, мм рт. ст.	87,9±1,03	79,4±1,39*
САД ночное, мм рт. ст.	129,7±2,86	113,2±2,33*
ДАД ночное, мм рт. ст.	70,8±0,95	65,8±1,01*

где\* -  $p < 0,001$

Снижение цифр АД до нормальных значений среднесуточного САД отмечалось у 19 пациентов (59%), ДАД - у 22 (69%); дневного САД у 23 пациентов (72%), ДАД - у 29 (91%); ночного САД у 18 пациентов (56%), ДАД - у 21 (66%). То есть, квадроприл при постоянном 3-месячном лечении у большинства пациентов приводил к нормализации АД.

Антигипертензивный эффект препарата также можно оценить с помощью индекса времени (ИВ) - процента измерений, превышающих нормальные показатели отдельно для каждого времени суток. В таблице 2 приведены полученные результаты ИВ. Квадроприл достоверно уменьшал . У некоторых пациентов наблюдалось не только уменьшение ИВ, но и его нормализация, особенно в дневные часы.

Таблица 2

Индекс времени САД и ДАД при лечении квадроприлом

	До лечения	После лечения
ИВ САД среднесуточное, %	72,8±3,92	39,0±4,84*
ИВ ДАД среднесуточное, %	60,8±3,44	34,9±3,65*
ИВ САД дневное, %	64,6±5,39	26,5±4,66*
ИВ ДАД дневное, %	39,1±4,63	21,6±4,22*
ИВ САД ночное, %	59,4±5,09	33,6±6,47*
ИВ ДАД ночное, %	45,7±6,39	38,1±4,45

где\* -  $p < 0,01$

Многочисленные исследования продемонстрировали, что повышенная вариабельность АД [1, 5] является фактором риска внезапной смерти. Поэтому, для антигипертензивного препарата важно снижение вариабельности АД. Вариабельность АД при суточном мониторинге наиболее часто рассчитывается как стандартное отклонение от средней величины за сутки, день и ночь. В таблице 3 приведены показатели стандартного отклонения АД.

Таблица 3

## Средние суточные САД и ДАД при лечении квадроприлом

	До лечения	После лечения
ВСАД среднесуточное, мм рт. ст.	14,5±0,86	12,9±0,46
ДАД среднесуточное, мм рт. ст.	11,6±0,28	11,2±0,38
ВСАД дневное, мм рт. ст.	11,7±0,59	10,5±0,46
ДАД дневное, мм рт. ст.	8,8±0,29	8,9±0,61
ВСАД ночное, мм рт. ст.	9,6±0,87	7,8±0,48*
ДАД ночное, мм рт. ст.	8,4±0,82	8,2±0,33

где \* -  $p < 0,05$ 

Из таблицы видно, что квадроприл привел к снижению до нормальных значений некоторых повышенных показателей вариабельности АД.

Суточный индекс (СИ) отражает циркадный ритм АД. У большинства здоровых лиц СИ колеблется 10-20% (). Нарушения циркадного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время () ассоциируются с большей частотой перенесенных инсультов, а также более частым развитием гипертрофии левого желудочка и, как следствие, повышением смертности пациентов [8]. До лечения квадроприлом доля пациентов- составляла 56%. Применение препарата привело к уменьшению числа таких больных до 44%.

Прогностически крайне неблагоприятным для пациента является выраженный подъем АД в ранние утренние часы. Поэтому антигипертензивный препарат должен обеспечивать адекватный контроль АД в это время. КОЭМ (trough/peak) используется для оценки эффективности антигипертензивных препаратов [4]. Считается, что препарат является эффективным в конце междозового интервала, если величина КОЭМ превышает 50%. Величина КОЭМ для квадроприла составила 78,5+ 2,11%. По данному показателю квадроприл оказался эффективным у всех пациентов.

В таблице 4 приведены данные, демонстрирующие влияние квадроприла на частоту сердечного ритма. Из приведенных данных следует, что квадроприл достоверно снижал частоту сердечных сокращений.

Таблица 4

## Частота сердечных сокращений у квадоприла

	До лечения	После лечения
ЧСС среднесуточная, уд/мин	78,3±1,69	73,6±2,01
ЧСС дневная, уд/мин	83,3±1,84	76,9±2,40
ЧСС ночная, уд/мин	63,5±1,19	66,0±1,70

В целом антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ существенно улучшает исходы АГ, способствуя значительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и оказывая выраженное положительное влияние на течение сопутствующих АГ сердечной недостаточности, сахарного диабета и паренхиматозных заболеваний почек, в том числе при наличии почечной недостаточности. Новый представитель этой группы препаратов спираприл (квадроприлR) отличается длительным (более 24 ч) действием без существенного

риска развития гипотензии и аккумуляции в организме благодаря двум - почечному и печеночному - путям выведения, а также минимальным числом побочных эффектов. В дозе 6 мг 1 раз в сутки препарат оказывает хороший гипотензивный эффект не только на систолическое АД, но и на диастолическое, который нарастает с выраженностью АГ. Квадроприл - ингибитор АПФ выбора при АГ с сопутствующей почечной недостаточностью, а также у больных пожилого возраста с полиорганной патологией.

Выводы :

1. Квадроприл эффективно снижает уровень АД, улучшает характеристики измененного суточного прифиля АД, не изменяя нормального двухфазного ритма.
2. Квадроприл не оказывает неблагоприятного воздействия на нормальную вариабельность АД и снижает повышенную.
3. Квадроприл обеспечивает адекватный контроль АД в ранние утренние часы.