

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА СПИРАПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Соколова Л.А., Тихонов П.П., Комелов В.Н

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Резюме

В работе приведен сравнительный анализ антигипертензивной эффективности спираприла (Квадроприл®) в двух возрастных группах больных артериальной гипертензией — моложе 55 лет и старше 55 лет. При оценке показателей суточного мониторирования артериального давления продемонстрирована большая эффективность спираприла (Квадроприл®) у больных младшей возрастной группы, что проявляется большей степенью снижения АД и существенным улучшением показателей циркадного ритма АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, суточное мониторирование АД.

Проблема выбора базисного препарата для лечения артериальной гипертензии (АГ) как для моно-, так и для комбинированной терапии заболевания, до настоящего времени во многом остается нерешенной. Результаты ряда завершившихся многоцентровых рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что степень АГ, ее стабильность, вариабельность артериального давления (АД), давность заболевания, возраст больного и другие клинические признаки, связанные с особенностями патогенеза АГ, должны приниматься во внимание при назначении терапии. На это обстоятельство обращено особое внимание в недавно вышедших рекомендациях Британского Общества Гипертензии [1], где в качестве главного ориентира для выбора антигипертензивного препарата предлагается возраст пациента (рис. 1). Так называемая теория «алгоритма АВ/CD» основана на широко распространенной в свое время классификации гипертензии, выделяющей высоко- и низкорениновые ее варианты. В соответствии с этим, в начале развития АГ у пациентов более молодого возраста (<55 лет) эффективными являются препараты, ингибирующие избыточную активность ренин-ангиотензиновой системы: «А» — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина-II (АРА) и «В» — β -адреноблокаторы. У лиц старшей возрастной группы (>55 лет) предпочтение следует отдавать препаратам из группы «С» — блокаторам медленных кальциевых каналов, или из группы «D» — диуретикам, т.е. препаратам, в большей степени воздействующим на измененные, ремоделированные артериальные сосуды и объем-зависимый фактор АГ. При этом отмечено, что у первой категории лиц эффективность лечения препаратами из групп «А» или «В» в 2 раза выше, чем при лечении препаратами из групп «С» или «D». Таким обра-

зом, возраст больного может быть одним из главных ориентиров для выбора антигипертензивного препарата с целью эффективного контроля АД.

В подтверждение этой концепции мы провели сравнительный анализ эффективности антигипертензивной терапии иАПФ спираприлом (Квадроприл®, PLIVA, Хорватия) в двух возрастных группах больных АГ: 1 группа — до 55 лет, и 2 группа — старше 55 лет.

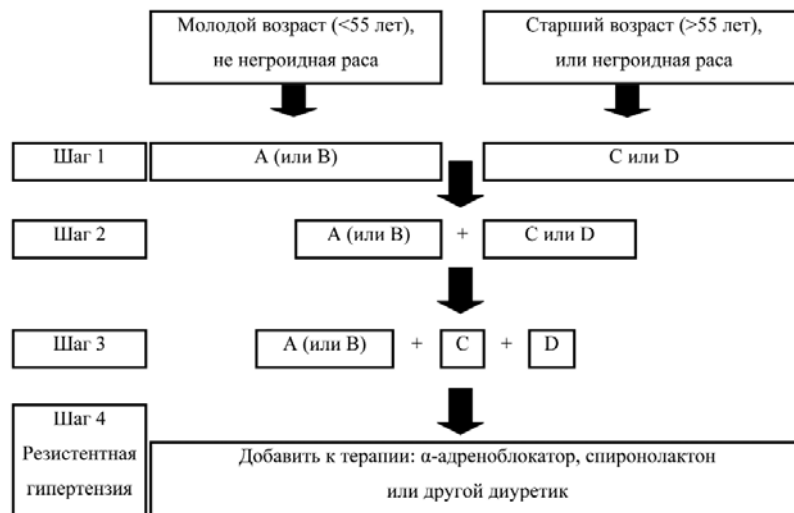
Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадии (АГ 1-2 степени). Симптоматический характер АГ исключался на этапе предварительного обследования больных. В исследовании не участвовали пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. За 1 неделю до включения в исследование вся антигипертензивная терапия отменялась. Больные получали спираприл (Квадроприл®) в дозе 6 мг/сут в течение 12 месяцев. До назначения препарата и в конце 4-й недели терапии проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). В дальнейшем, при недостаточной эффективности монотерапии, в схему лечения добавляли гипотиазид (12,5–25 мг/сут). Первую группу пациентов (< 55 лет) составили 17 человек, 2-ю группу (> 55 лет) — 13 человек.

При анализе данных использовался t-критерий Стьюдента и коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1. Из представленных данных следует, что группы были сопоставимы по половому составу, уровню АД. Давность АГ была большей в старшей возрастной группе больных (группа 2). Динамика клинического («офисного») АД на фоне терапии спираприлом представлена на рис. 2. В первой группе достижение целевого уровня АД, т.е. эффектив-



А: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или антагонист рецепторов ангиотензина-II; В: β-адреноблокатор; С: блокатор медленных кальциевых каналов; D: диуретик (тиазидный).

Рис. 1. Рекомендации Британского Общества Гипертензии: алгоритм подбора гипотензивной терапии ABCD [1].

ность монотерапии была отмечена у 8 (47,1%) пациентов, во второй группе – у 9 (69,2%) пациентов, однако, это различие не было статистически значимым ($p=0,235$).

При анализе степени снижения уровня клинического (“офисного”) АД (в %) в двух сравниваемых группах достоверных отличий выявлено не было (1-я группа – $11,4 \pm 11,0/8,9 \pm 12,1\%$, 2-я группа – $12,6 \pm 10,8/10,7 \pm 13,2\%$; для систолического АД $p=0,767$, для диастолического АД $p=0,712$). В то же время результаты СМАД продемонстрировали большую степень антигипертензивной эффективности спираприла у пациентов младшей возрастной группы. Показатели СМАД исходно и на фоне терапии спираприлом в двух исследу-

емых группах представлены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, степень снижения среднесуточных, среднедневных и средненочных цифр АД в 1-й группе была достоверно большей, чем во 2-й группе. Эта зависимость подтверждалась также и наличием положительной корреляционной связи между возрастом пациента и степенью снижения АД на фоне терапии, которая для среднесуточного диастолического АД была достоверна ($p=0,033$) (рис. 3).

Отмеченный положительный антигипертензивный эффект спираприла проявлялся в снижении показателей нагрузки давлением: в обеих возрастных группах на фоне терапии происходило достоверное снижение индекса измерений, индекса времени и индекса площади.

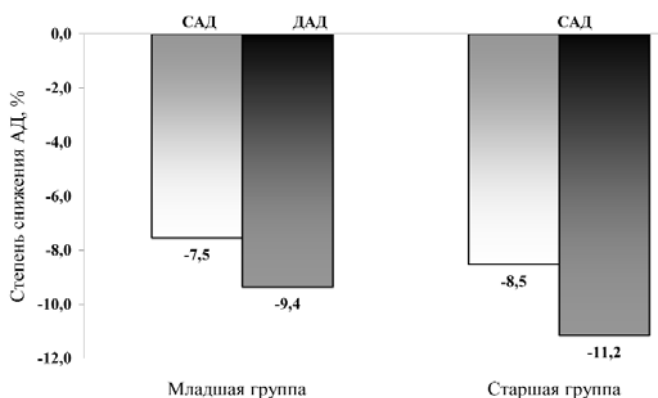


Рис. 2. Динамика клинического АД на фоне терапии спираприлом в двух группах исследуемых больных (во всех случаях $p<0,01$). САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

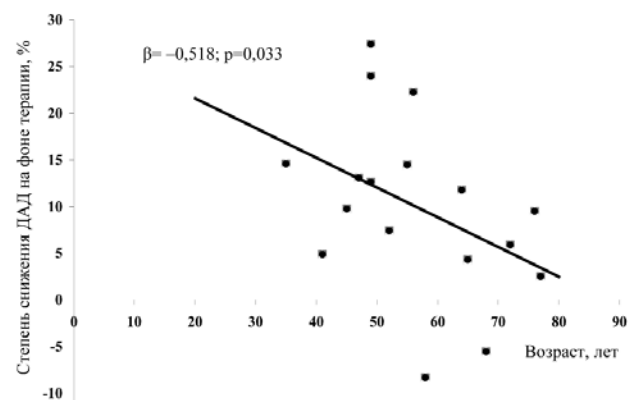


Рис. 3. Зависимость степени снижения среднесуточного ДАД и возраста пациента на фоне терапии спираприлом.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп (M±σ)

Параметр	Группы больных	
	1 группа (n=17)	2 группа (n=13)
Средний возраст, лет	46,2**±8,0	65,2±7,4
Соотношение М/Ж	4/13	3/10
Давность ГБ, лет	5,8*±5,4	12,9±6,9
Клиническое АД, мм рт.ст.	148,5±6,0/92,4±5,6	151,7±7,9/90,1±7,1

Примечание: * – p<0,005; ** – p<0,001.

Таблица 2

Результаты суточного мониторингирования артериального давления у обследованных пациентов с АГ исходно и на фоне терапии спираприлом (M±σ)

Показатель		Группы больных	
		1 группа (n=17)	2 группа (n=13)
Среднее АД, мм рт.ст. сутки	до лечения	145,2±11,8/86,4±6,8	146,6±10,7/85,6±7,4
	на фоне терапии	127,6†±16,4/72,3†±7,2	132,7†±15,0/80,7†±4,6
день	до лечения	150,3±17,8/89,0±8,3	147,3±11,2/86,0±8,8
	на фоне терапии	131,0†±14,2/74,4†±6,2	137,0†±11,7/83,0†±6,9
ночь	до лечения	128,3±11,7/77,1±4,0	144,1±8,6/84,1±5,4
	на фоне терапии	116,1†±7,1/65,2†±6,2	128,3†±8,3/72,0†±5,4
Степень снижения АД на фоне терапии, %	сутки	12,1**±10,4/16,3**±8,1	9,4±6,2/5,7±3,8
	день	12,8*±12,4/16,4**±7,2	7,0±7,1/3,1±3,9
	ночь	9,5±8,1/15,4*±12,4	11,0±8,4/14,4±6,7
Суточный ритм АД Суточный индекс ср АД, %	до лечения	10,0±6,2	8,1±4,8
	на фоне терапии	13,4±4,4	8,8±0,2
% пациентов с ночным снижением АД <10%	до лечения	55,6	62,5
	на фоне терапии	22,2†	37,5†
Средняя частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	до лечения	72,5±10,0	70,2±9,9
	на фоне терапии	63,9±9,5	65,0±6,0
	до лечения	60,5±8,7	65,0±7,9
	на фоне терапии	54,4±4,1	54,9±3,8
Вариабельность АД, мм рт.ст.	до лечения	17,7±2,8/17,5±4,6	15,1±5,6/10,6±4,8
	на фоне терапии	10,4±1,3/5,7±0,9	8,9±1,2/6,0±0,9
	до лечения	17,0±4,7/16,5±2,2	10,2±2,7/14,3±4,2
	на фоне терапии	10,5±1,5/4,8±1,1	6,1±2,1/5,4±1,0
Показатели нагрузки давлением Индекс измерений, %	до лечения	64,1±8,6	87,2±15,1
	на фоне терапии	16,5†±2,3	18,3†±4,1
Индекс времени, %	до лечения	53,2±7,1	85,2±8,4
	на фоне терапии	15,3†±3,0	17,3†±1,1
Индекс площади, мм±час	до лечения	164,7±18,6	384,5±12,4
	на фоне терапии	25,4†±1,4	45,9†±1,4

Примечание: при сравнении показателей между 1 и 2 группами: * – p<0,05; ** – p<0,01; при сравнении показателей внутри одной группы до и после лечения: † – p<0,05; †† – p<0,01.

Еще одним положительным свойством спираприла стало его благоприятное влияние на суточный ритм АД, проявлявшееся уменьшением количества пациентов с недостаточным ночным снижением АД на фоне

терапии в обеих возрастных группах (табл. 2).

Переносимость терапии спираприлом была удовлетворительной, что выражалось незначительной частотой и степенью выраженности побочных эффектов :

у одного пациента отмечался сухой кашель, еще у одного — неустойчивость стула, что, однако, не потребовало отмены препарата.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что антигипертензивная эффективность спираприла, оцененная с помощью СМАД, более выражена у пациентов младшей возрастной группы по сравнению со старшей.

Обсуждение

Полученные данные о большей эффективности терапии спираприлом у пациентов моложе 55 лет, по сравнению со старшей возрастной группой, подтверждают целесообразность применения ИАПФ у молодых пациентов с недавно выявленной АГ. Следует отметить, что проблеме терапии этого контингента больных АГ сегодня уделяется недостаточное внимание. Данных доказательной медицины о лечении больных АГ моложе 30-летнего возраста чрезвычайно мало. А между тем, в упомянутых рекомендациях Британского Общества Гипертензии подчеркивается, что прогноз АГ, проявившейся в молодом возрасте, может быть неблагоприятным в силу того, что в основе этой формы АГ лежат значительные изменения регуляторных гемодинамических механизмов. По данным Фрамингемского исследования, у 30-летних больных АГ через 10 лет значительно повышаются систолическое и диастолическое АД, и при этом нередко формируется рефрактерная АГ [2, 3], что свидетельствует о необходимости раннего начала антигипертензивной терапии во многих случаях.

Применение ИАПФ у молодых пациентов с АГ имеет преимущества по сравнению с использованием β -адреноблокаторов. Известные ограничения физи-

ческой активности, связанные с лечением β -адреноблокаторами, значительно снижают и без того низкую приверженность к медикаментозной терапии этого контингента больных. В этой связи следует подчеркнуть, что для длительной постоянной терапии АГ у пациентов молодого возраста необходимы эффективные, хорошо переносимые, безопасные, «удобные» для применения препараты, т.е. лекарственные средства, обладающие улучшенными фармакокинетическими свойствами. К их числу в полной мере можно отнести иАПФ нового поколения — спираприл (Квадроприл®), хорошо зарекомендовавший себя с самого начала применения в нашей стране. Так, исследование КВАДРИГА [4] и недавно завершившееся исследование ПРОЛОГ [5] продемонстрировали преимущества Квадроприла® в качестве базисной терапии АГ в условиях амбулаторной практики.

Особо следует отметить благоприятное влияние спираприла на нормализацию суточного ритма АД. В нашем исследовании этот эффект отмечен как у молодых пациентов, так и в старшей возрастной группе, что на фоне хорошей переносимости и безопасности препарата свидетельствует, прежде всего, о его высоких фармакокинетических свойствах.

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные подтверждают положение о том, что одним из ориентиров для выбора иАПФ в качестве препарата первого этапа лечения больных АГ может быть возраст больного. Так, современный ингибитор АПФ спираприл Квадроприл® в нашем исследовании был более эффективен в группе пациентов моложе 55 лет, по сравнению со старшей возрастной группой, что проявлялось в улучшении показателей суточного мониторинга АД.

Литература

1. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J., et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV// J. Hum. Hypertens. 2004; 18: 139-85.
2. Dawber T.R. Risk factors in young adults. The lessons from epidemiologic studies of cardiovascular disease—Framingham, Tecumseh, and Evans County // J. Am. Coll. Health. Assoc. 1973; 22 (2): 84-95.
3. Garrison R.J., Kannel W.B., Stokes J 3.r., et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study// Preventive medicine. 1987; 16 (2): 235-51.
4. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российское исследование эффективности и переносимости Квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА - КВАДРоприл И Гипертона Артериальная)// Сердце 2003; 2 (3): 144-6.
5. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии// Кардиоваскул. терап. профил. 2005; 4 (4): 10-5.

Abstract

The authors compared antihypertensive efficacy of spirapril (Quadropril®) in two age groups: patients with arterial hypertension (AH) aged under 55 or over 55 years. Analyzing 24-hour blood pressure (BP) monitoring data, the authors demonstrated that spirapril (Quadropril®) was more effective in younger age group, that manifested in greater BP reduction and improved circadian BP rhythm.

Keywords: Arterial hypertension, ACE inhibitors, 24-hour blood pressure monitoring.

Поступила 18/03-2006