

Теветен в профилактике повторного инсульта

Н.В. Карташова, А.И. Федин

Артериальная гипертензия (АГ), как известно, является ведущим фактором развития инсульта. Согласно рекомендациям ВОЗ и МОАГ (Международного общества по артериальной гипертензии), основной целью лечения больного с АГ является достижение максимального снижения степени риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 4]. В первую очередь, это касается профилактики повторного инсульта, поскольку именно он по многочисленным международным данным дает около 60% смертности от инсульта [2, 3, 5].

Причиной нарушения мозгового кровообращения у больных, страдающих АГ, является нарушение процессов ауторегуляции мозгового кровотока, поддерживающих постоянство артериального давления. Диапазон ауторегуляции мозгового кровотока по уровню среднего систолического артериального давления составляет 60–200 мм рт. ст. При отклонении от данного диапазона мозговой кровоток линейно следует за АД, при этом он снижается при АД ниже 60 мм рт. ст. и повышается при АД выше 200 мм рт. ст. [6]. На фоне АГ за счет длительной рефлекторной вазоконстрикции происходит ремоделирование мозговых артерий, что существенно сужает диапазон ауторегуляции мозгового кровотока, являясь одним из факторов развития инсультов. Однако при адекватном длительном лечении возможна реадaptация мозгового кровотока [7].

Подобные тенденции отмечаются на фоне коррекции АГ при проведе-

нии вторичной профилактики инсульта. Эффективная антигипертензивная терапия ассоциируется со снижением риска развития повторного инсульта на 34% и числом случаев инсульта с летальным исходом на 36% [5]. Таким образом, исследования показывают тесную связь АГ с повторными инсультами.

Среди антигипертензивных препаратов последнее время внимание исследователей привлекают блокаторы рецепторов ангиотензина II. Специалистами ВОЗ и МОАГ в 1999 г. в качестве препаратов первого выбора в лечении АГ рекомендована также эта новая группа препаратов [8]. В настоящее время проводится исследование препарата этой группы Теветена (эпросартана мезилат) компании “Солвей Фарма”, селективного ингибитора рецепторов ангиотензина II. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что эпросартана мезилат снижает АД и риск развития инсультов [9, 10]. В экспериментальных исследованиях Теветен продемонстрировал защитное действие на организм у спонтанно гипертензивных крыс, предрасположенных к инсульту, с отсутствием развития инсульта, что указывает на церебропротективный эффект препарата [10].

Теветен обладает двойным действием, направленным на ренин-ангиотензиновую систему и на симпатическую нервную систему [14]. Во-первых, Теветен действует на ренин-ангиотензиновую систему, ингибируя такие физиологические эффекты ангиотензина II, как вазоконстрикция артериол и опосредуемая альдостероном задержка натрия и воды, приводящая к повышению артериального давления у больных, страдающих артериальной гипертензией. Во-вторых, Теветен вли-

яет на периферическое сопротивление сосудов, снижая активность симпатoadреналового влияния [8, 14]. Связывание с рецепторами ангиотензина II обратимо и допускает ауторегуляцию артериального давления в случаях его неожиданного падения [15]. Кроме того, Теветен эффективен у различных групп больных, включая больных пожилого возраста, а также обеспечивает эффективное лечение систолической гипертензии и тяжелой артериальной гипертензии.

Теветен обладает целым рядом преимуществ, которые могут быть важными в лечении данной категории пациентов: Теветен, назначаемый в дозе 600 мг однократно утром, снижает АД в течение по крайней мере 24 ч [11]. При его назначении практически отсутствуют пиковые колебания артериального давления и не отмечается его резкого повышения в утренние часы, что наиболее опасно в плане развития сердечно-сосудистых осложнений и в первую очередь мозгового инсульта. При назначении Теветена риск развития артериальной гипотензии после приема первой дозы минимален, что выгодно отличает его от эналаприла [8, 12, 13].

В настоящем исследовании изучалась эффективность Теветена на коррекцию АГ и вторичную профилактику инсульта. В качестве препарата во вторичной профилактике инсульта при длительном лечении (18–24 мес) Теветен исследовался впервые. Одной из задач работы была оценка и сравнение параметров суточного мониторирования АД (СМАД) и некоторых биохимических показателей у больных АГ в трех группах, перенесших ишемический инсульт. По своей структуре исследование было открытое сравнительное простое рандомизированное. Иссле-

Наталья Викторовна Карташова – аспирант.

Анатолий Иванович Федин – профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФУВ РГМУ.

Распределение больных по полу, возрасту и антропометрическим показателям

Характеристика	Теветен (эпросартана мезилат 600 мг) "Т"	Теветен 600 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг "Т + Г"	Контрольная группа "ДГТ"
Количество пациентов	32	33	25
Из них мужчин/женщин	22/10	13/20	11/14
Средний возраст, лет	60 ± 11	62 ± 12	61 ± 12
Вес, кг	75 ± 12	74 ± 12	69 ± 9,9
Рост, см	168 ± 9,4	166 ± 6,5	168 ± 7,9
Индекс массы тела	27,6	26	27,4

дование проводилось на кафедре неврологии и нейрохирургии ФУВ РГМУ на базе городского неврологического центра ЦКБ Московского Патриархата.

При исследовании Теветена критериями включения пациентов были: первичная АГ (гипертоническая болезнь), перенесенный полушарный инфаркт головного мозга в течение последних 12 мес (подтвержденные МРТ или КТ), возраст от 45 до 70 лет и информированное согласие. Критериями исключения были: клинически значимые заболевания внутренних органов (умеренная и тяжелая формы недостаточности кровообращения, почечной и печеночной недостаточности), психические заболевания, эпилепсия, инфаркт миокарда в анамнезе, онкологические заболевания.

Из 300 пациентов, подходящих по критериям включения, случайным образом (методом генерации случайных чисел) были отобраны две группы: 1-я – 65 больных для изучения влияния приема Теветена (эпросартана мезилат); 2-я – 25 больных, получающих другую гипотензивную терапию, не меняющих схему и режим приема ранее применявшейся антигипертензивной терапии (группа с другой антигипертензивной терапией – "ДГТ"). Для адекватной коррекции АД первые 65 больных по исходным показателям суточного мониторирования АД (СМАД) были разделены на две подгруппы: 1-я – 32 больных с мягкой АГ, получавших монотерапию Теветеном 600 мг однократно утром (группа "Т"); 2-я – 33 больных с умеренной и тяжелой АГ, получавших утром Теветен 600 мг и Гипотиазид (гидрохлортиазид) 12,5–25 мг (группа "Т + Г").

В таблице показано распределение больных по полу, возрасту и антропометрическим показателям.

Для оценки эффективности коррекции АГ у больных выполнялись следующие исследования: амбулаторное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД), ЭКГ, биохимических показателей крови (мочевина, креатинин, липидный профиль, печеночные ферменты). СМАД производилось двумя неинвазивными отечественными аппаратами серии "BPLab" в течение 24 ± 3 ч. Данные обрабатывались на персональном компьютере с помощью прилагаемого пакета программ. В статистическом анализе использовался компьютерный пакет программ Statistica (версия 5.0, 1995 г.) и не было дискретных параметров. За уровень статистически значимых различий приняли значения $p < 0,05$. Для оценки внутригрупповой динамики показателей применялся параметрический критерий Тьюки для повторных измерений и неодинаковых выборок. При изучении межгрупповых различий – непараметрический критерий Колмогорова–Смирнова и параметрический критерий Тьюки для неодинаковых выборок. В статистический анализ включались только непрерывные показатели.

Датой включения в исследование считалось измерение исходных показателей (период 2 мес для всех групп). Во время включения больных в группу "Т" и "Т + Г" полностью отменялась предыдущая гипотензивная терапия. Учитывая длительность исследования (2 года), можно пренебречь данными о предшествующей антигипертензивной терапии, в которой основными применяемыми препаратами были

знап, капотен, каптозид, гидрохлортиазид, арифон, атенолол, коринфар.

Повторные измерения указанных выше показателей производились через 2–2,5, 8–10 и 18–20 мес от начала исследования. Учитывая незавершенность процесса последнего измерения (18–20 мес), эти данные не были включены в статью.

Кроме того, анализировались показатели печеночного и почечного метаболизма по биохимическим показателям, перекисного окисления липидов и антиоксидантных свойств крови. Оценка неврологического статуса проводилась по адаптированной количественной неврологической шкале А.И. Федина, а также по международной комбинации неврологических шкал. Дополнительно оценивались качество жизни и частота повторных инсультов на фоне лечения Теветеном в моно- и комплексной терапии.

Согласно международным рекомендациям (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.) по ведению пациентов с АГ использовалось СМАД как наиболее достоверный метод клинической оценки эффективности антигипертензивной терапии [16].

Диагностической целью являлось: уточнение формы АГ: пограничная/мягкая/умеренная; выявление пациентов, резистентных к проводимой терапии; контроль суточных колебаний (дневной и ночной вариабельности); выявление транзиторных гипертензивных и гипотензивных эпизодов, ортостатических реакций.

Результатом анализа СМАД в исследуемых группах с Теветеном и контрольной группе является оценка параметров СМАД с возможными цереброваскулярными осложнениями. Разделение на группы производилось по значению максимального суточного АД, которое по группам составило "Т" ($175 \pm 18,9$ мм рт. ст.) "Т + Г" ($186 \pm 22,9$ мм рт. ст.) "ДГТ" ($177 \pm 21,7$ мм рт. ст.). Достоверных отличий по другим показателям не наблюдалось.

На фоне монотерапии Теветеном среднее САД днем: в 1-м измерении имело значения $155 \pm 17,8$ мм рт. ст., во 2-м – $140 \pm 17,9$ мм рт. ст., в 3-м –

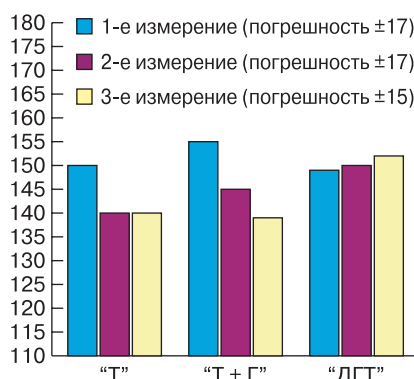


Рис. 1. Среднее дневное САД.

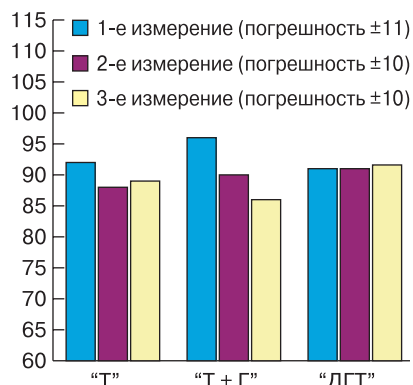


Рис. 2. Среднее дневное ДАД.

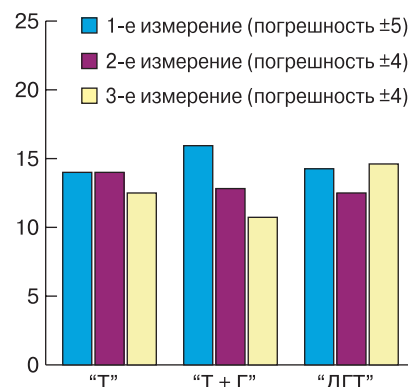


Рис. 3. Вариабельность САД.

140 ± 15,8 мм рт. ст. Имелось достоверное снижение показателей 2-го и 3-го измерений по сравнению с 1-м ($p < 0,01$), однако дальнейшего достоверного снижения показателей между 2-м и 3-м измерениями не наблюдалось. В группе комплексной терапии "Т + Г" отмечалось достоверное снижение параметров всех трех измерений ($p < 0,05$). В 1-м показатели составляли 160 ± 17,9 мм рт. ст., во 2-м – 145 ± 15,8 мм рт. ст., в 3-м – 139 ± 12,8 мм рт. ст. В группе "ДГТ" отмечалась слабая тенденция к повышению среднего дневного САД со 149 ± 16 до 152 ± 16 мм рт. ст. на фоне лечения другими гипотензивными средствами.

Сравнение групп показало, что значимых различий среднего САД днем в 1-м и 2-м измерениях не наблюдалось, а в 3-м измерении имелась достоверная разница между "ДГТ" и "Т" ($p < 0,01$), "ДГТ" "Т + Г" ($p < 0,05$). Значимых различий между группой "Т" и "Т + Г" в 3-м измерении не выявлено (рис. 1). Таким образом, в группах "Т" и "Т + Г" отмечалось достоверное снижение среднего систолического АД днем (до пограничного АД 120–140 мм рт. ст.), а в группе "ДГТ" значимой динамики не наблюдалось, при этом показания АД соответствуют мягкой гипертензии (160–180 мм рт. ст.).

Среднее ночное САД достоверно снижалось в группе "Т + Г" во всех трех измерениях ($p < 0,019$) и составляло в 1-м измерении 136 ± 20 мм рт. ст., а в 3-м – 121 ± 13 мм рт. ст. Кроме того, прослеживалось достоверное меж-

групповое различие групп "ДГТ" и "Т + Г" ($p < 0,05$). Достоверных различий в группе Теветена, а также в сравнении "Т" и "ДГТ" не выявлено.

При анализе среднего дневного и ночного ДАД достоверных межгрупповых различий не выявлено. Наблюдалась достоверная внутригрупповая динамика снижения дневного и ночного ДАД в группе "Т + Г" при анализе данных 1–2-го и 2–3-го измерений ($p < 0,05$). Так, среднее дневное ДАД в начале исследования составляло 96 ± 10 мм рт. ст., а в последней точке измерения – 86 ± 9,7 мм рт. ст. (рис. 2). Ночное ДАД составляло 82 ± 13 мм рт. ст. со снижением до 73 ± 10 мм рт. ст. Следовательно, Теветен в монотерапии не влияет на ДАД, однако в комплексной терапии снижает ДАД на 5–10 мм рт. ст. по сравнению с контрольной группой.

Вариабельность или нестабильность отражает все колебания АД в течение определенных промежутков времени и может быть выявлена только при СМАД. Она представлена двухфазным суточным ритмом с характерным снижением в ночное время. На формирование вариабельности влияет центральная и периферическая симпатическая нервная система, а также гуморальные факторы ренин-ангиотензиновой системы, альдостерон, кортизол [17, 18]. На эти звенья патогенеза АГ активно действует Теветен, снижая риск церебральных осложнений. В норме вариабельность САД должна быть меньше 15,2 мм рт. ст., а ДАД меньше 12,3 мм рт. ст.

По результатам нашего исследования достоверное снижение вариабельности САД наблюдалось в двух основных группах. В группе "Т" показатели вариабельности САД снижались в 1-м измерении относительно 3-го с 14 ± 5,0 до 12,5 ± 4,3 мм рт. ст., а в группе "Т + Г" – с 15,9 ± 5 до 10,7 ± 4,5 мм рт. ст. при достоверности измерений ($p < 0,05$). В контрольной группе отмечались тенденции к повышению показателей (рис. 3). Межгрупповая динамика также достоверна между группами моно- и комплексной терапии Теветена в сравнении с "ДГТ" ($p < 0,01$).

Вариабельность ДАД имела достоверное снижение параметров только в группе "Т + Г" ($p < 0,01$). Внутригрупповая динамика отличалась снижением ДАД с 12 ± 4,5 до 8,5 ± 3,2 мм рт. ст. Определялась достоверная межгрупповая динамика "Т + Г" по сравнению с "ДГТ" (рис. 4).

Таким образом, при оценке межгрупповой и внутригрупповой динамики наиболее значительные результаты по снижению вариабельности как САД, так и ДАД получены в группе "Т + Г". В группе с монотерапией Теветена также имелась положительная внутригрупповая динамика, однако в случае больных, перенесших инсульт и имеющих III степень тяжести (согласно классификации ВОЗ), вероятно, монотерапия не всегда эффективна.

Показатель, отражающий максимальный подъем АД в течение суток, играет роль в оценке тяжести и кризо-

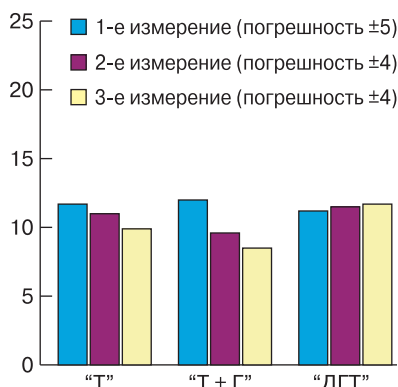


Рис. 4. Вариабельность ДАД.

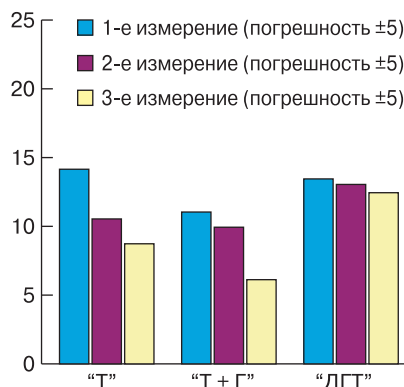


Рис. 5. Скорость утреннего подъема САД.

вого течения АГ. Этот показатель косвенно коррелирует с вариабельностью и отражает гипертензионную нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Максимальное САД достоверно ($p < 0,05$) снижалось в 1-й и 2-й исследуемых группах. По показателю максимального ДАД отмечалось падение ДАД также в группах "Т" и "Т + Г". Межгрупповая динамика была достоверна между группами "Т + Г" и "ДГТ" ($p < 0,05$). Можно констатировать, что на фоне лечения Теветеном пики колебания максимальных цифр САД и ДАД сглаживались и АГ принимала более мягкую форму течения. Наиболее выраженные результаты имела группа комплексной терапии по сравнению с группой "ДГТ".

Наиболее достоверными параметрами, характеризующими гипербарическую нагрузку на цереброваскулярные сосуды, являются показатели "нагрузки давлением", в том числе индекс времени (ИВ) в виде процента

измерений, при которых АД превышает нормальный уровень за определенный промежуток времени. По индексу времени САД можно прогнозировать динамику поражения органов-мишеней. В норме этот показатель не превышает 25% [3].

По показателю ИВ САД только в третьей точке наблюдения отмечалась достоверная разница между группами с комплексной терапией "Т + Г" по сравнению с "ДГТ" ($p < 0,05$). В этой же группе ("Т + Г") определялась достоверная положительная внутригрупповая динамика ($p < 0,002$). В группе с "Т" в этом показателе на протяжении лечения динамики не отмечалось. Достоверных межгрупповых различий по ИВ ДАД не выявлено. Положительная динамика снижения ИВ САД в группе с комплексной терапией "Т + Г" указывает на эффективность данной гипотензивной терапии при коррекции преимущественно систолической АГ у больных, перенесших инсульт.

Следующий показатель – степень ночного снижения (СНС) – оценивается по разнице средних значений АД, рассчитанных за периоды сна и бодрствования, выраженной в % (оптимальная СНС в норме – 10–22%). Согласно исследованиям Е. О'Браен, у больных с ночным снижением менее 10% (ночная гипертензия) частота инсультов была 24% по сравнению с 3% у пациентов с оптимальной СНС [19]. Таким образом, анализ СМАД помогает прогнозировать риск возможных цереброваскулярных осложнений и эффективность лечения.

В исследуемых группах не обнаруживались достоверные межгрупповые и внутригрупповые различия СНС САД. Это указывает на равномерное снижение как дневного, так и ночного САД в группах с моно- и комплексной терапией Теветеном. СНС САД в этих группах в третьей точке измерения сохранялась в диапазоне 10–20% измерений, что являлось положительным фактором в профилактике инсульта. Подобные тенденции были и при анализе СНС ДАД.

Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД является одним из

важных интегральных показателей, зависящих только от величины и времени роста АД. В норме СУП должен быть меньше 10 мм рт. ст. СУП можно использовать в прогнозе мозговых катастроф, так как пик инсультов приходится на утро в интервале от 8 до 12 ч [20]. В этот период наиболее часто наблюдается резкий подъем АД, повышение сосудистого тонуса, повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности плазмы [21].

По результатам СМАД в группе "Т" наблюдалась достоверная положительная динамика снижения СУП САД от $14,1 \pm 12,8$ до $8,7 \pm 10,6$ мм рт. ст. в последней точке измерения (рис. 5). В группе комплексной терапии "Т + Г" выявлено также достоверное снижение результатов от 11 ± 10 до 6 ± 5 мм рт. ст. В контрольной группе отмечена слабая тенденция снижения СУП САД. При межгрупповом анализе СУП САД достоверная динамика обнаруживалась только между группами "Т + Г" и "ДГТ" ($p < 0,05$). Достоверной межгрупповой и внутригрупповой динамики по СУП ДАД не определялось. Таким образом, снижение скорости утреннего подъема АД значимо только по систолическому АД. Наиболее существенные различия были в группе с комплексной терапией по сравнению с контрольной группой.

Динамика неврологического статуса. В группе монотерапии Теветеном (32 больных), страдающих мягкой АГ, в течение первых 4–6 нед у 2 больных (6,3%) наблюдались повторные мозговые инсульты (МИ) по типу "малых" инсультов и у 1 больного (3,2%) признаки нарастания неврологического дефицита в парализованных конечностях. В последующем в течение 1,5 лет в этой группе не наблюдалось повторных явлений МИ.

По анализу опроса пациентов в течение первых 4–6 нед у 30% отмечались признаки повышения АД с кризисным течением АГ и необходимостью приема дополнительных антигипертензивных средств других групп. В дальнейшем АГ носила более стабильный характер, и лишь 10% боль-

ных отмечали периодическое повышение САД выше 160–180 мм рт. ст. при домашнем мониторинге. Эти особенности, вероятно, связаны с отменой предшествующей гипотензивной терапии, нестабильностью АД в постинсультном периоде и с тем, что максимальный гипотензивный эффект монотерапии препаратом Теветен развивается на 4-й неделе его приема (кумуляция его антигипертензивного эффекта).

В группе “Т + Г” (33 больных) с умеренной и тяжелой АГ отмечалась стабильность неврологического статуса и отсутствие повторных МИ в течение 1,5-летнего периода наблюдения.

В группе с другой гипотензивной терапией “ДГТ” (25 больных) повторные МИ отмечались у 3 больных (12%). По анализу опроса пациентов в 40% случаев отмечали нестабильное течение АГ в течение 1,5 лет с необходимостью дополнительного к схеме приема гипотензивных препаратов или вызовом бригады “скорой помощи”. Летальных исходов в наблюдаемых трех группах не было.

При анализе побочных эффектов Теветена выявлена хорошая переносимость препарата. Наиболее частые побочные эффекты были в виде общей слабости (3,3%), головной боли (3,3%), кашля (1,5%), боли в животе (1,5%) (эти данные совпадают с результатами по плацебо-исследованиям побочного действия). Кроме того, не выявлено отрицательного влияния Теветена на биохимические показатели крови, отражающие липидный профиль, активность печеночного и почечного метаболизма.

На фоне длительного приема Теветена отмечалось улучшение качества жизни, чувства защищенности и

стабильности здоровья. 10 больных смогли самостоятельно приезжать на визит (ранее визиты совершались с сопровождением). 5 больных вернулись к вождению автомобиля. Отношение больных к будущему состоянию своего здоровья стало более оптимистичным.

Таким образом, проведенное исследование показало, что Теветен положительно влияет на динамику почти всех показателей суточного мониторинга АД: систолического АД, вариабельности АД, показателей “нагрузки давлением” (снижение максимального САД и ДАД за сутки, снижение скорости утреннего подъема систолического АД, снижение индекса времени). Вместе с тем, большинство показателей СМАД и результатов неврологической динамики лучше в группе с комплексной терапией Теветеном (добавлением гипотиазида). Согласно эпидемиологическому исследованию в Великобритании, артериальное давление плохо контролируется у больных в большинстве случаев. У 60% пациентов проводится монотерапия и только у 6% из них уровень АД был ниже 140/90 мм рт. ст. [26]. Результаты исследования НОТ подтверждают, что в случаях мягкой АГ большинство пациентов нуждается в комбинированной терапии [27]. В нашем исследовании была доказана более высокая эффективность применения комплексной терапии с воздействием на разные звенья патогенеза АГ, что позволяет сделать вывод, что комплексная терапия у больных, перенесших инсульт, более результативна. Для сравнения в группе с комплексной терапией повторных инсультов не наблюдалось, а в группе с другой гипотензивной терапией их было 12%.

Коварство мягкой АГ состоит в том, что большинство больных получает монотерапию [26]. Именно больные с мягкой АГ (при уровне АД 140/90–159/99 мм рт. ст.) имеют большее число мозговых инсультов, чем лица с умеренной и тяжелой формами болезни [3]. По данным НИИ неврологии, при развитии инсульта мягкая АГ регистрировалась у 56,6% больных [3]. Стоит отметить, что в исследовании Теветена все инсульты повторно произошли в первый месяц лечения, что, возможно, связано со сменой предыдущей терапии и медленным развитием фармакологического эффекта (до 4 нед). В последующем приеме препарата в течение 18–20 мес осложнений не наблюдалось. Это наблюдение требует более детального исследования влияния Теветена в первый месяц приема у больных с инсультами головного мозга и, возможно, приема в комбинации с гипотиазидом в начале лечения.

Важным положительным моментом лечения Теветеном является то, что по частоте побочных эффектов он сопоставим с плацебо и достоверно реже вызывает кашель. Возможен длительный прием более 2–3 лет без признаков привыкания и снижения эффективности. Отмечены стабилизация состояния и улучшение качества жизни, что является хорошей почвой для положительного отношения больных к лечению и снижения количества случаев отказа от лечения.

Полученные результаты длительного лечения Теветеном (18–20 мес) свидетельствуют о возможности эффективной профилактики повторного инсульта при его применении. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Книги издательства “АТМОСФЕРА”



Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 272 с.

В клиническом руководстве по диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых и атопического дерматита подробно освещены вопросы эпидемиологии, дифференциальной диагностики и лечения бронхиальной астмы и атопического дерматита, диагностики и лечения профессиональной и аспириновой астмы, астмы у беременных, а также проблемы ночной астмы, тяжелого обострения бронхиальной астмы, респираторной поддержки при астматическом статусе, влияния гастроэзофагеального рефлюкса и физической нагрузки на бронхоконстрикцию.

Для пульмонологов, аллергологов, терапевтов, врачей общей практики.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru