

УДК: 616-002.77

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЛОКАТОРА АТ<sub>1</sub>-АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ – АПРОВЕЛЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник

Днепропетровская государственная медицинская академия

### РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности и переносимости нового представителя блокаторов АТ<sub>1</sub> – рецепторов – ирбесартана (апровель, Sanofi/BMS). Обследовано 30 больных, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией, средний возраст обследованных – 52,6±6,1 года, длительность заболевания – 9,7 лет. Апровель назначали в дозе 150 мг в сутки с последующей коррекцией дозы через 4 недели. Курс лечения составил 12 недель. Всем больным до начала исследования и через 4, 8, 12 недель проводилось суточное мониторирование АД (аппарата MEDITEX, АВРМ, Венгрия), анализировались следующие показатели: среднее систолическое и диастолическое АД за сутки, за день, за ночь; вариабельность АД, индекс времени гипертензии и индекс площади.

Проведенное клиническое исследование показало эффективность терапии монотерапии апровелем в дозе 150-300 мг в сутки. Препарат вызывает стойкий гипотензивный эффект, достоверно снижая систолическое и диастолическое АД на 6 – 8 неделе терапии, обладает дозозависимым эффектом, улучшает показатели суточного мониторирования АД, не оказывает влияния на нормальный и регулирует патологический низменный суточный ритм АД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипертоническая болезнь, блокаторы АТ<sub>1</sub> – рецепторов, апровель, мониторирование артериального давления

### ВВЕДЕНИЕ

Сложность и многогранность артериальной гипертензии заложена как в неоднородности самих условий возникновения, так и во множестве механизмов формирования заболевания, в сложном взаимодействии внутренних (генетических) и внешних факторов. Знание и понимание ведущих глубинных патогенетических механизмов артериальной гипертензии предполагает более эффективное лечение на самом тонком уровне.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важную роль в регуляции АД, водно-электролитного баланса и нейро-эндокринном контроле различных сердечно-сосудистых функций. Получены убедительные данные о том, что гиперреактивность РАС обнаруживается у большинства больных гипертонической болезнью (ГБ) и является прогностически неблагоприятным фактором. Так, у больных ГБ с высокой активностью ренина в плазме риск развития инфаркта миокарда в 3,8 раза выше, чем у больных с низкой активностью ренина. Высокая активность ренина в плазме крови сочетается с увеличением вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений в 2,4 раза и смертности от всех причин – в 2,8 раза [1].

В последние годы не только клиницисты, но и физиологи, и биохимики проявляют по-

вышенный интерес к изучению различных аспектов РАС. Хотя понимание роли РАС в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний остается неполным, сегодня не вызывает сомнения, что РАС является одной из важнейших прессорных систем организма, принимающих участие в регуляции АД.

До недавнего времени РАС рассматривалась как циркулирующая нейроэндокринная система, теперь же стало известно, что основные компоненты РАС могут синтезироваться в сердце, головном мозге и многих других органах и тканях, т.е. наряду с циркулирующей РАС, существуют и локальные (тканевые) РАС. Важным достижением последних лет в изучении РАС стало получение физиологических и биохимических доказательств принципиальных различий в функционировании циркулирующей и некоторых локальных РАС [3].

Циркулирующий ангиотензин II образуется преимущественно при участии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), в то время как тканевой ангиотензин II образуется без участия АПФ. Считается, что именно тканевой ангиотензин II осуществляет в организме долгосрочные эффекты, реализующиеся спустя месяцы и даже годы: повышение клубочкового давления, ремоделирование сосудов вследствие гипертрофии и/или гиперплазии гладкомышечных клеток, ремоделирова-

ние и гипертрофия миокарда. Действие ангиотензина II опосредуется клетками-мишенями, посредством взаимодействия со специфическими ангиотензиновыми рецепторами (АТ), расположенными на их поверхности. На сегодняшний день у человека идентифицированы два подтипа рецепторов ангиотензина II: АТ<sub>1</sub> и АТ<sub>2</sub>. Реализация всех известных биологических эффектов ангиотензина II осуществляется через АТ<sub>1</sub>.

Ренин-ангиотензиновая система, являясь своеобразным ключевым звеном в патофизиологии артериальной гипертензии представляет собой привлекательную мишень для медикаментозного вмешательства. До недавнего времени ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента были единственными клинически уместными лекарственными препаратами для блокады РАС.

В 90-е годы появилась новая альтернатива блокады РАС – группа высокоэффективных антигипертензивных препаратов, действие которых основано на торможении активности РАС на уровне ангиотензиновых рецепторов I типа (АТ<sub>1</sub>) для ангиотензина II, который образуется из ангиотензина I под действием не только ангиотензинпревращающего фермента, но и химазы и других протеаз [4].

Блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов имеют определенные преимущества перед другими лекарственными препаратами, подавляющими чрезмерную активацию РАС, так как блокируют все известные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II.

### **Основные эффекты блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов**

#### *1. Сердечно-сосудистые эффекты:*

- Снижение АД
- Уменьшение ОПСС
- Уменьшение после нагрузки на левый желудочек
- Увеличение коронарного и регионарного кровотока в головном мозге, почках, скелетной мускулатуре
- Обратное развитие гипертрофии левого желудочка и миокардиофиброза
- Подавление гипертрофии гладкой мускулатуры стенки артерий

#### *2. Почечные эффекты:*

- Увеличение натрийуреза и диуреза
- Задержка калия в организме
- Уменьшение внутривенечковой гипертензии
- Уменьшение микроальбуминурии (и протеинурии)
- Подавление развития нефросклероза

#### *3. Нейро-эндокринные эффекты:*

- Повышение уровня ангиотензина II ангиотензина активности ренина в плазме
- Уменьшение секреции альдостерона, аргинина-вазопрессина
- Снижение функциональной активности симпатно-адреналовой системы
- Увеличение образования кининов, простогландина I<sub>2</sub> и оксида азота
- Повышение чувствительности тканей к действию инсулина.

Данные фармакологические особенности блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов делают особенно перспективным их применение при лечении гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности. Клинические возможности различных по химической структуре блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов в настоящее время активно изучаются.

Новым представителем блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов является ирбесартан (апровель, Sanoti/BMS). Апровель является активной лекарственной формой, по механизму действия относится к конкурентным антагонистам ангиотензина II в отношении АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность препарата составляет 60-80% и не зависит от приема пищи. Апровель на 75% подвергается метаболизму в печени и менее 2% препарата выводится с мочой в неизменном виде. Максимальная концентрация апровеля в плазме наблюдается между 1-м и 2-м часом после приема препарата. Он проявляет линейную фармакокинетику при суточной дозе в 10 - 600 мг. Концентрация препарата в плазме мало зависит от возраста, поражения почек и печени. От других препаратов этой группы апровель отличается более продолжительным периодом полувыведения (11-20 ч) и отсутствием активных метаболитов. При длительном применении эффект накопления не наблюдается.

Целью работы явилось изучение клинической эффективности и переносимости апровеля в дозе 150-300 мг/сут при лечении больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находились 30 больных, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Средний возраст составил 52,6 ± 6,1 лет, длительность заболевания - 9,7 года. Согласно критериям исключения больных из исследования, не допускалось наличие:

острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, гематологических, эндокринологических и аутоиммунных заболеваний, тяжелых расстройств функции печени, почек, тяжелой или злокачественной артериальной гипертензии, всех форм вторичных артериальных гипертензий, инфаркта миокарда, остро нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности, стеноза аорты, нарушений ритма сердца, злокачественных новообразований.

Оценивалась исходная тяжесть гипертонической болезни и соответствие критериям включения в исследование и исключения из него, подтверждающего возможность проведения монотерапии. За 7-10 дней до включения больных в исследование была отменена предшествующая антигипертензивная терапия.

Исследование было разделено на 4 периода. Всем больным до начала лечения, а также через 4, 8 и 12 недель проводилось суточное АД - мониторинг (аппарат MEDITEX, АВРМ, Венгрия). Анализировались следующие показатели суточного мониторинга АД: среднее систолическое и диастолическое АД за сутки, день, ночь; вариабельность АД во время бодрствования и сна. "Нагрузка давлением" оценивалась по индексу времени (ИВ) гипертензии (проценту измерений выше 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью) и индексу площади (ИП), определяемому по площади фигуры между кривыми повышенного и нормального АД. Вариабельность АД в периоды бодрствования и сна определялась как стандартное отклонение от средней величины. Выраженность двухфазного ритма оценивалась по суточному индексу (СИ) – проценту снижения АД в период сна по сравнению с периодом бодрствования.

Критерием нормализации показателей суточного мониторинга АД считали снижение среднесуточного АД ниже 25%, удовлетворительным эффектом – снижение среднесуточного ИВ среднего АД на 50% и более по сравнению с исходным.

Апровель назначали перорально в дозе 150 мг в сутки, коррекцию дозы проводили через 4 недели. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу увеличивали до 300 мг в сутки. Курс лечения составил 12 недель.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице 1. К концу 4-й недели лечения, когда

доза апровеля составляла у всех больных 150 мг в сутки среднее систолическое АД (САД) достоверно уменьшилось в дневные часы, ночью и в течение суток отмечалась недостоверная тенденция к уменьшению САД. Диастолическое АД днем и в течение суток также достоверно уменьшилось. При проведении суточного мониторинга АД эффективность лечения антигипертензивными препаратами оценивается не только по степени снижения уровней АД, но и по динамике показателей «нагрузки давлением» - индексу времени и индексу площади (рис. 1, рис 2). На фоне проводимого лечения эти показатели достоверно уменьшились, однако к концу 4-й недели также как и цифры АД не достигли необходимого уровня. Детальный анализ динамики показателей свидетельствовал о том, что у 7 пациентов (23,3%) монотерапия апровелем в дозе 150 мг/сут была недостаточно эффективной, в связи с чем доза препарата была увеличена до 300 мг/сут.

К концу 8-й недели лечения отмечается значительная положительная динамика по всем показателям исследования. Уровни САД и ДАД во время бодрствования, сна и в целом за сутки соответствовали уровням пограничного АД (Т. Pickering, М. Myers, 1996). Показатели «нагрузки давлением» также значительно (50% и более) достоверно снижались (рис. 1, рис 2). На этом этапе исследования результаты лечения можно оценивать как удовлетворительные. Однако, для полной нормализации АД, ИВ и ИП еще у 6 пациентов (20%) была увеличена доза апровеля до 300 мг/сут.

Анализ результатов исследования в конце периода наблюдения показал, что все уровни САД и ДАД соответствовали уровню нормального АД согласно нормативным показателям АД для суточного мониторинга АД (Т. Pickering, М. Myers, 1996). Современные подходы к лечению АГ предполагают выбор лекарственного препарата, способного обеспечить адекватный контроль на протяжении 24 ч. Это объясняет важность длительной регистрации АД как метода оценки качества антигипертензивной терапии. Исследования последних лет показали, что не только абсолютные значения АД, но и длительность его повышения в течение суток являются важными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. W. White и соав. установили более тесную корреляцию между индексом массы миокарда левого желудочка, максимальной скоростью наполнения левого

желудочка и размером левого предсердия с «нагрузкой давлением», чем с абсолютными показателями АД.

Показатели «нагрузки давлением» нормализовались через 12 недель монотерапии апровелем по диастолическому АД, что весьма значимо для снижения риска повреждения органов-мишеней. По систолическому АД эти показатели уменьшились более чем на 50%,

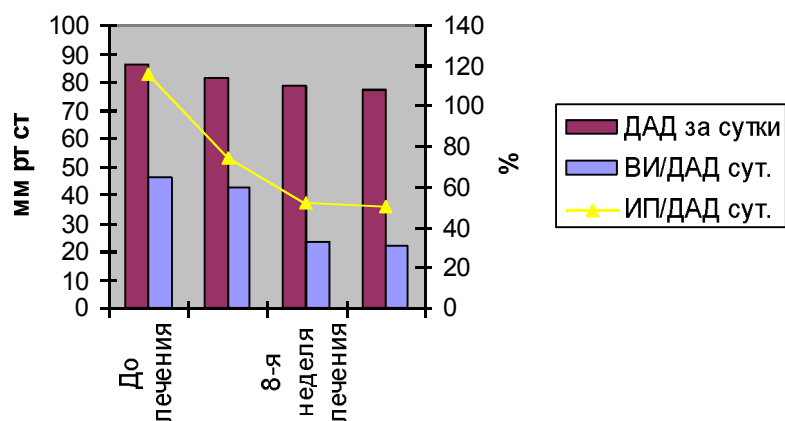
однако несколько не достигли диапазона «нормы» при адекватной антигипертензивной коррекции, особенно в период бодрствования. На этом этапе исследования 13 пациентов (43,3%) получали апровель в дозе 300 мг/сут, у 5 из этих больных (16,7%) не удалось достигнуть нормализации ИВ и ИП.

На протяжении всего периода наблюдения ЧСС практически не изменилась (рис.3).

**Таблица 1**  
**Динамика показателей суточного мониторирования АД на фоне лечения АПРОВЕЛЕМ**

Показатель	До лечения	4-я неделя лечения	8-я неделя лечения	12-я неделя лечения
САД за сутки	143,83±1,28	140,71±6,28	130,02±1,84*	128,5±1,68*
САД днем	151,02±1,29	140,04±2,18	136,78±1,98*	134,84±1,96*
САД ночью	125,07±3,4	122,47±2,12	118±1,89	113,68±1,72*
ДАД за сутки	86,38±1,02	81,66±1,41*	78,72±1,38*	77,41±1,31*
ДАД днем	91,98±1,22	86,32±1,48*	81,04±2,89*	82,58±1,55*
ДАД ночью	73,22±1,41	71,73±1,28	68,05±1,42*	65,31±1,32*
СИ/САД	13,92±1,28	11,56±1,13	13,12±1,19	14,73±1,2
СИ/ДАД	18,28±1,23	15,72±1,13	17,78±1,34	18,76±1,44
ВИ/САД сутки	71,48±3,14	50,41±4,52*	39,46±4,45*	35,55±4,06*
ВИ/САД днем	75,98±3,18	47,98±4,9*	36,65±4,75	36,91±4,66*
ВИ/САД ночью	62,41±5,82	54,43±5,52	42,96±5,7*	33,16±4,46*
ВИ/ДАД сутки	46,31±4,03	42,7±30,7	23,64±3,85*	21,99±3,74*
ВИ/ДАД днем	56,12±4,96	36,31±4,83*	27,59±5,0*	28,07±4,67
ВИ/ДАД ночью	32,24±7,57	19,28±4,4*	13,99±3,03*	9,76±3,12*
ИП/САД сутки	295,77±24,99	177,59±28,08*	131,52±24,68*	106,13±18,76*
ИП/САД днем	311,61±25,18	174,23±29,6*	124,72±29,35*	123,46±23,14*
ИП/САД ночью	261,71±36,58	182,86±32,29*	130,44±19,81*	75,31±13,60*
ИП/ДАД сутки	116,13±14,27	74,23±14,81*	52,49±13,69*	50,32±11,86*
ИП/ДАД днем	154,72±20,77	93,02±17,11*	61,66±16,88*	68,26±15,71*
ИП/ДАД ночью	58,63±14,06	37,08±10,79	25,83±8,22*	21,4±7,89*

\* - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (p<0.05)



**Рис. 1.** Динамика среднесуточного ДАД и показателей "нагрузки давлением" на фоне лечения АПРОВЕЛЕМ

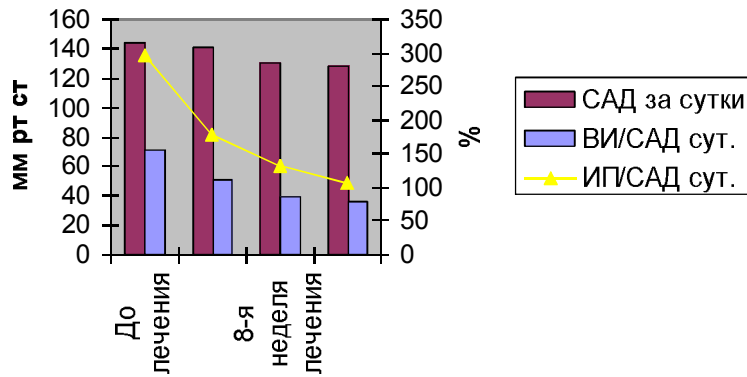


Рис. 2. Динамики среднесуточного САД и показателей "нагрузки давлением" на фоне лечения АПРОВЕЛЕМ

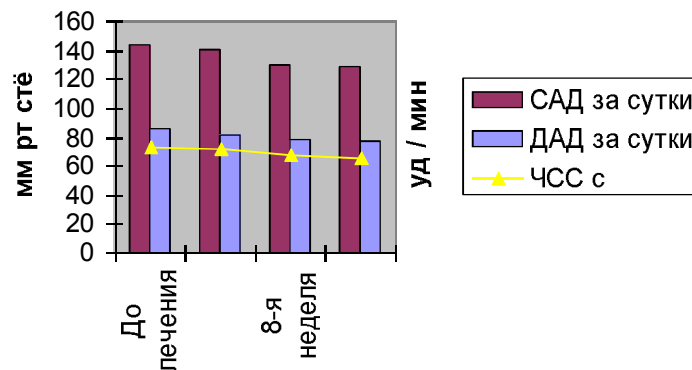


Рис. 3. Динамика среднесуточных САД, ДАД и ЧСС на фоне лечения АПРОВЕЛЕМ

Важным свойством препарата является то, что апровель не оказывал негативного влияния на физиологический 2-х фазный циркадный ритм АД, который оценивался по суточному индексу (СИ) и корректировал патологические варианты нарушения циркадного ритма АД (табл. 1).

По рекомендациям Комиссии по контролю качества лекарственных средств и пищевых продуктов США (FDA) 1988 г., антигипертензивный препарат, назначаемый однократно в сутки, должен сохранять не менее половины своего максимального гипотензивного эффекта. Для того, чтобы оценить соответствие препарата этому требованию, рассчитывается коэффициент соотношения остаточного и максимального гипотензивного эффекта. Снижение этого показателя ниже 50% свидетельствует либо о недостаточном гипотензивном эффекте препарата в конце «междозового» интервала, либо о чрезмерной гипотонии на пике действия, что также нежелательно из-за потенциальной опасности развития гипопер-

фузионных осложнений [2]. В нашем исследовании при назначении 150 мг апровеля однократно в сутки величина этого показателя по группе составила 51,2%, при дозе 300 мг – 56,8%.

В течение всего периода наблюдения отмечена хорошая переносимость препарата, побочных реакций ни у одного больного не было. Прекращение приема апровеля не сопровождалось резким повышением АД.

#### ВЫВОДЫ:

1. Проведенное клиническое исследование показало эффективность монотерапии апровелем в дозе 150-300 мг в сутки у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией: препарат вызывает стойкий гипотензивный эффект, достоверно снижая систолическое и диастолическое АД на 6-8 неделе лечения.
2. Апровель обладает выраженным дозозависимым эффектом. Оптимальная доза препарата, обеспечивающая адекватный

- контроль АД в течение 24 ч -300 мг в сутки.
3. Апровель позитивно впливає на показателі «нагрузки давлением».
  4. Апровель удосконалює показателі суточного моніторингування АД; не оказує впливу на нормальний і коррегуює патологічно змінений суточний ритм АД.
  5. Апровель добре переноситься більшими і не оказує побічних ефектів.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Alderman M.N., Ooi W.L., Madhavan S., et al. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. // Amer J Hypertens. 1997. V. 10. P. 1-8.
2. Meredith P. Organ protection and optimal blood pressure control. // Amer J Hypertens. 1995. V.8:2. P.59-62.
3. Griendling K.K., Murphy T.O., Alexander R.W. Molecular biology of renin-angiotensin system. // Circulation 1993. V. 8. P. 1816-1826.
4. Urata H., Boehm K.D., Philip A. et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chimase in the heart. // J Clin Invest. 1993. V. 91. P. 11269-1281.

## **ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ БЛОКАТОРА AT<sub>1</sub>-АНГІОТЕНЗИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ – АПРОВЕЛЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

*Г.В. Дзяк, Т.В. Колісник*

Дніпропетровська державна медична академія

---

#### **РЕЗЮМЕ**

Метою дослідження було вивчення клінічної ефективності та здатності до перенесення нового представника блокаторів AT<sub>1</sub> – рецепторів – ірбесартану (апровель, Sanofi/BMS). Обстежено 30 хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію, середній вік хворих - 52,6±6,1 роки, тривалість захворювання – 9,7 років. Апровель назначали у дозі 150 мг на добу, з подальшою корекцією дози через 4 тижні. Курс лікування продовжувався 12 тижнів. Усім хворим до початку терапії та через 4, 8, 12 тижнів проводилося добове моніторування АД (апарат MEDITEX, АВРМ, Венгрія), аналізували такі показники: середній систолічний та діастолічний АД за добу, за день, за ніч, варіабельності АД, індекс часу гіпертензії та індекс площі.

Проведене клінічне дослідження показало ефективність монотерапії апровелем у дозі 150 – 300 мг на добу. Препарат викликає стійкий гіпотензивний ефект, достовірно знижує систолічний і діастолічний АД на 6 – 8 тижні терапії, має дозозалежний ефект, покращує показники добового моніторування АД, не впливає на нормальний та корегує патологічний добовий ритм АД.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, блокатори AT<sub>1</sub> – рецепторів, апровель, моніторування артеріального тиску

## **THE EXPERIENCE OF THE USAGE OF BLOCKER OF AT<sub>1</sub>-ANGIOTENZINE RECEPTOR APROVEL ON HYPERTENSIVE PATIENTS**

*G.V. Dzyak, T.V. Kolesnik*

The State Medical Academy of Dniepropetrovsk

---

#### **SUMMARY**

The aim of the research was to study clinical effects and acceptability of a new AT<sub>1</sub>-receptor blocker – irbesartan (aprovel, Sanofi/BMS). 30 patients with soft and moderate arterial hypertension were examined, the average age of the examined persons is 52,6±6,1 years old, duration of disease - 9,7 years. The prescribed dose of aprovel was 150 mg per day for 12 weeks, the dose was corrected after 4 weeks of therapy. All the patients passed 24 hours' blood pressure monitoring (device of MEDITEX, ABPM, Hungary) before the start of treatment and on 4, 8, 12 after it. The following indices were analyzed: middle systolic and diastolic blood pressure (24-hours, day, night), variability of blood pressure, hypertension time and square indices.

This study showed the efficacy of aprovel monotherapy (the dose made up 150 – 300 mg per day). The preparation causes a stable hypotensive effect, decreasing systolic and diastolic blood pressure after 6 – 8 week of treatment. The hypotensive effect of aprovel depends on the dose of the preparation. Aprovel does not influence normal circadian low daily blood pressure rhythm and corrects pathologicone.

**KEY WORDS:** hypertension, AT<sub>1</sub>-angiotensin receptor blocker, aprovel, blood pressure monitoring