

Антигипертензивная активность спираприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией

М.М. Берая, В.В. Петрий, Н.Г. Сергушкина, В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Antihypertensive spirapril effectiveness in patients with mild to moderate arterial hypertension

M.M. Beraya, V.V. Petriy, N.G. Sergushkina, V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффект терапии спираприлом (Квадроприлом®) у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) в течение 12 недель.

Материал и методы. 62 больных мягкой и умеренной АГ получали спираприл в течение 12 недель в дозе 6 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавлялись диуретики (гидрохлортиазид или Арифон®-ретард).

Результаты. У 25,8% больных была получена нормализация АД. Добавление диуретиков (гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут. или Арифона® ретард в дозе 1,5 мг/сут.) позволило добиться нормализации АД у остальных больных. Отмечена нормализация суточного ритма АД. Переносимость спираприла оказалась вполне удовлетворительной.

Заключение. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл эффективно нормализует АД у больных мягкой и умеренной АГ. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавление диуретиков позволяет добиться нормализации в 87% случаев.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, спираприл, суточный ритм артериального давления, комбинированная терапия.

Aim. To study 12-week spirapril (Quadropril®) therapy effectiveness in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH).

Material and methods. For 12 weeks, 62 patients with mild to moderate AH received spirapril (6 mg/d), with diuretics (hydrochlorothiazide or Arifon retard) added if antihypertensive effect was insufficient.

Results. Blood pressure (BP) normalized in 25,8% of the patients. Adding diuretics (hydrochlorothiazide, 25 mg/d, or Arifon® retard, 1,5 mg/d) normalized BP in the rest of the participants. Circadian BP rhythm was also normalized. Spirapril was well tolerated by the patients.

Conclusion. ACE inhibitor spirapril (Quadropril®) effectively normalizes BP in patients with mild to moderate AH. In case of insufficient antihypertensive effect, combination with diuretics allows to normalize BP in extra 87% of the patients.

Key words: Arterial hypertension, spirapril, circadian blood pressure rhythm, combined therapy.

Общеизвестно, что ряд сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – гипертоническая болезнь (ГБ), сердечная недостаточность (СН), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеют общие патогенетические механизмы, которые необходимо учитывать при лечении. Среди них ведущее место зани-

мает активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), центральным звеном которой является ангиотензин II (АТ II). АТ II обуславливает ряд процессов, каждый из которых участвует в патогенезе указанных заболеваний. К этим процессам можно отнести:

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 248-77-15

E-mail: dvmak@mail.ru

- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки;
- миграцию ГМК в очаг атеросклеротического поражения;
- образование суперокислительных радикалов;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активацию моноцитов /макрофагов;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена (ИАП);
- влияние АТ II на тромбоциты.

Повышение активности плазменной, и в особенности, тканевой РААС можно обнаружить уже на ранних стадиях артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротического процесса и хронической СН (ХСН). Естественно, что в воздействии на эту патологическую цепь могут иметь существенное значение ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Эти препараты обладают широким спектром действия, потенциально «полезным» при нарушениях нейрогормональной регуляции не только при АГ и ИБС, но и при ХСН. По современным представлениям ИАПФ вызывают снижение тканевого и плазменного АПФ, активности симпатико-адреналовой системы (САС), при этом увеличивая продукцию брадикинина. Снижение деградации брадикинина вызывает вазодилаторный эффект, повышение продукции оксида азота (NO), простаглицлина, тканевого активатора плазминогена (ТАП). NO кроме мощной вазодилатации предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток, особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги, а также тормозит пролиферацию ГМК – неотъемлемых компонентов атеросклеротического поражения артерий.

При АГ (на органном уровне) ИАПФ, прежде всего, влияют на степень выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), являющейся независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследованиях TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), CAPPP (the Captopril Prevention Project) была убедительно показана способность ИАПФ столь же эффективно, как диуретики и β -адреноблокаторы, предупреждать развитие ССО у больных АГ.

В настоящее время существует более тридцати оригинальных ИАПФ и их генериков; их совершенствование шло по пути создания препаратов с большей специфичностью к тканевым АПФ. Одним из таких препаратов является спираприл, зарегистрированный в России под названием Квадроприл® – жирорастворимый препарат II класса (по классификации Opie), быстро гидролизующийся в активный диацид спираприлат. Выведение спираприлата носит двухфазный характер, причем период его конечного полувыведения достигает 30-40 часов, что является наибольшим среди современных антигипертензивных препаратов [1]. В связи с этими особенностями спираприл можно назначать 1 раз в сутки, что увеличивает приверженность больного лечению. Выводится препарат в равной степени печенью и почками (50/50), что не требует терапевтической коррекции препарата при снижении почечного клиренса у больных с нарушением функции почек. Максимальный терапевтический эффект обнаруживается через 6 часов, и сохраняется достаточный уровень снижения АД в течение суток [2]. В этой же работе было проведено тестирование эффективности различных доз препарата (от 3 мг/сут. до 24 мг/сут.), показавшее, что оптимальной является доза 6 мг/сут.; дальнейшее увеличение дозы не приводит к существенному приросту антигипертензивного эффекта, но увеличивает число нежелательных эффектов.

Целый ряд проведенных исследований показал высокую эффективность спираприла при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Проводилось сравнение эффективности спираприла и эналаприла у больных легкой и умеренной АГ [3]. В исследовании участвовал 251 пациент; использовали 4-недельный период отмывания, в течение которого принимали только плацебо. Далее 100 больных принимали спираприл в дозе 6 мг/сут., 101 больной получал эналаприл в дозе 5-20 мг/сут., 50 больных – плацебо. Артериальное давление (АД) измеряли во время визитов в клинику каждые 2 недели. При пиковых и самых низких концентрациях препарата в плазме (спустя 2-4 часа и 24-36 часов после приема дозы, соответственно) АД определяли на исходном уровне и спустя 4 и 8 недель после начала двойной слепой фазы лече-

ния. По сравнению с плацебо лечение обоими препаратами – спираприлом и эналаприлом, привело к значительному снижению ($p < 0,001$) диастолического (ДАД) и систолического (САД) АД. ДАД успешнее снижалось при приеме спираприла, чем при приеме эналаприла как во время пиковой (-17,4 мм рт.ст. по сравнению с -14,8 мм рт.ст.), так и при самой низкой (-14,7 мм рт.ст. по сравнению с -12,4 мм рт.ст.) плазменной концентрации. Следовательно, хотя соотношение пиковой/самой низкой плазменной концентрации для спираприла и эналаприла в отношении ДАД было почти одинаковым – 84% и 82% соответственно, действительное снижение ДАД было различным. Лечение обоими препаратами приводило к снижению САД как при пиковой, так и самой низкой плазменной концентрации.

Оба препарата хорошо переносились, в ходе исследования было отмечено небольшое количество нежелательных явлений или изменений в биохимических параметрах.

Сравнение Квадроприла® с другими антигипертензивными препаратами показало сходные результаты по влиянию на повышенное АД, однако амлодипин переносился хуже Квадроприла® [4]. По результатам другой работы монотерапия Квадроприлом® была более эффективна и безопасна, нежели терапия каптоприлом [5]. В отечественном исследовании КВАДРИГА (КВАДРОприл И Гипертензия Артериальная) в течение 12 недель проводилось лечение Квадроприлом® (6 мг/сут.) 235 больных АГ в виде монотерапии и у 51% больных в комбинации с диуретиком (гидрохлортиазидом) [6]. Исходно САД было в пределах 140-179 мм рт.ст. и/или ДАД – в пределах 100-109 мм рт.ст. (антигипертензивная терапия отсутствовала в течение 2 недель). По данным суточного мониторирования (СМ) АД наблюдалось достоверное снижение величин суточного, дневного и ночного АД. Квадроприл® значительно снижал АД – в среднем с 160/98 до 133/83 мм рт.ст. Весьма существенно, что лечение Квадроприлом® имело тенденцию к снижению среднесуточного пульсового АД (ПАД) (до 6,4 мм рт.ст.), что представляется весьма важным. По данным Фремингемского исследования и исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ПАД является независимым фактором риска (ФР)

развития ССЗ. В исследовании КВАДРИГА показано, что Квадроприл® адекватно контролировал АД в утренние часы; хорошо известно, что подъем АД в утренние часы повышает риск ССО. В исследовании с участием 5 тыс. амбулаторных больных мягкой и умеренной АГ, лечившихся в течение 3 месяцев Квадроприлом®, был продемонстрирован хороший антигипертензивный эффект более, чем в 80% случаев, при этом хорошая и очень хорошая переносимость препарата отмечена в 95% случаев [7].

В другом отечественном исследовании «ПРОЛОГ» (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертензии), оценивали влияние Квадроприла® на развитие осложнений АГ в сравнении с обычной антигипертензивной терапией, назначаемой в реальной амбулаторной практике больным мягкой и умеренной АГ [8]. В исследование были включены 1742 больных АГ (к моменту завершения 12-месячного исследования оставалось 1522 больных). Контрольную группу составили 888 больных АГ, получавших плацебо наряду с антигипертензивной терапией иными препаратами. Уже на 3 месяце терапии Квадроприлом® целевые величины АД (140/90 мм рт.ст.) были получены у 69,4% больных, а к концу исследования – у 83,6%. Квадроприл® хорошо переносился: побочные эффекты отмечены лишь в 1,6% случаев, тогда как в группе плацебо – в 2,3% случаев.

В последние годы выбор лекарственного средства из многочисленной группы ИАПФ во многом определяется комплаентностью, т.е. способностью при высокой эффективности вызывать минимум побочных действий, а также удобством приема и ценовой доступностью. Всеми этими качествами обладает спираприл (Квадроприл®), относящийся по классификации Оrie ко II В классу ИАПФ.

Целью настоящего исследования было изучение гемодинамической эффективности нового ИАПФ спираприла (Квадроприла®, PLIVA, Хорватия) у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

В открытое, сравнительное, рандомизированное исследование были включены 62 пациента (средний возраст $51,7 \pm 6,7$ года), страдавших эссенциальной АГ, из них 29 (46,8%) мужчин (средний возраст $51,3 \pm 6,8$ года) и 33 (53,2%) женщины (средний возраст $56,7 \pm 5,3$ года).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Исходные данные	Абс. (n)	%
Всего больных	62	100
Мужчины/Женщины	29/33	46,8/ 53,2
Средний возраст	51,7±2,7	
Длительность ГБ	12,3	
Степень повышения АД		
Мягкая	20	32,3
Умеренная	42	67,7
Регулярное лечение до госпитализации	36	58
ИБС	38	61,3
ЖЭ	12	19,4
СД-2	7	11,3
ГЛЖ	62	100
Курение	29	46,7
ИМТ, кг/м ²	32	51,6

Примечание: ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; СД-2 – сахарный диабет 2 типа.

I степень повышения АД (мягкая АГ) согласно классификации ВОЗ и Международного общества по гипертонии 2003 и Второго пересмотра отечественных рекомендаций 2004 была выявлена у 20 (32,3%) пациентов, II степень (умеренная АГ) диагностирована у 42 (67,7%) пациентов. Длительность заболевания составила 10-15 лет (в среднем 12,3 года).

Наследственная предрасположенность к АГ (хотя бы по одной из родительских линий) отмечена у 100% больных. Другие факторы сердечно-сосудистого риска обнаружены со следующей частотой: курение – у 29 (46,7%) больных, избыточная масса тела (МТ) – у 32 (51,6%), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – у 10 (16%) больных.

8 (13%) пациентов ранее не получали антигипертензивную терапию, 36 (58%) принимали антигипертензивные средства постоянно и 18 (29%) лечились эпизодически обычно в случае ухудшения самочувствия или значительного повышения АД.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Критерием включения больных в исследование были: уровень АД при офисном измерении > 140/90 мм рт.ст. либо превышение одного из нормативов СМАД и наличие ГЛЖ, которая диагностировалась на основании стандартного способа оценки гипертрофии по вольтажным критериям на электрокардиограмме (ЭКГ) или методом эхокардиографии (ЭхоКГ).

Квадроприл® назначали в дозе 6 мг/сут. однократно утром; продолжительность лечения – 12 недель.

Протокол исследования включал офисное измерение АД, СМ АД, определение показателей электролитного, липидного и углеводного обменов. При недостаточном антигипертензивном эффекте (ДАД > 90 мм рт.ст. или снижение менее чем на 10 мм рт.ст.) через 12 недель больным добавляли мочегонный препарат – гидрохлортиазид 25 мг или Арифон® ретард 1,5 мг/сут.

Офисное АД измеряли по методу Короткова. СМ АД выполняли портативной системой BR 102 фирмы «Shiller» (Германия), которая обеспечивала автоматические измерения аускультативным и осцилометрическим методами одновременно.

Результаты СМ АД обрабатывали статистически с

вычислением следующих параметров: средние значения (ср) САД, ДАД за сутки (сут), день (д) и ночь (н); вариабельность (Var) АД за сут, д и н; «нагрузка давлением» (индекс времени гипертензии – ИВ) – % измерений, превышающих нормальные показатели отдельно для каждого времени суток (д >140/90 мм рт.ст., н > 120/80 мм рт.ст.); суточный индекс (СИ) или перепад «день-ночь», который оценивает выраженность двухфазного ритма АД и рассчитывается по следующим формулам:

$(срСАДд - срСАДн) \times 100\% / срСАДд$ – для САД;

$(срДАДд - срДАДн) \times 100\% / срДАДд$ – для ДАД;

На основании данных о степени ночного снижения (СНС) АД применяли классификацию больных (отдельно по критериям САД и ДАД):

– нормальная (оптимальная) СНС АД (в англоязычной литературе «dipper») – 10% < СИ < 20%;

– недостаточная СНС АД (в англоязычной литературе «non-dipper») – 0 < СИ < 10%;

– повышенная СНС АД (в англоязычной литературе «over-dipper») – 20% < СИ;

– устойчивое повышение ночного АД (в англоязычной литературе «night-peaker») – СИ < 0.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета статистических программ Exel-97 и StatGraph. Результаты обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия t Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$, обладали тенденцией к различию при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

При физикальном обследовании исходно АД по методу Короткова составило в среднем по группе: САД 156,2±3,86 мм рт.ст., ДАД – 96,4±2,92 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72,4±34 уд./мин.

Первые 3 месяца лечения Квадроприлом® показали, что монотерапия оказалась эффективной у 16 (25,8%) больных: у 4 (25%) пациентов

Таблица 2

Динамика АД на фоне терапии Квадроприлом® через 12 недель

Показатель	Исходно	4 неделя	8 неделя	12 неделя
срСАД	156,2	149,8	140,8* -9,9%	136,8 ** -12,4%
срДАД	96,4	93,7	86,7* -10,1%	83,1 ** -13,8%

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – достоверность различия до и после лечения.

отмечался отличный эффект (снижение ДАД < 90 мм рт.ст.); у 9 (56,3%) пациентов – хороший эффект (снижение ДАД > 10%); у 3 (18,7%) – удовлетворительный (снижение ДАД < 10%).

В целом за 12 недель терапии срСАД снизилось на 19,4 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и срДАД – на 13,3 мм рт.ст. ($p < 0,001$) (таблица 2).

Анализ показателей СМ АД также выявил высокую антигипертензивную эффективность Квадроприла® в ходе 3-месячной терапии. При достаточном снижении средневенных и средненочных значений САД и ДАД отмечено значительное уменьшение ИВ АГ (таблица 3).

При анализе исходной СНС САД выявлены следующие типы суточных кривых: 49 (80%) пациентов имели суточную кривую non-dipper, 9 (15%) – dipper и 4 (5%) – night-peaker. Для ДАД типы суточных кривых распределились следующим образом: у 44 (71%) пациентов – non-dipper, у 15 (24%) – dipper и у 3 (4%) – night-peaker.

В процессе 12-недельного лечения Квадроприлом® отмечена положительная динамика суточных профилей (СП) АД. Для САД произошло увеличение числа пациентов с суточной кривой dipper с 9 до 28 (на 30%) за счет уменьшения non-dipper с 49 до 34 (на 25%) и исчезновения night-peaker ($p < 0,001$).

Для ДАД прирост пациентов с кривой dipper с 15 до 42 (на 44%) был обусловлен уменьшением числа пациентов non-dipper с 44 до 20 (на 38,8%) и исчезновения night-peaker ($p < 0,001$).

Таким образом, Квадраприл®, представляющий новое поколение ИАПФ, обладает высокой клинической эффективностью при лечении пациентов с АГ. В течение непродолжительного 12-недельного периода выявлено достоверное снижение средневенных и средненочных значений САД и ДАД, уменьшение ИВ АГ, а также отмечена положительная динамика СП АД, что согласуется с результатами антигипертензивной эффективности в исследованиях ПРОЛОГ [8] и КВАДРИГА [6].

Максимально достигнутый антигипертензивный эффект наступал не сразу, а постепенно в течение 12 недель лечения, в связи с этим не возникало нежелательных побочных реакций. Важное клиническое значение имеет тот факт, что спираприл не вызывает избыточной гипотензии у пациентов с мягкой АГ. Анализируя степень снижения ср.САД и ср.ДАД, выявлено чуть более заметное снижение офисного ДАД.

Таким образом, результаты настоящего исследования полностью подтверждают целесообразность использования Квадроприла® у больных мягкой и умеренной АГ, что доказано в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях и открытых, клинических испытаниях [9-11].

Однако монотерапия оказалась эффективной лишь у 16 (25,8%) больных. Это означает, что 74% больным для адекватного контроля АД была необходима комбинированная терапия, что подтверждено в международных рекоменда-

Таблица 3

Данные СМ АД через 12 недель терапии Квадроприлом®

Показатель	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.
срАД		
д	155,6±3,3 138,2±3,1 -11,2%	94,5±1,4 88,2±3,5 -9,8%
н	142,8±3,8 129,5±3,2 -12,7%	85,9±1,7 78,5±3,8 -10,9%
сут	152,6±3,2 136,6±3,8 -11,6%	92,5±1,8 83,3±3,1 -12%
Вар		
д	12,3±2,1 10,8±2,1 -12,2%	10,1±1,1 9,4±1,8 -7,8%
н	10,1±1,8 9,1±1,7 -9%	9,3±0,8 8,8±0,7 -6,4%
ИВ %		
д	68,7 ±4,2 54,8±3,2 -20,2%	73,8±2,6 61,6±2,3 -16,5%
н	61,4±4,7 51,5±4,1 -16%	63,5±3,4 56,4±2,8 -11,2%
сут	65,0±4,5 53,8±3,2 -17,2%	69,2±4,6 59,1±2,4 -14,5%
СНС	8,2± 1,7 11,7±1,2	10,7±1,5 14,4±1,7

Таблица 4

Показатели	Характеристика больных АГ по подгруппам		
	I подгруппа (Квадроприл®)	II подгруппа (Квадроприл® + гидрохлортиазид)	III подгруппа (Квадроприл® + Арифон® ретард)
Количество больных (n)	16	22	24
Мужчины/Женщины (n)	9/7	10/12	10/14
Мягкая АГ (n)	16	2	2
Умеренная АГ (n)	-	20	22
Ср. САД (мм рт.ст.)	129,8±3,4	139,7± 4,3	141,6±3,5
Ср.ДАД (мм рт.ст.)	78,2±2,6	84,8±3,3	86,5±3,8

Таблица 5

Показатель	Динамика АД на фоне комбинированной терапии		
	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа
срСАД исходно, через 12 недель	129,8±3,4 122,6±2,1 -5,5%	139,7± 4,3 128,7±2,5 -8,8%*	141,6±3,5 124,6±2,4 -12% **
срДАД исходно, через 12 недель	78,2±2,6 70,1±1,7 -10,3% **	84,8±3,3 73,9±2,1 -12,8% **	86,5±3,8 73,6±2,3 -14,9% **

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,001 – достоверность различия до и после лечения.

дациях: WHO-ISH (World Health Organization/International Society of Hypertension); JNC VII (Joint National Committee VII); ESH/ESC 2003 (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology); отечественных Рекомендациях 2-ого пересмотра 2004.

В связи с этим, следующим этапом данного исследования было выделение 3 подгрупп пациентов: 12 (25,8%) больных (I подгруппа) продолжили прием Квадроприла® в качестве монотерапии, 22 (35,5%) пациентам (II подгруппа) был добавлен гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут., а 24 (38,7%) (III подгруппа) – Арифон® ретард 1,5 мг/сут. (таблица 4).

В целом еще за следующие 12 недель терапии в I подгруппе срСАД снизилось на 7,2 мм рт.ст. (5,5%), срДАД – на 8,1 мм рт.ст. (10,3%) (p<0,05); во II подгруппе – на 11 мм рт.ст. (8,8%) (p<0,05) и 10,9 мм рт.ст. (на 12,8%) (p<0,001); в III подгруппе – на 17 мм рт.ст. (12%) (p<0,001) и 12,9 мм рт.ст. (14,9%) (p<0,001) (таблица 5).

Таким образом, еще за 12 недель лечения в целом у больных трех подгрупп отмечено снижение срСАД и срДАД, однако более заметное у пациентов II и III подгрупп. Снижение было выраженнее для ДАД, чем для САД. Комбинация Квадроприла® с Арифоном® ретард оказалась более эффективной, нежели комбинация Квадроприла® с гидрохлортиазидом.

Применение комбинации представителей разных классов антигипертензивных средств, в частности ИАПФ Квадроприла®, и диурети-

ков приводит к потенцированию антигипертензивного эффекта. Оба мочегонных препарата (Гипотиазид и Арифон® ретард) доказали свою эффективность, однако в подгруппе пациентов, получавших Арифон® ретард, отмечалась значительно лучшая динамика АД. Следует отметить, что Квадроприл® был эффективен и при лечении АГ у лиц с хронической обструктивной болезнью легких [12].

Выводы

12-недельная монотерапия спираприлом оказывает корригирующее влияние на показатели СМ АД: достоверно снижает срСАД и срДАД в дневные и ночные часы, уменьшает прессорную нагрузку, улучшает СП АД. Эффективность монотерапии по клиническим данным составила 26% с достижением целевого уровня АД.

Выявлена прямая связь степени выраженности антигипертензивного эффекта с исходным уровнем АД: чем выше исходное АД, тем заметнее антигипертензивный эффект. Спиреприл не вызывает избыточной гипотензии у больных мягкой формой АГ.

Комбинация спираприла с диуретиками (гидрохлортиазидом или Арифоном® ретард) приводит к потенцированию антигипертензивного эффекта – целевые уровни АД были получены в 80% случаев. Комбинация спираприла с Арифоном® ретард более заметно снижает САД и ДАД. Показано превалирующее влияние на ДАД обеих комбинаций.

Литература

1. GrassP, Gerbean C, Kutz K. Spirapril: pharmacokinetic properties and drug interactions. *Blood Pressure* 1994; 3(Suppl 2): 7-13.
2. Guitard C, Alvisi V, Maibach E, et al. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12 and 24 mg/day in mild to severe essential hypertension. *Blood Pressure* 1994; 3(Suppl 2): 81-7.
3. Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R et al. Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11(3): 449-57.
4. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла (квадроприла) и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Тер архив* 2000; 10: 86-9.
5. Полимбетов Д.С., Крайсман В.А., Исаева Б.Г., Алиев Ф.Р. Эффективность квадроприла (спираприла) и каптоприла при эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни) *Тер архив* 2000; 10: 94-6.
6. Карпов Ю.А., Деев А.Д. по поручению рабочей группы. Российское исследование эффективности и переносимости квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА-КВАДРОприл И Гипертензия Артериальная). *Сердце* 2003; 3: 144-6.
7. Шмидт И., Крауль Х. Применение спираприла у пациентов с артериальной гипертензией – клинический опыт в Германии. *Тер архив* 2000; 10: 90-4.
8. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.А. Артериальная гипертензия в России: исследование ПРОЛОГ как способ доказательства возможностей современной терапии. *РФК* 2005; 1: 4-8.
9. Якусевич В.В. Новый ингибитор АПФ спираприл: клинические исследования. *Практик врач* 2001; 20: 56-8.
10. Якусевич В.В. Спиреприл – эффективность и безопасность у больных АГ в сочетании с нарушенной функцией почек. *Тер архив* 2000; 10: 82-6.
11. Трусов В.В., Филимонов М.А., Аксенов К.В. Спиреприл в лечении изолированной систолической гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2006; 7: 52-4.
12. Барбараш О.Л., Смакотина С.А., Кондрикова Н.В. Клиническое применение спираприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология* 2006; 8: 14-7.

Поступила 13/11-2006