

Антигипертензивная терапия эпросартана мезилатом при хронических формах цереброваскулярной патологии

З.А.Суслина, А.В.Фонякин, Л.А.Гераскина

НИИ неврологии РАМН, Научный центр по изучению инсульта МЗ и СР РФ, Москва

Артериальная гипертония (АГ) относится к самым распространенным неинфекционным заболеваниям в мире, достигая в большинстве экономически развитых стран 20–30% среди взрослого населения. Во всем мире этой болезнью страдают около 1 млрд человек. По данным Фрамингемского исследования, у лиц 55 лет с нормальным артериальным давлением (АД) риск заболеть АГ в течение жизни составляет 90% [1]. Основная опасность, связанная с АГ, заключается в поражении главных органов жизнедеятельности человека: головного мозга, сердца и почек. Риск сердечно-сосудистых осложнений в значительной степени определяется уровнем АД и не зависит от других факторов риска. Чем выше АД, тем больше риск инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта, заболеваний почек. У лиц 40–70 лет при повышении АД на каждые 20/10 мм рт.ст. в диапазоне от 115/75 до 185/115 мм рт.ст. риск сердечно-сосудистых осложнений удваивается [2].

К наиболее частым осложнениям АГ можно отнести различные острые и хронические формы цереброваскулярной патологии: геморрагический и ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, дисциркуляторную энцефалопатию и сосудистую деменцию. В целом установлено, что те или иные церебральные нарушения выявляются почти у половины лиц, страдающих АГ [3]. По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН, АГ диагностируется у 78,2% от всех больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения. Риск повторного инсульта увеличивается на 40% при наличии АГ [4].

Очевидно, что своевременная и адекватная антигипертензивная терапия способна предотвратить развитие тяжелых сосудистых осложнений. Проведение лечения позволяет снизить частоту инсультов в среднем на 35–40%, инфаркта миокарда на 20–25%, сердечной недостаточности более чем на 50% [5]. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний или поражении органов-мишеней стойкое снижение систолического АД (САД) на 12 мм рт.ст. на протяжении 10 лет позволяет предупредить одну смерть на каждые 9 леченых больных [6].

Большинство исследований, продемонстрировавших снижение риска инсульта при проведении антигипертензивной терапии, посвящено первичной профилактике мозговых событий. Только лишь в начале XXI века были получены результаты завершившихся клинических испытаний по вторичной профилактике инсульта при АГ. В исследовании PROGRESS (2001 г.) лечение периндоприлом в сочетании с индапамидом и в исследовании MOSES (2004 г.) лечение эпросартана мезилатом статистически значимо снижали риск повторных мозговых событий, кровоизлияний и инфарктов мозга. Более того, антигипертензивная терапия эпросартана мезилатом показала свое преимущество по сравнению не с плацебо, а с нитрендипином – представителем класса блокаторов кальциевых каналов, одного из самых эффективных в отношении первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний при АГ.

Среди антигипертензивных препаратов класс блокаторов рецепторов ангиотензина II (АТ II) является относительно новым, но тем не менее рекомендованным специалистами ВОЗ и МОАГ наравне с другими средствами первого выбора для лечения АГ. К препаратам этой

группы относится эпросартан мезилат (теветен, фирма "Солвей Фарма") в отличие от других блокаторов рецепторов АТ II оказывающий дополнительное симпатолитическое влияние, взаимодействуя с пресинаптическими АТ-рецепторами. Кроме того, эпросартан обратимо связывается с рецепторами АТ II, что допускает самостоятельное восстановление уровня АД в случаях его избыточного снижения, а также практически не влияет на активность цитохрома Р-450 и потому минимально взаимодействует с другими одновременно назначаемыми препаратами.

В серии экспериментальных и клинических работ показано, что эпросартан эффективно снижает АД, в том числе у больных, перенесших инсульт [7]. При этом в ряде исследований препарат назначали с первых дней ишемического инсульта, обеспечивая стабильный гипотензивный эффект, объясняемый не только системной блокадой рецепторов АТ II, но и ослаблением влияния симпатической нервной системы на периферическое сосудистое русло [8]. В целом отмечено, что гипотензивное действие препарата в дозе 600 мг, назначаемого однократно утром, начинало проявляться к 5–7-му дню, достигая максимума к концу 4-й недели. При его назначении практически отсутствовали пиковые колебания АД и отмечалось равномерное снижение как дневного, так и ночного АД. При этом не возникало нарушений суточного индекса и не происходило избыточного снижения АД в ночное время. Важной стороной действия эпросартана было уменьшение повышенной вариабельности АД, в первую очередь САД [9]. Как известно, повышенная вариабельность АД является самостоятельным фактором риска развития осложнений со стороны органов-мишеней, включая головной мозг [10]. Вариабельность АД зависит от функционального тонуса центральной и периферической симпатической нервной системы, а также влияния гуморальных факторов ренин-ангиотензиновой системы, альдостерона и кортизола. На эти основные звенья патогенеза АГ активно действует эпросартан, снижая риск органических поражений. Благодаря лечению эпросартаном также уменьшается скорость утреннего подъема АД, параметра, сопряженного с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. Скорость утреннего подъема АД рассматривается как важнейший фактор прогноза мозговых катастроф, так как максимальный пик частоты инсультов приходится на утро в интервале от 8 до 12 ч. Именно в этот период наблюдается резкий подъем АД, повышение сосудистого тонуса, повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности плазмы.

На сегодняшний день одной из важнейших характеристик центральной гемодинамики, определяющих риск поражения органов-мишеней, включая и мозговые катастрофы, считается повышенное САД, нормализация которого у больных с АГ является первоочередной задачей антигипертензивной терапии [11]. Эффективность теветена как препарата, снижающего САД, показана в различных наблюдениях. В частности, в исследовании MOSES отмечено длительное и стойкое уменьшение уровня САД на 12–13% от исходного уровня на протяжении всего срока наблюдения (около 4 лет). В ранее выполненных работах максимальный уровень снижения этого параметра АД на фоне лечения теветеном состав-

лял 29 мм рт ст [12] Причем было показано, что антигипертензивный эффект эпросартана сопряжен со степенью исходного повышения АД чем выше его изначальный уровень, тем эффективнее препарат снижает АД Это обстоятельство имеет особую ценность, так как категория больных, перенесших церебральные сосудистые эпизоды и имеющих гипертоническую энцефалопатию, весьма неоднородна по степени АГ По данным НИИ неврологии РАМН, 28% больных ишемическим инсультом имеют АГ I степени, а 18% больных – нормальное или высокое нормальное АД [13] Тем не менее всем перечисленным группам больных требуется антигипертензивная терапия, так как подобные пациенты относятся к категории высокого и очень высокого дополнительного риска повторных сердечно-сосудистых событий Это означает, что у больных с нормальным и высоким нормальным АД при наличии сопутствующих заболеваний, в том числе перенесенного инсульта, и не получающих антигипертензивной терапии, риск последующих сердечно-сосудистых осложнений достигает 20–30% и выше каждые 10 лет [14]

Вместе с тем несомненной ожидаемой пользе антигипертензивной терапии у пациентов с цереброваскулярной патологией и высоким нормальным АД противостоит возможный риск ятрогенной артериальной гипотонии, что в условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока чревато дополнительными церебральными осложнениями, вплоть до развития повторного инсульта Кроме того, при ведении больных, перенесших цереброваскулярные события, необходимо учитывать состояние системы гемостаза, изменения которой играют важную роль в возникновении и прогрессировании сосудистой церебральной патологии [15] Поэтому выбор базового антигипертензивного препарата должен основываться не только на его гипотензивной эффективности, но и на минимизации риска осложнений и побочных явлений, связанных с лечением Учитывая вышеперечисленные преимущества теветена, мы предприняли собственное изучение его эффективности и безопасности в лечении больных с цереброваскулярной патологией и преимущественно "мягкой" АГ либо высоким нормальным АД

Материал и методы

В исследование включены 20 пациентов, из них 9 мужчин и 11 женщин Возраст больных варьировал от 42 до 66 лет, средний возраст составил $56,6 \pm 6,2$ года У 8 больных уровень АД соответствовал критериям высокого нормального, АГ I степени имели 9 больных, АГ II степени – 3 больных Длительность АГ составила $9,1 \pm 8,3$ года Кризовое течение отмечено у 6 больных АГ I степени При включении в исследование пациенты не получали базисной антигипертензивной терапии

По результатам изучения анамнеза, объективного осмотра пациентов дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I степени диагностирована у 10 больных, ДЭ II степени – у 4 больных Нарушения мозгового кровообращения (НМК) ранее перенесли 11 пациентов, из них 6 перенесли преходящее НМК, еще 5 пациентов – ишемический инсульт с остаточным неврологическим дефицитом, в том числе 1 больной – в бассейне левой средней мозговой артерии, другие 4 пациента – в вертебрально-базилярной системе Пациентов включали в исследование не ранее 6 мес после развития острого НМК

При дуплексном сканировании ("Ultramark – 9HDI" ATL, США) у большинства больных выявлены деформации и гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения магистральных артерий головы

Компьютерную томографию (КТ) головы выполняли для верификации неврологического диагноза и исключения несосудистого характера поражения мозга Очаговые изменения в веществе мозга выявлены у 8 больных, расширение ликворных пространств – у 11, признаки лейкоараоза – у 1 пациента

Таблица 1. Динамика параметров СМАД на фоне лечения теветеном

Параметры АД	Показатели СМАД (mean±SD)	
	исходно	на фоне лечения
САД, мм рт ст	126,4±10,3	121,9±9,9
ДАД, мм рт ст	78,3±6,8	76,3±6,8
АДср, мм рт ст	91,1±14,6	90,8±5,8
САДд, мм рт ст	130,3±11,0	126,1±11,4
ДАДд, мм рт ст	81,7±6,8	79,9±6,9
АДср д, мм рт ст	96,9±6,9	94,5±6,8
САДн, мм рт ст	117,6±11,9	111,2±10,2*
ДАДн, мм рт ст	70,9±7,5	67,5±7,4
АДср н, мм рт ст	86,0±7,6	81,4±6,3*
СИ САД, %	9,7±7,6	10,8±7,7
СИ ДАД, %	13,1±7,9	14,8±7,5
ГиперСАД, %	31,4±23,2	20,1±19,6*
ГиперДАД, %	23,2±17,0	15,4±16,3
ГиперСАДд, %	24,7±22,9	20,1±23,9
ГиперДАДд, %	21,9±18,9	16,3±17,6
ГиперСАДн, %	45,5±34,1	22,2±22,1*
ГиперДАДн, %	21,9±21,5	14,6±23,3
ГипоСАД, %	1,1±1,5	0,8±1,4
ГипоДАД, %	10,4±15,17	13,4±19,5
ГипоСАДд, %	1,2±1,7	1,0±1,7
ГипоДАДд, %	9,8±14,4	12,5±20,9
ГипоАД ср д, %	2,3±3,9	4,5±5,3
ГипоСАДн, %	0,8±2,3	0
ГипоДАДн, %	12,3±22,8	14,5±20,2

Примечание * – статистически значимые различия между параметрами до и на фоне лечения ($p < 0,05$)

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с помощью носимого монитора ABPM Meditech-02/0 (Венгрия) непрерывно в течение 25–26 ч с автоматическим измерением АД каждые 30 мин в дневные часы и каждые 60 мин в ночное время Исследование выполняли дважды при включении в исследование и через 3 мес на фоне терапии теветеном

Помимо регистрации САД, диастолического (ДАД) и среднего АД (АДср) – за сутки, день (АДд) и ночь (АДн) – дополнительно изучали следующие параметры

- суточный индекс (СИ) – степень снижения АД в ночные часы по сравнению с дневными (в процентах),
- гипертоническая нагрузка (гиперАД) – количество измерений АД в процентах, значения которых превышают нормальные показатели АД (140/90 мм рт ст в дневные часы и 120/80 мм рт ст в ночные часы) Индекс времени гипертонии у здоровых лиц не превышает 10–25% Гипертоническую нагрузку рассчитывали отдельно для САД и ДАД как в дневные, так и ночные часы,
- гипотоническая нагрузка (гипоАД) – количество измерений АД в процентах, значения которых ниже допустимых показателей АД (90/50 мм рт ст в дневные часы и 80/40 мм рт ст в ночные часы) ГипоАД рассчитывалась аналогично гиперАД

Лечение теветеном проводили по схеме

1 Монотерапия теветеном в дозе 600 мг/сут в течение 4 нед

2 При недостаточной эффективности (через 4 нед) комбинация теветена 600 мг/сут с гипотиазидом 12,5 мг/сут в течение 8 нед

Монотерапию теветеном получали 12 больных, теветен в комбинации с диуретиком – 8 больных

Результаты и обсуждение

Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с хронической сосудистой патологией мозга на фоне АГ обусловлены наличием сдвига кривой ауторегуляции мозгового кровотока в сторону больших значений АД Структурную основу этого сдвига составляет сосудистое гипертоническое ремоделирование и развитие гипертонической ангиопатии интрацеребральных артериол [16] Следствием этих нарушений может быть церебральная гипоперфузия при неадекватном снижении АД [17] Поэтому при решении вопроса о проведении антигипертензивной терапии у больных с сосудистой мозго-

Таблица 2. Динамика параметров гемостаза на фоне лечения теветеном

Параметр	Исходно	На фоне лечения
Агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина, %	44,2±17,3	44,3±17,7
Агрегация тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата, %	44,3±17,2	47,0±12,2
Вязкость крови, 10 с ⁻¹ Спз	3,8±0,4	3,8±0,4
Вязкость крови, 210 с ⁻¹ Спз	6,3±1,2	6,6±1,2
Фибриноген, мг%	326,4±76,8	352,2±67,1
Фибринолитическая активность, %	17,1±7,9	17,9±7,0
Индекс фибринолиза	0,94±0,48	0,89±0,41
Международное нормализованное отношение	1,04±0,11	0,99±0,10

вой патологией необходимо тщательно изучить характеристики суточного профиля АД, особенно у пациентов с высоким нормальным АД и пограничной АГ

Основные исходные параметры СМАД, полученные до начала лечения, на первый взгляд, не могли служить обоснованием для назначения антигипертензивной терапии (табл. 1). Так, средние значения САД, ДАД и АД_{ср} за сутки не превышали нормальных величин, точнее – соответствовали высокому нормальному АД. Показатели СИ также не были изменены. Однако изучение других показателей свидетельствовало о противоположном показателях гиперАД, ДАД и, в большей степени, САД как в дневные, так и в ночные часы значимо превышали норму, что при наличии ассоциированных состояний уже требует медикаментозной терапии. В то же время при СМАД были зарегистрированы эпизоды артериальной гипотонии, преимущественно за счет снижения ДАД. В подобной ситуации достижение ожидаемой пользы антигипертензивной терапии возможно единственным путем – плавным, весьма умеренным снижением САД и стабилизацией уровня ДАД. Не лишним будет напомнить, что гипотензивное лечение у данной категории больных проводится в условиях неустойчивого гемодинамического равновесия и повышенного риска ятрогенных влияний. Учитывая имеющиеся ограничивающие обстоятельства, в качестве базового антигипертензивного препарата был выбран теветен.

В процессе лечения больными осуществлялся самостоятельный ежедневный 2–3-кратный контроль казуальных значений АД, что позволяло объективно оценивать лечение в течение всего периода наблюдения. Результаты повторного СМАД подтвердили правильность выбора тактики антигипертензивной терапии. Так, отмечено желаемое снижение ряда параметров САД и в первую очередь статистически значимую редукцию САД_{дн}, АД_{ср} и, гипертонической нагрузки САД, САД_{дн}. Наряду с этим обнаружена тенденция также и к снижению гиперАД, ДАД в дневные и ночные часы, хотя средние значения ДАД существенно не менялись. При этом сохранялся характерный двухфазный суточный ритм АД и стабильные значения СИ. Примечательно, что показатели гипоАД (особое внимание обращалось на ДАД) оставались неизменными. Это особенно важно, так как избыточное снижение АД в ночное время ведет к гипоперфузии головного мозга и усугублению ишемических церебральных расстройств.

Исследование параметров гемостаза (табл. 2) в динамике – до и на фоне лечения – не выявило отрицатель-

ных изменений агрегации тромбоцитов, вязкости крови и основных показателей коагулограммы.

За весь период наблюдения у больных не зафиксировано каких-либо побочных явлений либо непереносимости препарата. Клинически отмечено улучшение общего самочувствия, уменьшение головной боли, головокружения, повышение работоспособности.

Таким образом, у больных с цереброваскулярной патологией теветен оказывает умеренное модулирующее антигипертензивное действие с отчетливым уменьшением нагрузки избыточным давлением без увеличения частоты гипотонических эпизодов. Это позволяет рекомендовать его применение не только при выраженном повышении АД, но и у лиц с пограничной АГ и высокими нормальными значениями АД. Отсутствие негативного влияния на гемореологические и гемостазиологические параметры также является благоприятной предпосылкой применения теветена у больных с сосудистой патологией мозга.

Литература

- 1 Vasan RS, Beiser A, Seshdri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. *The Framingham Heart Study*. JAMA 2002, 287: 1003–10.
- 2 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002, 360: 1903–13.
- 3 Парфенов ВА, Горбачева ФЕ, Герасимова ОН. Цереброваскулярные аспекты антигипертензивной терапии. *Рос мед журн* 1992, 5–12: 38–40.
- 4 Артериальная гипертония и профилактика инсульта. Пособие для врачей. Под ред. Г.А.Арабидзе, Н.В.Вережцагина, З.А. Суслиной М., 1999.
- 5 Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs. Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration*. *Lancet* 2000, 356: 1955–64.
- 6 Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000, 35: 539–43.
- 7 Ruff D, Gazdick L, Berman R et al. Comparative effects of combination drug therapy regimens commencing with either losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, or enalapril maleate for the treatment of severe hypertension. *J Hypertens* 1996, 14: 263–70.
- 8 Мартынов МЮ, Бойко АН, Петухов ЕБ и др. Применение эпросартана мезилата для контроля уровня артериального давления у больных с ишемическим инсультом. *Журн неврол и психиатр* 2002, 4: 26–30.
- 9 Карташова НВ, Федин АИ. Теветен в профилактике повторного инсульта. *Атмосфера Неврн бол* 2003, 3: 19–23.
- 10 Ощепкова ЕВ, Рогоза АН, Варакин ЮЯ и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24 часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертонии. *Тер арх* 1994, 8: 70–3.
- 11 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC 7 Report*. JAMA 2003, 289 (19): 2560–71.
- 12 Segal R. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. *Blood pressure* 1999, 8: 114–21.
- 13 Суслина ЗА, Гераскина ЛА, Фонакин АВ. Артериальная гипертония и инсульт. Российский национальный конгресс кардиологов СПб, 2002. Тезисы конгресса. С 399–400.
- 14 Преображенский ДВ, Сидоренко БА, Маренич АВ и др. Современная терапия артериальной гипертонии (Рекомендации Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов, 2003 г.). *Кардиология* 2003, 12: 91–103.
- 15 Суслина ЗА, Ионова ВГ, Танащян ММ и др. Дисрегуляция гемореологии и гемостаза при артериальной гипертонии. *Журн кардиоваскул тер и профилактик* 2003, 4: 54–7.
- 16 Вережцагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М. Медицина, 1997.
- 17 Гераскина ЛА, Суслина ЗА, Фонакин АВ, Шарыпова ТН. Церебральная перфузия у больных с артериальной гипертонией и хроническими формами сосудистой патологии головного мозга. *Тер арх* 2003, 12: 32–6.