

Спираприл — современный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

В.М. Горбунов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздава. Москва, Россия

Spirapril — a modern ACE inhibitor

V.M. Gorbunov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл широко применяется в современной кардиологической практике. Отличительной особенностью фармакокинетики препарата является весьма продолжительный период полувыведения, что обеспечивает равномерный антигипертензивный эффект на протяжении >24 часов. При лечении спираприлом не требуется титрования дозы, в т.ч. и у больных с хронической почечной недостаточностью. Препарат является эффективным средством лечения хронической сердечной недостаточности. Различные аспекты применения спираприла продолжают изучаться в отечественных исследованиях.

Ключевые слова: спираприл, хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

An ACE inhibitor, spirapril, is widely used in modern cardiology practice. Its pharmacokinetics is characterized by prolonged elimination half-life, >24 hours. There is no need for dose titration, even in patients with chronic renal failure. The medication is effective in treating individuals with chronic heart failure. Various aspects of spirapril therapy are being studied in Russian-based clinical trials.

Key words: Spirapril, chronic renal failure, chronic heart failure, arterial hypertension.

В настоящее время ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) рассматриваются как препараты первого ряда для лечения артериальной гипертензии (АГ) [1]. Преимуществами этого класса препаратов являются высокая антигипертензивная эффективность, органопротективный эффект (кардио-, васкуло- и ренопротекция), снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при длительном применении [2,3]. ИАПФ особенно показаны при АГ с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), диабетической и гипертонической нефропатии, а также для предупреждения дисфункции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Перечень абсолютных противопоказаний к назначению ИАПФ достаточно ограничен и включает: беременность, гиперкалиемию, двусторонний стеноз почечных артерий. Эталонный ИАПФ — каптоприл, обладает достаточно выраженным антигипертензивным эффектом, положительным влиянием на качество жизни (КЖ) больных АГ [4], нефропротективным дей-

ствием. В то же время для каптоприла характерна относительно высокая частота побочных эффектов, частично связанных с наличием в молекуле сульфгидрильной группы [5]; продолжительность антигипертензивного эффекта каптоприла невелика, что обуславливает необходимость приема препарата 2-3 раза в день. Поэтому в современной практике предпочтение отдается новым ИАПФ пролонгированного действия, содержащим, как правило, карбоксильную группу. Из всех ИАПФ только каптоприл и лизиноприл представляют из себя активные вещества; остальные являются пролекарствами.

Спираприл — пролекарство, метаболизирующееся в организме в активное вещество спираприлат. Высокая степень сродства к АПФ — в эксперименте спираприлат ингибирует прессорный эффект ангиотензина I в 10 раз сильнее, чем каптоприл [7], обеспечивает весьма длительный период полувыведения препарата (таблица 1). В настоящее время в России зарегистрирован препарат Квадроприл® (ПЛИВА АО, Хорватия), содержащий 6 мг спираприла в одной таблетке.

Применение Квадроприла® у пациентов с хронической почечной и печеночной недостаточностью. Путь выведения ИАПФ из организма имеет большое клиническое значение. Поскольку большинство ИАПФ элиминируется почками, у больных с нарушенной функцией почек требуется снижение дозы препарата. Однако при двойном пути выведения (печень/почки) такая корректировка дозы может быть необязательной.

В одном из исследований влияние поражения почек на фармакокинетику спираприла изучалось у пациентов с клиренсом креатинина 11-126 мл/мин. 34 больных были разделены на кватили по клиренсу креатинина: в I группе средний клиренс составил 102 мл/мин, в II, III и IV группах – 63, 32 и 17 мл/мин соответственно. Несмотря на то, что было доказано статистически достоверное увеличение максимума концентрации и площади под кривой зависимости концентрации препарата от времени в соответствии со снижением скорости клубочковой фильтрации, достоверное увеличение минимума препарата в плазме отсутствовало как после однократного приема 6 мг спираприла, так и при 4-недельном курсовом лечении. Следовательно, не получено доказательств существенной кумуляции препарата даже у пациентов с клиренсом креатинина <20 мг/мл. Степень ингибирования АПФ и антигипертензивный эффект поддерживались во всех диапазонах функции почек в течение всего исследования. В условиях постоянного приема спираприла у пациентов с более тяжелым поражением почек отмечен достоверно более высокий уровень ингибирования АПФ во время как максимальной, так и минимальной концентраций препарата. Однако изменений функций почек не обнаружено; не увеличивалась также частота побочных эффектов и различий в достигнутых уровнях АД [8].

Эти результаты нашли подтверждение в другом – простом, слепом, плацебо-контролируемом исследовании спираприла, в котором прини-

мали участие 49 больных АГ и различными стадиями почечной недостаточности [9]. В нем пациенты были разделены согласно значениям клиренса креатинина на терцили: I – >80 мл/мин, II – 30-79 мл/мин, III – <30 мл/мин. 4-недельная терапия спираприлом не ухудшила показатели функции почек ни в одной из групп при хорошей переносимости и антигипертензивной эффективности препарата.

Ввиду двойного пути элиминации спираприла представляет интерес изучение особенностей фармакокинетики препарата у больных с хроническими заболеваниями печени. Такое исследование было выполнено с участием 18 больных: 10 – с диагнозом цирроза печени и 8 – с заболеваниями печени другой этиологии. Контрольную группу составили 16 здоровых добровольцев. Фармакокинетика спираприла – абсорбция и элиминация, в двух группах в среднем достоверно не различались, однако биодоступность спираприлата у больных была снижена. Антигипертензивный эффект разовой дозы спираприла у пациентов с заболеваниями печени также был несколько ниже. Была отмечена значительная вариабельность фармакокинетики спираприла у обследованных больных [10].

Таким образом, при хронической почечной недостаточности коррекция дозы спираприла не требуется, что выгодно отличает препарат от большинства других ИАПФ. В то же время при назначении спираприла больным с хроническими заболеваниями печени необходимы осторожность и тщательное наблюдение.

Применение при ХСН. ИАПФ являются основой современной терапии ХСН. Обоснованием этому служат различные эффекты ИАПФ на разных стадиях развития заболевания [2]. На ранней стадии ИАПФ, благодаря вазодилаторному действию на артериолы и вены, снижают артериальное давление (АД) и замедляют расширение желудочков сердца, уменьшают нагрузку на миокард, что, по-видимому, тормозит развитие ГЛЖ. На второй стадии ХСН

Таблица 1

Некоторые фармакокинетические свойства иАПФ [6]

Препарат	Липофильность	T _{max} (ч)	T _{1/2}	Путь выведения
Беназеприл	+	1,5	21,0	Печень+почки
Каптоприл	+	1,0	2,0	Почки
Эналаприл	++	4,0	11,0	Почки
Фозиноприл	+++	3,0	12,0	Почки+печень (50/50)
Лизиноприл	0	7,0	13,0	Почки
Периндоприл	+	4,0	9,0	Почки
Квинаприл	++	2,0	3,0	Почки
Рамиприл	+	3,0	12,0	Почки+печень (70/30)
Спиреприл	+	2,5	30,0	Почки+печень (50/50)

Примечание: T_{max} (ч) – время достижения максимальной концентрации в плазме; T_{1/2} – период полувыведения; + – небольшая; ++ – умеренная; +++ – высокая.

ИАПФ уменьшают ГЛЖ, которая является причиной развития диастолической дисфункции и predisposes к переходу в конечную стадию заболевания. При терминальной стадии ХСН ИАПФ, сокращая нагрузку на миокард, уменьшают дилатацию желудочков, снижают уровни ангиотензина II и норальдостерона в плазме крови.

Применение спираприла при ХСН изучалось в исследовании CASSIS (Czech And Slovak Spirapril Intervention Study) [11]. Основными критериями включения являлись снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ <40%. 248 пациентов с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) были рандомизированы на 5 групп: I — прием плацебо; II — спираприл в дозе 1,5 мг; III — спираприл в дозе 3 мг; IV — спираприл в дозе 6 мг; V — эналаприл в дозах 5-10 мг. Больные наблюдались в течение 12 недель; препараты назначались в условиях двойного слепого метода. Спираприл эффективен в плане prolongation жизни больных ХСН. Лечение спираприлом, особенно в дозах 3 и 6 мг, в отличие от эналаприла, уменьшало размеры сердца, признаки застоя в легких и хорошо переносилось пациентами. С другой стороны, оба ИАПФ не вызывали значимого прироста ТФН, что связано с наличием у многих пациентов стенокардии напряжения и сопутствующей терапией нифедипином.

Можно сделать вывод, что спираприл в дозах 6 мг и, возможно, 3 мг является эффективным средством для лечения ХСН.

Комбинированная терапия при лечении больных АГ.

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ большинство больных для достижения целевого уровня АД необходима комбинированная терапия [1,12]. Как средство для лечения больных АГ в сочетании с ХСН хорошо известна комбинация спираприла с тиазидными диуретиками. Преимуществом такой комбинации является то, что спираприл ограничивает потерю калия, вызванную приемом диуретика [13].

В последнее время привлекает внимание комбинированная терапия ИАПФ и антагонистами кальция (АК). Такая комбинация характеризуется аддитивным антигипертензивным эффектом. Кроме того, ИАПФ ограничивают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и появление такого побочного эффекта АК, как отеки лодыжек. Наиболее изучена комбинация спираприла с АК исрадипином. В одном из исследований по данным суточного мониторирования АД (СМАД) комбинированная терапия привела к снижению средних дневных значений АД до 132 мм рт.ст., в то время как монотерапия каждым из препаратов не позволила добиться значения дневного АД <140 мм рт.ст. [14]. Аналогичная комбинация — спираприл в дозе 3 мг, исрадипин в дозе 2,5 мг, оказалась предпочти-

тельнее монотерапии при лечении больных АГ и тяжелой почечной недостаточностью [15].

Равномерность антигипертензивного эффекта спираприла. Большинство серьезных ССО у больных АГ приходится на ранние утренние часы. При традиционном назначении антигипертензивных средств это время совпадает с периодом «конечного» эффекта препарата. Поэтому, современный антигипертензивный препарат должен обеспечивать равномерный эффект в течение суток независимо от кратности приема. Уникальный 40-часовой период полувыведения спираприла позволяет рассчитывать на равномерное снижение АД в течение длительного времени.

Равномерность антигипертензивного эффекта спираприла изучалась в сравнительном, плацебо-контролируемом исследовании, в котором 100 пациентов получали лечение спираприлом, 101 — эналаприлом и 50 — плацебо [16]. Доза спираприла была фиксирована и составляла 6 мг, а доза эналаприла титровалась от 5 мг до 20 мг. АД в точке «пикового» эффекта измерялось через 2-4 часа после приема препарата, в точке «конечного» эффекта — более чем через сутки (24-26 часов) после приема дозы. После четырех недель лечения величина коэффициента конечный/пиковый эффект составила 83% для спираприла и только 71% для эналаприла при дозе до 10 мг. После увеличения дозы эналаприла у части больных до 20 мг и 8 недель лечения соотношение коэффициентов составило 84% и 82% соответственно. При этом итоговая величина «конечного» эффекта спираприла превосходила эффект эналаприла — 8,5 мм рт.ст. и 6,1 мм рт.ст. соответственно. Важно отметить, что указанная доза спираприла является оптимальной, ее увеличение до 12-24 мг не приводит к возрастанию равномерности эффекта препарата [17]. Следовательно, имеющиеся данные подтверждают характеристику спираприла как «лекарства забывчивых больных», т.к. однократный пропуск дозы может быть компенсирован в любое время в течение суток. Высокая антигипертензивная активность спираприла по данным СМАД была продемонстрирована и в ряде других исследований [18,19].

Спираприл в отечественных исследованиях. Различные аспекты применения спираприла (Квадроприла®) изучались и продолжают изучаться в нескольких масштабных, отечественных исследованиях. В частности, эффективность и безопасность Квадроприла® у больных сахарным диабетом II типа (СД-2) и нефропатией изучались в совместном исследовании Ярославской медицинской академии и ГНИЦ ПМ [20]. Были сформированы 3 группы больных: АГ (n=40); АГ в сочетании с СД-2 (n=43); АГ в сочетании с нефропатией (n=37). Лечение Квадроприлом® проводилось в дозе 6 мг в течение 8 недель. Квадроприл® оказывал выраженный антигипертензивный эффект во всех трех группах. Пре-

парат не влиял на показатели углеводного обмена у больных СД. В группе больных с нефропатией было отмечено статистически значимое снижение уровня креатинина в крови с $1,30 \pm 0,05$ до $1,20 \pm 0,08$, а также достоверное увеличение клиренса креатинина с $65,0 \pm 2,9$ до $73,4 \pm 5,2$ мл/мин, что свидетельствует об улучшении азотовыделительной функции почек. В рандомизированном исследовании в параллельных группах было проведено сравнительное изучение антигипертензивной эффективности спираприла и амлодипина [21]. Длительность наблюдения также составила 8 недель. Усредненная величина снижения АД, в т.ч. по данным СМАД, под действием двух препаратов оказалась примерно одинакова. Однако антигипертензивный эффект спираприла при продолжении исследования развивался более постепенно; эффект же амлодипина к концу исследования снизился по сравнению с четвертой неделей лечения. Подобное постепенное нарастание действия спираприла (Квадроприла®), очевидно, свидетельствует об отсутствии развития толерантности к антигипертензивному эффекту препарата. Отмечена также лучшая переносимость спираприла.

Исследование КВАДРИГА (КВАДРоприл И Гипертония Артериальная) проводилось в 11 регионах России [22]. В это открытое, несравнительное исследование были включены 235 больных в возрасте от 25 до 74 лет с I-II степенями АГ по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. В ходе 3-месячного наблюдения на фоне Квадроприла® в дозе 6 мг (при недостаточном эффекте возможно было присоединение гидрохлортиазида в дозах 12,5-25 мг) АД в среднем снизилось со 158/98 до 132/83 мм рт.ст. Было отмечено положительное влияние препарата на некоторые показатели суточного профиля АД, в частности — достоверное снижение амбулаторного пульсового АД. Побочные эффекты спираприла

наблюдались редко, так кашель возник лишь у 14 пациентов. Таким образом, в этом исследовании были продемонстрированы высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость Квадроприла®.

В продолжающемся в настоящее время исследовании КВАНК (КВАдроприл® при Недостаточности Кровообращения) изучаются эффективность и переносимость спираприла у больных с ХСН, обусловленной дилатационной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца. Дизайн исследования — проспективное, многоцентровое, несравнительное, открытое.

Спиреприл является базовым препаратом исследования ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертонии). Основной целью данного исследования является сравнение эффективности контролируемой антигипертензивной терапии спираприлом, в т.ч. в комбинации с гидрохлортиазидом и ателололом, и стандартного амбулаторного лечения в отношении неблагоприятных последствий АГ — гипертонические кризы, вызов «скорой помощи», нахождение на больничном листе или госпитализация по поводу АГ, любые осложнения АГ, а также достижение целевых уровней АД. Работа проводится в 18 центрах. В настоящее время в исследовании включены ~ 1700 больных.

В заключение необходимо отметить, что ИАПФ, спираприл (Квадроприл®), характеризуется разнообразными, позитивными, фармакодинамическими свойствами. Квадроприл® удобен в использовании как для врачей — не требует титрования дозы, так и для пациентов — пропуск времени приема очередной дозы может быть восполнен в любое время суток без значимой потери эффекта. Все это делает Квадроприл® перспективным средством для использования в современной кардиологической практике.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2004; 3(6) (Приложение).
2. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors' Publishing House, New York 1999; 275.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2000; 35: 1955-64.
4. Метелица В.И., Дуда С.Г., Островская Т.П. и др. Влияние длительной терапии препаратами из четырех основных групп антигипертензивных средств на качество жизни больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Многоцентровое исследование «Каптоприл и качество жизни». Тер архив 1995; 9: 45-50.
5. Todd PA, Heet RC. Enalapril. A review of its pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. Drugs 1986; 31: 198-248.
6. Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. Drugs 1995; 49: 516-35.
7. Hof RP, Hof-Miashita A, Evenou JP. Hemodynamic effects of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, spirapril, in sodium loaded and sodium depleted rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10: 599-606.
8. Meredith PA, Grass P, Guitard C, Elliott HL. Pharmacokinetics of spirapril in renal impairment. Blood Pressure 1994; (Suppl. 2): 14-9.
9. Stein G, Sierakowski B, Jansa U, Haufe CC. Spirapril in chronic renal failure. Blood Pressure 1994; (Suppl. 2): 54-60.
10. Krähenbühl S, Grass P, Surve A, et al. Pharmacokinetics and haemodynamic effects of a single oral dose of the novel ACE inhibitor spirapril in patients with chronic liver disease. Eur J Clin Pharmacol 1993; 45: 247-53.
11. Widimsky J, Kremer H-J, Jerie P, Uhlir O. for the CASSIS investigators. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicenter trial in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Pharmacol 1995; 49: 95-102.
12. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.

13. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2 издание. Санкт-Петербург 2002.
14. Manolis AJ, Beldekos D, Handaris S, et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmic propensity. *Am J Hypertens* 1998; 11(6 Pt 1): 640-8.
15. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, et al. A randomized and double blind comparison of isradipine and spirapril as monotherapy and in combination on the decline of renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. *Clin Nephrol* 2001; 55(5): 375-83.
16. 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.
17. 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; (Suppl. 2): 81-7.
18. Vreugdenhil G, van Montfrans GA, Jacobs MC. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and spirapril in mild to severe essential hypertension: a randomized dose comparison. *Blood Pressure* 1994; (Suppl. 2): 23-30.
19. van den Meiracker AH, Man in 't Veld AJ, Ritsema van Eck HJ, Schalekamp MA. Comparison of the acute and chronic antihypertensive effect of two once-daily doses of spirapril by invasive twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1989; 7(Suppl. 6): S302-3.
20. Якусевич В.В., Можейко М.Е., Палютин Ш.Х. и др. Спираприл — новый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: эффективность и безопасность у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек. *Тер архив* 2000; 10: 6-9.
21. 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 гипертонией. *Тер архив* 2000; 10: 10-3.
22. 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* 2003; 3: 144-6.

Поступила 14/03-2005