

КЛИНИКА И ФАРМАКОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КВАДРОПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Барбараи О.Л.* , Смакотина С.А.* , Кондрикова Н.В.**

*Кемеровская государственная медицинская академия; **Кемеровская областная клиническая больница

Резюме

Целью настоящего исследования являлась оценка гипотензивного эффекта, переносимости и профиля безопасности препарата квадроприла у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в течение 2 месяцев лечения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что квадроприл в дозе 6 мг в сутки представляет собой высокоэффективный препарат для монотерапии у пациентов с мягкой и умеренной гипертонической болезнью, эффекты которого проявляются в достоверном снижении среднесуточного систолического и диастолического АД, снижении показателей АД в дневное и ночное время. Выявлено, что 8-недельная терапия квадроприлом не нарушает показатели внешнего дыхания. Терапия квадроприлом не оказывает отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, хорошо переносится больными и не дает существенных побочных реакций.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

В настоящее время наряду с высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) растет частота сочетанных форм АГ с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ) [1, 2]. Сочетанное течение АГ и ХОБЛ имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной связью между системами кровообращения и дыхания, взаимным влиянием этих патологических состояний на системную и внутрисердечную гемодинамику. Кроме того, сочетание таких патологических состояний требует более дифференцированного подхода к выбору антигипертензивной терапии. Такая терапия не должна приводить к бронхообструкции и влиять на эффективность лекарственных препаратов, применяющихся при лечении ХОБЛ.

В последнее время все более широкое применение в кардиологической практике, в том числе и при лечении АГ, находят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Но, несмотря на их широкое применение, данных, демонстрирующих влияние этих препаратов на параметры внешнего дыхания (ПВД) у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, малоиссленны. В связи с этим целью нашего следования явилось изучение гипотензивной эффективности и безопасности применения ИАПФ у такого рода пациентов. Препаратом выбора стал квадроприл (спираприл, «Pliva»), который является представителем перспективной группы ИАПФ пролонгированного действия.

Материал и методы

Обследовано 25 мужчин в возрасте $55,4 \pm 1,4$ года. Все пациенты имели гипертоническую болезнь (ГБ) в сочетании с ХОБЛ средней степени тяжести в фазе ремиссии, длительность легочного заболевания не превышала у них продолжительность АГ: $9,2 \pm 2,3$ и $9,6 \pm 1,9$ лет соответственно. Никто из пациентов ранее не принимал ИАПФ. Критерием включения пациента в исследование было исходное (в конце периода отмывания до приема исследуемого препарата) ДАД в положении сидя — 91-109 мм рт.ст. и/или САД в положении сидя 141-180 мм рт.ст. В исследование включали пациентов, ранее не принимавших гипотензивной терапии или с неэффективностью ранее проводимой терапии.

Лечение проводилось в амбулаторных условиях в течение 8 недель. После установления диагноза эссенциальной гипертензии и 14 — дневного периода «вымывания», помимо опроса и осмотра больных, проводили запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, оценку клинических и биохимических анализов крови и суточное мониторирование АД (СМАД) монитором Vplab («Петр Телегин»). Параметры СМАД анализировали за весь период мониторирования и отдельно за период дневной активности и время ночного сна, которые разграничивались в соответствии со стандартным дневником, заполняемым пациентом в процессе мониторирования. Параметры внешнего дыхания оценивали аппаратом Shiller. Из-

Таблица 1

Динамика показателей суточного мониторирования АД на фоне лечения квадроприлом

Показатели	До лечения	После лечения
Максимальное САД (день) мм рт.ст.	174,4±2,3	158,3±1,8***
Максимальное САД (ночь) мм рт.ст.	152,4±1,8	135,7±3,0***
Максимальное ДАД (день) мм рт.ст.	108,3±1,8	103,5±3,7
Максимальное ДАД (ночь) мм рт.ст.	97,4± 2,4	85,5±2,8*
Ср ЧСС (сутки) в минуту	71,3±2,9	67,8±2,4
СрСАД(день) мм рт.ст.	147,3±1,5	129,3±1,4***
СрДАД(день) мм рт.ст.	90,6±1,35	82,2±1,23***
СрСАД(ночь) мм рт.ст.	135,9±1,5	126,5±1,6**
СрДАД(ночь) мм рт.ст.	86,1±2,2	73,0±2,7**
Индекс времени САД – день (%)	69,8±2,6	25,8±2,2***
Индекс времени САД – ночь (%)	65,4±3,2	16,5±1,4***
Индекс времени ДАД – день (%)	56,8±2,4	37,2±2,3***
Индекс времени ДАД – ночь (%)	62,2±2,6	20,8±1,9***

Примечание: * - достоверность различий показателей при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$; *** при $p < 0,001$.

меряли следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1).

Последующие визиты больных осуществлялись на 4 и 8 неделях на фоне приема изучаемого препарата. Во время каждого визита проводили оценку критериев эффективности и параметров безопасности. Определяли уровень АД методом Короткова (ртутным сфигмоманометром) и частоту пульса после 30 минут отдыха в положении сидя. Пациенты на протяжении всего исследования самостоятельно ежедневно оценивали пиковую объемную скорость выдоха (ПОС) при помощи пикфлоуметра. Поскольку показатели легочной вентиляции не имеют строгих констант, полученные данные сравнивали с должными величинами, учитывающими возраст, пол, рост, массу тела пациента. Кроме того, во время визита через 8 недель повторяли СМАД, оценку ПВД, биохимический и клинический анализы крови.

Квадроприл в дозе 6 мг назначали 1 раз в сутки. На протяжении всего исследования применение других антигипертензивных препаратов было исключено. Учитывая исходно низкий уровень охваченности лечением, у всех больных оценивали степень приверженности лечению по стандартному методу подсчета таблеток (отношению реального количества принятых таблеток к расчетному). При значениях более 120% и менее 80% результаты исключали из дальнейшего анализа.

Статистическую обработку материала проводили при помощи программы «Statistica». Достоверность различий средних значений показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Выбор для лечения квадроприла в данном исследовании обусловлен известной эффективностью пре-

парата, минимумом описанных ранее нежелательных явлений, удобством приема. Так, в ряде экспериментальных и клинических исследований было доказано, что квадроприл одинаково блокирует как циркулирующую, так и локальные ренин-ангиотензиновые системы. Высокая степень его сродства к соответствующему рецептору обуславливает длительный период полувыведения препарата и сохранение суточного гипотензивного эффекта у подавляющего большинства больных. Одновременно двойной путь элиминации не требует корректировки терапевтической дозы квадроприла при нарушении функций почек и печени. Кроме того, в ряде постмаркетинговых исследований доказана высокая эффективность, переносимость и безопасность применения этого препарата у пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом и нефропатией [3, 4, 5].

Исходно у обследованных пациентов уровень систолического АД при измерении методом Короткова составил 158,6±2,6 мм рт.ст., диастолического – 94,3±2,2 мм рт.ст. После 4-недельного приема квадроприла в дозе 6 мг один раз в сутки уровень АД нормализовался у 11 (44 %) пациентов, при этом средний уровень САД уменьшился на 12,1 % ($p < 0,05$), а ДАД – на 9,3 % ($p < 0,05$). После 8-недельного лечения происходило дальнейшее снижение АД, при этом его нормализация отмечена у 17 из 25 (68%) пациентов. Уровень САД уменьшился, по сравнению с исходным уровнем, на 27% ($p < 0,001$), а ДАД – на 10,8% ($p < 0,001$).

Приведенные данные свидетельствуют о постепенном и нарастающем гипотензивном эффекте квадроприла до достижения нормальных значений АД после 8-недельного лечения у большей части пациентов, что позволяет надеяться на регрессию последствий длительной артериальной гипертензии и отсутствие развития толерантности к препарату при длительном его приеме.

Таблица 2

Показатели внешнего дыхания у больных артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ

Показатели	До лечения	Через 8 недель на фоне приема квадроприла
ЖЕЛ (л)	3,6±0,45	3,9±0,33
ДЖЕЛ (л)	4,5±0,44	4,5±0,44
ЖЕЛ/ ДЖЕЛ (%)	80,0±3,5	86,6±4,6
ОФВ1 (л)	2,7±0,3	3,0±0,15
ДОФВ1 (л)	3,5±0,23	3,5±0,23
ОФВ1 / ДОФВ1 (%)	77,1±3,3	85,7±4,2
ПОС (л/с)	295,6±22,0	298,2±14,8

Современные подходы к лечению гипертонической болезни предполагают выбор лекарственного средства, способного обеспечить адекватный контроль АД на протяжении 24 часов [6]. В настоящей работе, по данным суточного мониторирования, отмечено достоверное снижение средних значений САД и ДАД за сутки, в периоды бодрствования и сна (табл. 1). Так, среднесуточные величины САД уменьшились со 142,7±4,3 до 127,9±3,1 мм рт.ст. ($p<0,01$), среднесуточные уровни ДАД — с 88,2±4,1 до 79,2±3,9 мм рт.ст. ($p<0,01$). Отмечено также достоверное снижение средних показателей САД и ДАД в дневное (с 6 до 22 ч) и ночное (с 22 до 6 ч) время, при этом в наибольшей степени изменился средний уровень дневного САД (уменьшение на 13%). Снижение АД оставалось, таким образом, значимым в течение полных суток, что свидетельствует об эффективности однократного приема квадроприла у больных ГБ. При этом гипотонических эпизодов у обследованных пациентов при СМАД зарегистрировано не было.

Индекс времени систолического и диастолического АД как ночью, так и в дневные часы, у обследованных пациентов до лечения превышал 60%. Данные настоящего исследования подтверждают тот факт, что наличие бронхо-легочного заболевания, ассоциированного с изменениями в системах, регулирующих АД, проявляется изменениями суточного профиля АД [7]. Как известно, отсутствие ночного снижения АД ассоциируется с большей вероятностью поражения органов-мишеней и, следовательно, с неблагоприятным прогнозом течения заболевания [8,9]. Обнаружено, что до начала приема квадроприла у 14 (56%) пациентов превалировал тип суточной кривой АД «non dipper», профиль АД «night peacker» наблюдался у 4 (16%) пациентов, тип «dipper» регистрировался у 7 (28%) больных.

Таким образом, у больных артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ, преобладали патологические типы суточных кривых АД, характеризующиеся недостаточной степенью его снижения ночью. По-видимому, это связано с тем, что во время сна у больных ХОБЛ имеют место более выраженные гипоксе-

мия и гиперкапния, повышающие нейро-гуморальную активность [10].

Приведенные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что легочная патология вносит определенный вклад в формирование и закрепление гипертензивного синдрома. Кроме того, большинство исследователей отмечают тенденцию к более устойчивому повышению АД у таких больных на протяжении суток, что обуславливает высокую частоту выявления у данной категории пациентов патологических суточных ритмов АД типа «non dipper» и «night peacker» [2,7]. Терапия квадроприлом изменила суточный профиль АД у обследованных больных. Так, на фоне 8 недель терапии тип суточной кривой «night peacker» не регистрировался, а число пациентов с типом кривой «non dipper» уменьшилось до 8 (32%) — преобладали пациенты с суточной кривой АД «dipper» (68%).

При анализе параметров внешнего дыхания на фоне 8-недельной терапии квадроприлом у обследованных пациентов не отмечено достоверной динамики (табл. 2). Ежедневное мониторирование показателей пикфлоуметрии свидетельствовало об отсутствии усиления бронхообструктивного синдрома. Среди всех обследованных пациентов только у одного было отмечено усиление кашля, однако это не повлекло за собой отмену препарата.

Отрицательной динамики ЭКГ и изменений общих параметров крови и мочи на фоне лечения квадроприлом не зарегистрировано, не выявлено и значимых изменений показателей углеводного и липидного профилей. Таким образом, лечение квадроприлом в дозе 6 мг в сутки не изменяло метаболический статус пациентов.

Включение ИАПФ как средства первой линии в лечении пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ имеет серьезные аргументы. Так, ранее доказано, что вследствие хронической гипоксемии у пациентов с ХОБЛ высока активность как ренин-ангиотензин-альдостероновой, так и симпато-адреналовой систем, являющихся основной точкой приложения препаратов данной группы [11]. Кроме того, ранее доказано, что ИАПФ ограничивают развитие облитерации дыха-

тельных путей в результате антипролиферативного действия [12]. В ряде клинических исследований показано, что ИАПФ восстанавливают нарушенную функцию эндотелия, подавляют обусловленную ангиотензином II стимуляцию эритропоэза, уменьшают гипоксическую вазоконстрикцию и вследствие этого снижают давление в легочной артерии [13,14]. Приведенные благоприятные эффекты ИАПФ не только способствуют снижению системного АД, но и оптимизируют показатели бронхиальной проходимости и бронхореактивности.

Кашель является наиболее частым (5-39% больных) побочным эффектом, возникающим при использовании ИАПФ. Несмотря на то, что влияние ИАПФ на функцию бронхолегочной системы у

больных ХОБЛ изучено недостаточно, и этот вопрос был предметом изучения лишь ограниченного количества небольших исследований, показано, что использование ИАПФ у данной категории пациентов не увеличивает вероятность развития кашля [15]. Результаты настоящего исследования являются подтверждением этого факта

Таким образом, на фоне приема квадроприла в течение 8 недель отмечаются стабильность параметров внешнего дыхания, а также благотворное влияние препарата на суточный ритм АД при его хорошей переносимости. Эти данные свидетельствуют о безопасности назначения ИАПФ, в частности квадроприла, больным артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ.

Литература

1. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Юсупова А.О. Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 3. - С. 43-49.
2. Зодионченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хроническом обструктивном синдроме // Тер. архив. - 2000. - № 1. - С. 51-55
3. Якусевич В.В. Новый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл: клинические исследования // Практикующий врач. - 2001. - № 20. - С. 56-58.
4. Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и лечение артериальной гипертензии // Практикующий врач. - 2002. - № 4. - с. 23-26.
5. Элиот Г.Л. Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента спираприла при хронической почечной недостаточности, гипертензии и диабетической нефропатии // Тер. архив. - 2000. - № 1. - С. 2-6
6. Волков В.С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. - 2000. - № 3. - С. 27-30
7. Барсуков А.В., Казанцев В.А., Таланцева М.С. и др. Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы — сердце как орган-мишень // Артериальная гипертензия. - 2005. - № 3. - С. 48-54.
8. Леонова, Ю.Б. Белоусов, Г.А. Семенчук М.В и др. Анализ показателей амбулаторного суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертонией // Тер. архив. - 1997. - № 1. - С. 35-38.
9. Зельвеян П.А., Ошепкова Е.В., Буниатян М.С. и др. Прогностическая ценность степени ночного снижения систолического артериального давления у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни (7 - 9-летнее проспективное наблюдение) // Тер. архив. - 2003. - № 1. - С. 48-51.
10. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: ЗАО «изд-во БИНОМ»; 1999. 245 с.
11. Косов И.Н., Якушин С.С. Влияние ренитека на вегетативный гомеостаз больных ГБ на фоне хронического бронхита / VI Пульмонологический конгресс. Москва 1997; 1481.
12. Maclean A.A., Liu M., Fisher S. et al. Targeting the angiotensin system in posttransplant airway obliteration: the antifibrotic effect of angiotensin converting enzyme inhibition // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2000. - vol. 162 (1). - p. 310-315.
13. Dart R., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonale diseases COPD and asthma (special reports) // Chest. - 2003 - vol. 123 (1). - p. 222-243.
14. Marshall R.P. The pulmonary rennin-angiotensin system // Curr. Pharm. Des. - 2003. - vol. 9 (9). - p. 715-722.
15. Архипов В.В. Применение иАПФ при бронхообструктивных заболеваниях: безопасность и нежелательные лекарственные реакции // Качественная клиническая практика — 2003. - № 2. - с. 101-107.

Поступила