

Влияние длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние сердца и крупных сосудов и вегетативную регуляцию кровообращения у больных гипертонической болезнью

Рус.
Рез. англ.

БИОЛ
37

21-26

О.И.Яковлева, О.В.Мамонтов, А.Н.Яковлев, Н.В.Вахрамеева, А.О.Конради
СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Институт сердечно-сосудистых заболеваний, Санкт-Петербург

РЕФ

Резюме: С целью изучения влияния эпросартана на ремоделирование сердца и крупных сосудов, дисфункцию эндотелия и состояние вегетативной регуляции кровообращения у больных гипертонической болезнью в исследование были включены 13 пациентов. Эхокардиографическое исследование с доплерографией и оценкой диастолической функции левого желудочка проводили на аппарате Vingmed CFM-800, на этом же приборе, но с применением датчика 7,5 МГц, определяли толщину комплекса интима-медиа сонных артерий и диаметр плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Вегетативный баланс оценивали методом спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. Также тестировался кардиопульмональный компонент барорефлекса.

Через 24 нед терапии эпросартаном в дозе 600 мг в сутки нормализация артериального давления была достигнута у 3 пациентов. Исключены из исследования 2 больных в связи с отсутствием эффекта. У остальных больных антигипертензивный эффект был неполным. Масса миокарда левого желудочка снизилась на 10,8%, также отмечено увеличение степени расширения плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Параметры вариабельности сердечного ритма достоверно не изменялись, отмечена тенденция к ухудшению барорефлекса. Таким образом, длительная терапия эпросартаном приводит к улучшению структурно-функционального состояния сердца и сосудов и не оказывает влияния на вегетативную регуляцию кровообращения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование крупных сосудов, эндотелиальная функция, вегетативная регуляция сердца и сосудов, эпросартан.

Impact of long-term therapy with eprosartan on the structural and functional state of the heart and large vessels and on the autonomic regulation of circulation in patients with arterial hypertension

O.I. Yakovleva, O.V. Mamontov, A.N. Yakovlev, N.V. Vakhromeyeva, A.O. Konradi

Summary. To examine the effects of eprosartan on the remodelling of the heart and large vessels, on endothelial dysfunction and autonomic circulatory regulation in patients with hypertensive disease, thirteen patients were included into the study. Doppler echocardiographic study and evaluation of left ventricular diastolic function were performed on a Vingmed CFM800 apparatus: the thickness of the carotid intima-media complex and the diameter of the brachial artery were determined on the same apparatus using a 7.5-MHz transducer in the reactive hyperemia test. Automatic balance was evaluated by the spectral assay of cardiac rhythm variations. The cardiopulmonary component of baroreflex was also tested. Blood pressure normalized in 3 patients following 24 weeks of therapy with eprosartan in a daily dose of 600 mg. Two patients were excluded due to therapeutic inefficiency. In the remaining patients, the antihypertensive effect was incomplete. The mass of the left myocardial myocardium decreased by 10.8%, there was an increase in brachial arterial dilatation in the reactive hyperemia test. The variations of cardiac rhythm were not significantly changed, the baroreflex tended to be decreased. Thus, long-term eprosartan therapy improves the structural and functional state of the heart and vessels and fails to affect the autonomic regulation of circulation.

Key words: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, remodelling of large vessels, endothelial function, autonomic cardiovascular regulation, eprosartan.

Введение

В настоящее время ведущие позиции в лечении артериальной гипертензии (АГ) занимают препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Наряду с широко распространенными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) все большее значение приобретают антагонисты рецепторов I типа (AT₁-рецепторы) к ангиотензину II (АТII). Согласно результатам исследования LIFE антагонисты AT₁-рецепторов к АТII на сегодняшний день являются наиболее перспективным классом препаратов, применение которых способствует улучшению прогноза и выживаемости при гипертонической болезни (ГБ) [1].

Особенностью препаратов, подавляющих активность РАС, является перmissive антиадренергический эффект. На экспериментальных моделях с применением фиксированных доз различных антагонистов AT₁-рецепторов к АП показана различная степень их влияния на активность симпатической нервной системы. В наибольшей степени симпатолитический эффект выражен у эпросартана [2, 3], поэтому данный препарат можно рассматривать как перспективный для коррекции гиперактивации симпатической нервной системы при АГ. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют данные клинических исследований в этом направлении.

Частота возникновения осложнений и отдаленный прогноз у больных ГБ зависят не только от уровня артериального давления (АД), но и от вовлечения в патологический про-

цесс органов-мишеней [4, 5]. Особенности фармакологического действия препаратов группы антагонистов AT₁-рецепторов к АТII (антигипертензивный эффект, блокада AT₁-рецепторов, стимуляция рецепторов II типа – AT₂-рецепторов – и антиадренергическое действие) являются предпосылкой к эффективному предупреждению поражения органов-мишеней [6]. Положительное влияние антагонистов AT₁-рецепторов к АТII на "суррогатные" точки, в том числе на гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) и ремоделирование сосудистой стенки продемонстрировано в ряде крупных многоцентровых исследований [1, 7]. Для эпросартана эти эффекты изучены в меньшей степени.

В настоящее время важным звеном в прогрессировании АГ и развитии осложнений считается нарушение функция эндотелия [8, 9]. В последнее время накапливаются данные об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне антигипертензивной терапии, в частности показан положительный эффект блокаторов кальциевых каналов и ИАПФ [10, 11]. При этом практически отсутствуют сообщения о влиянии антагонистов AT₁-рецепторов к АТII на функционирование сосудистой стенки. Еще меньше данных о влиянии терапии эпросартаном на функцию эндотелия.

Целью настоящего исследования было изучение влияния длительной терапии эпросартаном на ремоделирование сердца и крупных сосудов у больных ГБ и анализ взаимосвязи динамики показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и состояния вегетативной регуляции кровообращения на фоне лечения.

Материал и методы

В исследование вошли 13 больных ГБ (6 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 40 до 69 лет ($58,5 \pm 7,8$ года). Критериями включения служили возраст старше 30 лет, уровень АД на момент включения от 140/90 мм рт. ст. до 180/110 мм рт. ст., отсутствие регулярной предшествующей терапии ИАПФ и антагонистами AT_1 -рецепторов к АПГ. Все женщины, включенные в исследование, находились в периоде постменопаузы. Критериями исключения были вторичные АГ, другие заболевания сердечно-сосудистой системы, оказывающие влияние на структурно-функциональное состояние миокарда, сахарный диабет, тяжелые сопутствующие заболевания, злоупотребление алкоголем, обструктивные заболевания желчевыводящих путей. Средняя длительность АГ в группе составила 9 ± 3 года, средний индекс массы тела — 28 ± 3 кг/м². Исходно у всех пациентов определена гипертензия левого желудочка по эхокардиографическим критериям.

Исследование выполнено в соответствии с критериями GCP. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Антигипертензивную терапию отменяли за 14 дней до включения в исследование. В открытом неконтролируемом исследовании больным назначали терапию эпросартаном ("Теветен", Solvey Pharma) в суточной дозе 600 мг. Дальнейшее титрование дозы и назначение сопутствующей терапии не предусматривали. Общая длительность терапии составила 24 нед. Визиты осуществлялись на 2, 4, 12, 24-й неделях лечения. На каждом визите проводили клинический осмотр и измерение АД.

Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на аппарате Vingmed CFM-800 (Норвегия), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, мм), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, мм) и толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) в диастоле. По формуле R.Devereux вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Индекс ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За нормальные значения ИММЛЖ принимали цифры менее 134 г/м² у мужчин и менее 110 г/м² у женщин. Оценку трансмитрального кровотока проводили в импульсном доплеровском режиме из верхушечной четырехкамерной позиции. Определяли следующие параметры диастолической функции ЛЖ: максимальную скорость потока в фазу раннего наполнения (Е), максимальную скорость потока в фазу позднего наполнения (А), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР). Признаками нарушения диастолической функции считали увеличение ВИВР более 100 мс и/или уменьшение соотношения Е/А менее 1,0. Все исследования выполнены одним и тем же специалистом.

Ультразвуковое исследование сонных артерий высокого разрешения

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводили в В-режиме. С обеих сторон определяли среднее значение максимальной толщины комплекса интима-медиа (КИМ) четырех дальних стенок в области бифуркации и общей сонной артерии. Нормой считали КИМ < 0,8 мм, утолщением КИМ $\geq 0,8$ –1,3 мм, критерием атеросклеротической бляшки КИМ $\geq 1,3$ мм.

Анализ эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (проба с реактивной гиперемией)

Эхолакацию высокого разрешения и доплерографию плечевой артерии проводили по методу D.Celermajer и соавт. (1992) [12] до и после временной окклюзии артерии манжеткой тонометра. Внутренний диаметр плечевой артерии оценивали в средней трети плеча. Запись эхограмм в В-режиме и спектра потоков крови с помощью импульсно-волновой доплерографии выполняли на аппарате Vingmed CFM-800 (Норвегия), датчик 7,5 МГц, в течение первых 15 с после декомпрессии манжеткой манометра — реактивная гиперемия (РГ). Все измерения проводили с 8 до 10 ч утра. Рассчитывали внутренний диаметр плечевой артерии в состоянии покоя и через 60 с после прекращения компрессии

манжеткой тонометра, а также относительное увеличение или уменьшение внутреннего диаметра плечевой артерии после временной компрессии (% гиперемии).

Оценка параметров периферической гемодинамики

Параметры периферической гемодинамики изучали методом окклюзионной плетизмографии по Dohn [13] в модификации Я.В.Скардса [14]. При этом оценивали объемную скорость кровотока (ОСК) в верхней трети предплечья. Кроме того, измеряли венозную емкость при создании окклюзии 40 и 60 мм рт. ст. (VE_{40-60}) с расчетом венозного тонуса (ВТ).

Тестирование кардиопульмонального барорефлекса

Для тестирования кардиопульмонального барорефлекса (КПБР) использовали стандартную методику, предложенную P.Stevens [15]. В ходе декомпрессии нижней половины тела в специальной камере создавали постоянное разрежение — 10 мм рт. ст. Эта проба приводит к деактивации КПБР вследствие снижения центрального венозного давления за счет уменьшения венозного возврата, связанного с перераспределением крови в пользу емкостных сосудов нижних конечностей (до 500–600 мл). Наиболее воспроизводимым ответом в ходе данного теста является констрикция кожно-мышечных сосудов, приводящая к снижению объемной скорости кожно-мышечного кровотока. Исходя из этого, вазомоторный компонент КПБР оценивали по относительной величине вазоконстрикторной реакции в предплечье. В ходе исследования контролировали уровень среднего АД, изменение которого не превышали 5 мм рт. ст., что сводило к минимуму влияние артериального барорефлекса на параметры гемодинамики.

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР)

Производили регистрацию 512 последовательных R-R-интервалов (с частотой дискретизации 750 Гц) в покое и во время пассивного ортостаза с последующим спектральным анализом сердечного ритма, по данным полученных ритмограмм. Для расчета спектральных параметров использовали методику быстрого преобразования Фурье. Каждый спектральный компонент рассчитывали в абсолютных и относительных единицах (при делении на общую мощность спектра). Рассчитывалась мощность низкочастотного (НЧ) (от 0,03 до 0,14 Гц) и высокочастотного (ВЧ) компонентов спектра (от 0,15 до 0,40 Гц), а также их соотношение — симпатовагальный индекс (СВИ) и общая мощность спектра.

В связи с отсутствием общепринятых норм для оценки показателей периферической гемодинамики, активности КПБР и ВСР была набрана контрольная группа лиц ($n=15$), сопоставимая по возрасту и полу ($56,8 \pm 8,4$ года, 9 мужчин, 6 женщин) с группой пациентов, получавших терапию эпросартаном.

Статистическая обработка

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica версии 6.0 для Windows. Данные приведены в виде средних $\pm$ σ . Оценку достоверности различий проводили при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Результаты

Окончательному анализу было подвергнуто 11 пациентов, которые закончили полный курс лечения в соответствии с протоколом. В дальнейшем все данные приведены для данной группы больных. Эпросартан хорошо переносился, побочных эффектов на фоне терапии зарегистрировано не было. Одна пациентка была исключена из исследования через 8 нед в связи с отсутствием эффекта и необходимостью сопутствующей терапии. Еще один пациент был исключен по той же причине на 16-й неделе. В целом по группе нормализация АД была достигнута у 3 (28%) больных. Остальные пациенты продолжали участие в исследовании, не достигнув целевого АД. Эффекты эпросартана, оказываемые на АД и структурно-функциональное состояние сердца, приведены в табл. 1. Антигипертензивный эффект препарата оценивали по "офисным" измерениям АД. На фоне терапии отме-

Таблица 1. Динамика параметров гемодинамики и данных ЭхоКГ на фоне 24 нед терапии эпросартаном

Показатель	Исходные значения	24 нед терапии	Динамика, %	p
АД, мм рт. ст.	168±16/102±13	154±20/92±12	-8/-10	0,03
КДРЛЖ, мм	52,0±4,6	50,9±6,1	-2,1	>0,05
ТЗСЛЖ, мм	11,4±1,5	11,0±0,7	-4,3	<0,05
ТМЖП, мм	11,8±1,1	11,0±1,1	-6,8	<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	148±23	132±22	-10,8	<0,01
ВИВР, мс	120±9	111±11	-7,5	>0,05
Е/А	0,90±0,26	0,93±0,31	+3,3	>0,05

Таблица 2. Динамика структурно-функциональных параметров сонных артерий и ЭЗВД плечевой артерии на фоне 24 нед терапии эпросартаном

Параметр	Исходные значения	24 нед терапии	Динамика, %	p
Диаметр ОСА, диастолический, мм	7,7±0,8	7,7±0,6	0	>0,05
Диаметр ОСА, систолический, мм	8,1±0,8	8,2±0,8	1,2	>0,05
Толщина КИМ, мм	0,8±0,1	0,8±0,1	0	>0,05
Доля больных с утолщением КИМ	0,7	0,7	0	>0,05
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	5,0±0,6	5,2±0,9	4,0	>0,05
Диаметр плечевой артерии через 60 с создания реактивной гиперемии, мм	5,0±0,8	5,7±0,8	14	0,07
% расширения плечевой артерии	0±10	10±10	-	0,04

Примечание. ОСА – общая сонная артерия.

чалось снижение как систолического, так и диастолического АД.

Как видно, при длительной терапии эпросартаном наблюдалось уменьшение ИММЛЖ. Данный эффект был отмечен за счет уменьшения толщины стенок ЛЖ при незначительной динамике конечно-диастолического размера ЛЖ.

Данные корреляционного анализа показали, что уменьшение ИММЛЖ было связано с исходными его значениями ($r=0,32$, $p<0,05$). Выявлена корреляционная зависимость абсолютной величины снижения ИММЛЖ с исходным уровнем систолического АД ($r=0,82$, $p=0,04$).

Абсолютная величина снижения ИММЛЖ прямо коррелировала с относительной мощностью НЧ-компонента спектра ВСР до лечения и обратно коррелировала с относительной мощностью ВЧ-компонента спектра ВСР ($r=0,82$, $p=0,023$). Также абсолютная величина снижения ИММЛЖ коррелировала со степенью увеличения ВЧ компонента спектра в ходе лечения ($r=0,82$, $p=0,023$).

На фоне терапии также уменьшилось ВИВР, степень изменения которого зависела от снижения ИММЛЖ ($r=0,42$, $p<0,01$). Скоростные показатели наполнения ЛЖ в раннюю и позднюю диастолу существенно не изменились.

Динамика параметров состояния сонных артерий и ЭЗВД плечевой артерии на фоне терапии эпросартаном представлена в табл. 2. В обследованной группе больных средняя толщина КИМ сонной артерии осталась практически без изменений. При анализе показателей ЭЗВД на фоне терапии эпросартаном отмечена тенденция к увеличению диаметра плечевой артерии при проведении пробы с РГ. Относительная величина дилатации плечевой артерии в ходе этого теста на фоне лечения достоверно увеличилась. Исходно в пробе с РГ у 6 больных наблюдали парадоксальную вазоконстрикторную реакцию, после 24 нед терапии эпросартаном у всех больных выявлена вазодилатация различной степени выраженности. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между изменениями ЭЗВД и динамикой состояния сердца.

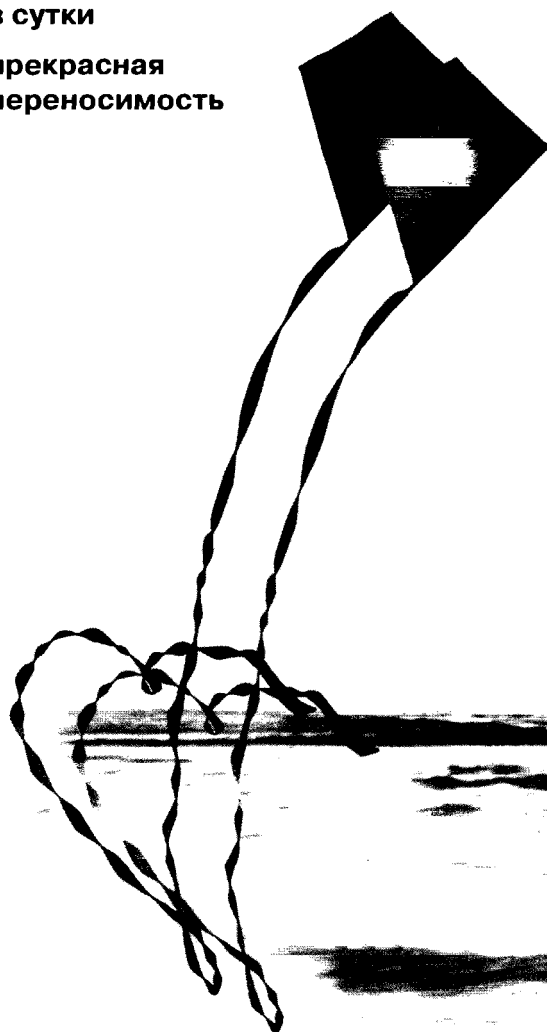
При анализе показателей веноокклюзионной плетизмографии при исходном обследовании было выявлено, что периферический кровоток у больных не отличался от группы контроля. Вместе с тем периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) в обследуемой группе было достоверно выше, чем у здоровых лиц. Наряду с этим выявлено, что у больных в сравнении с контрольной группой име-

Антагонист рецепторов ангиотензина II с двойным механизмом действия

ТЕВЕТЕН®
эпросартана мезилат



- блокада РААС и СНС
- эффективен при всех формах гипертонии
- простая дозировка
1 таблетка x 1 раз в сутки
- прекрасная переносимость



**SOLVAY
PHARMA**

121099, Москва, Новинский бульвар, 3 стр. 1

тел.: (095) 795-0956

факс: (095) 795-0959

<http://www.solvay-pharma.ru>

E-mail: info@solvay-pharma.ru

<http://www.teveten.ru>

Таблица 3. Периферическая гемодинамика и кардиопульмональный барорефлекс при ГБ по сравнению с группой контроля

Показатель	Группа больных	Контроль	p
ОСК, мл/100 см ³ · мин	7,00±3,54	5,93±1,8	>0,05
ПСС, мм рт. ст. · 100 см ³ · мин/мл	24,5±12,8	15,6±3,1	<0,05
ВТ, мм рт. ст. · 100 см ³ /мл	52,54±19,40	31,80±4,70	=0,055
d ОСК%, отн. ед.	0,21±0,12	0,34±0,08	<0,05

Примечание. ПСС – периферическое сосудистое сопротивление, d ОСК% – динамика объемной скорости кровотока (в процентах от исходной) при деактивации кардиопульмонального барорефлекса.

ется отчетливая тенденция к повышению венозного тонуса.

При тестировании вазомоторного компонента КПБР было выявлено его снижение в группе больных в сравнении со здоровыми. Данные представлены в табл. 3.

При анализе ВСР было выявлено, что исходные параметры в обследуемой группе практически не отличались от группы контроля, за исключением СВИ, который был больше у больных ГБ (табл. 4).

В ходе повторного анализа параметров периферической гемодинамики через 24 нед терапии эпросартаном (n=9) достоверных изменений выявлено не было. Вместе с тем отмечена тенденция к снижению вазомоторного компонента КПБР, не достигавшая статистически значимых различий: $0,21±0,12$ и $0,10±0,11$, $p=0,09$. При этом прирост вазомоторного компонента КПБР наблюдался у 2 пациентов, тогда как снижение – у 4. У остальных больных КПБР практически не изменялся (см. рисунок). Следует отметить, что динамика вазомоторного компонента КПБР напрямую зависела от его исходного состояния, $r=0,84$, $p<0,005$. Таким образом, у больных, имевших сохранный КПБР, вазоконстрикторная реакция снижалась, а у пациентов с выраженной барорефлекторной дисфункцией отмечено его частичное восстановление. У больных, имевших промежуточную сосудистую реакцию, вазомоторный компонент практически не изменялся.

Таблица 4. Вариабельность сердечного ритма у больных ГБ и в группе контроля

Показатель	Группа больных	Контроль	p
RR, с	0,96±0,05	0,90±0,05	>0,05
СКО, мс	3,77±0,27	3,03±0,62	>0,05
СВИ	2,287±0,30	1,41±0,89	<0,05
НЧ, мс ² · 10 ⁻⁴	0,031±0,058	0,030±0,015	>0,05
ВЧ, мс ² · 10 ⁻⁴	0,017±0,064	0,021±0,005	>0,05
ОМС, мс ² · 10 ⁻⁴	0,159±0,177	0,115±0,031	>0,05
НЧ/ОМС	0,189±0,035	0,190±0,035	>0,05
ВЧ/ОМС	0,109±0,027	0,133±0,090	>0,05

Примечание. RR – средняя длительность интервала R–R, СКО – среднее квадратичное отклонение, СВИ – симпатовагальный индекс, МС – общая мощность спектра вариабельности сердечного ритма, НЧ/ОМС – отношение мощности низкочастотной области к общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма, ВЧ/ОМС – отношение мощности высокочастотной области к общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма.

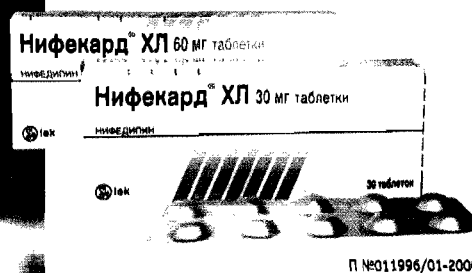
В ходе повторного анализа ВСР было выявлено, что терапия эпросартаном способствовала достоверному приросту нормализованной низкочастотной составляющей спектра НЧ/ОМС: $0,189±0,035$ и $0,246±0,053$, $p<0,05$, за счет которой выявлена тенденция к приросту симпатовагального индекса СВИ: $2,29±0,63$ и $3,02±1,00$, $p=0,099$.

Кроме того, при повторном обследовании была выявлена динамика некоторых параметров ВСР в ходе ортостатической пробы. Сравнительный анализ для сопряженных выборок показал, что на фоне терапии эпросартаном уменьшается прирост RR-интервала на ортостатическую пробу. При этом отмечалось достоверное снижение реакции параметров общей ВСР на ортостаз: динамики среднеквадратичного отклонения d СКО, а также общей мощности спектра d ОМС. Данные представлены в табл. 5.

Наряду с описанными сдвигами ВСР было выявлено, что у больных при повторном обследовании в ортостазе имелась тенденция к снижению диастолического АД, тогда как до начала терапии диастолическое АД в ходе пробы нарастало.

НИФЕКАРД® XL

УПРАВЛЯЕТ ДАВЛЕНИЕМ,
НЕ СНИЖАЯ СКОРОСТИ ЖИЗНИ



- Бесспорная однократность
- Оптимальная переносимость
- Реальная доступность
- Для лечения больных артериальной гипертонией и стенокардией



Представительство Лек д.д. (Словения) в РФ
119002, Москва,
Старокожуховский пер., д. 10/10, стр. 1
Тел.: (095) 258 84 84, (095) 202 08 22
Факс: (095) 258-84-85

ЖИЗНЬ СЛИШКОМ ВАЖНА,
ЧТОБЫ ТРАТИТЬ ЕЕ НА ЛЕЧЕНИЕ

Таблица 5. Динамика параметров ВСП в ходе ортостатической пробы до лечения и через 24 нед терапии эпросартаном

Параметр	Исходно	Через 24 нед	p
d RR	0,127±0,039	0,090±0,025	<0,05
d СКО	0,616±0,334	0,350±0,258	<0,05
d ОМС	0,034±0,020	0,025±0,019	<0,05
d АДд	-3,75±3,83	1,75±4,29	=0,058

Примечание. d RR – динамика средней длительности интервала R–R, d СКО – динамика величины среднего квадратичного отклонения, d ОМС – динамика общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма, d АДд – динамика диастолического артериального давления в ходе ортостатической пробы.

Систолическое АД как до, так через 24 нед терапии эпросартаном в ходе ортостаза снижалось.

Обсуждение

Большинство исследований демонстрируют высокую антигипертензивную активность эпросартана в суточной дозе 400–600 мг (на фоне монотерапии целевого уровня АД достигали 48–70% больных) [16, 17]. В нашем исследовании принимали участие пациенты преимущественно с умеренной АГ, с чем может быть связано отсутствие адекватного контроля АД в целом по группе (целевое АД достигнуто у 28% больных). Не отмечено преимущественного влияния терапии эпросартаном на уровень систолического АД, о котором сообщали некоторые авторы [18]. Сопоставимая динамика получена со стороны как систолического, так и диастолического АД. Следует отметить, что оценка клинического эффекта препарата не входила в основные задачи данного исследования.

Полученные в ходе исследования результаты указывают на отчетливый регресс гипертрофии ЛЖ на фоне 24-недельной терапии эпросартаном, причем снижение ММЛЖ не зависело от динамики АД. Снижение ИММЛЖ наблюдали даже у тех пациентов, у которых антигипертензивный эффект препарата не был выражен. Это может свидетельствовать о непосредственном влиянии эпросартана на гемодинамические детерминанты ремоделирования миокарда, в частности на активность РАС и симпатoadреналовой системы. По данным корреляционного анализа, можно предположить, что симпатолитический эффект эпросартана имеет значение в регрессе ЛЖ. На фоне терапии эпросартаном отмечено снижение ИММЛЖ на 10,8%. Таким образом, динамика ММЛЖ в нашем исследовании была примерно сопоставима с данными других работ [19].

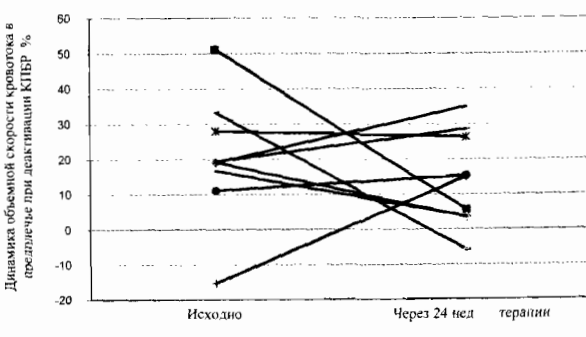
Исходные значения показателей структурно-функционального состояния сонных артерий находились в пределах нормальных значений, с чем, по-видимому, связано отсутствие достоверной динамики этих показателей на фоне терапии.

Блокада АТ₁-рецепторов уменьшает вазоконстрикцию, освобождение альдостерона и катехоламинов, способствует снижению реабсорбции натрия и воды. Кроме того, за счет увеличения образования АП II в условиях блокады АТ₁-рецепторов возникает возможность стимуляции рецепторов II типа (АТ₂-рецепторов) к АТ II. Это приводит к таким положительным эффектам, как вазодилатация и подавление пролиферации путем повышения синтеза оксида азота (NO) и брадикинина [20, 21]. Эти эффекты могут лежать в основе органопротективных свойств антагониста АТ₁-рецепторов к АТ II.

Кроме того, в нашем исследовании получено существенное увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на максимальный поток в пробе с РГ на фоне терапии эпросартаном, что согласуется с данными литературы [17, 22] и может указывать на улучшение функции эндотелия.

Дисфункция эндотелия является ранним маркером повреждения сосудистой стенки при ГБ и сопровождается снижением синтеза и/или биодоступности NO. Увеличение продукции NO на фоне терапии антагонистами АТ₁-рецепторов к АТ II происходит через брадикининзависимый и брадикининнезависимый механизмы, что способствует вазодилатации, антипролиферативным процессам, снижению агрегации тромбоцитов. Еще один механизм развития дисфункции эндотелия – образование свободных радикалов. В 2001 г. впервые в клинико-биохимическом исследовании было продемонстрировано, что применение антагонистов АТ₁-рецепторов к АТ II полностью блокирует образование перекисных радикалов в артериальной стенке [23].

Динамика вазомоторного компонента КПБР через 24 нед терапии эпросартаном.



В экспериментальных исследованиях применение антагонистов АТ₁-рецепторов к АТ II улучшало функцию эндотелия и предупреждало развитие атеросклеротических изменений в артериальной стенке [24]. Метод оценки эндотелиальной функции в пробе с РГ на протяжении 10 лет широко используется за рубежом и в России [12, 25–27].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при длительной терапии эпросартан не оказывает значимого влияния на параметры периферической гемодинамики, тогда как в большинстве исследований при лечении антагонистами АТ₁-рецепторов к АТ II отмечается прирост периферического кровотока как у пациентов с сердечной недостаточностью, так и у больных АГ [28, 29]. Отсутствие значимой динамики кровотока в настоящем исследовании, вероятно, было обусловлено тяжестью АГ, при которой монотерапия малоэффективна.

Данные о влиянии блокады РАС на рефлекторную регуляцию кровообращения в литературе неоднозначны. В ряде исследований показано, что блокада АТ₁-рецепторов к АТ II как при внутримозговом, так при системном введении антагонистов АТ₁-рецепторов к АТ II может подавлять кардиопульмональные барорефлексы (хемо- и механорефлексы) [30, 31], что соответствует полученным результатам. Вместе с тем в настоящем исследовании у ряда больных с выраженной исходной барорефлекторной дисфункцией наблюдали прирост вазомоторного компонента КПБР. Вероятно, это обусловлено влиянием блокады рецепторов к АТ II в структурах, относящихся к различным уровням регуляции системы кровообращения. Известно, что АТ II по-разному влияет на различные мозговые структуры. Так, длительное введение АТ II в область 4-го желудочка ствола головного мозга приводит к снижению барорефлекторной регуляции, тогда как введение АТ II в ростральный вентролатеральный продолговатый мозг приводит к повышению барорефлекторного ответа симпатического почечного нерва [30]. Не исключено, что в направленность динамики вазомоторного компонента КПБР вносят свой вклад центральные механизмы регуляции барорефлекторного тонуса и конкуренция эффектов блокады рецепторов к АТ II различными отделами ЦНС.

Вместе с тем, выявлена отчетливая тенденция к снижению КПБР на фоне терапии эпросартаном, что объясняет динамику некоторых параметров ВСП и АД в ортостазе при повторном исследовании. Уменьшение выраженности закономерной реакции параметров общей ВСП (d ОМС и d СКО) в ортостазе через 24 нед лечения отражает подавление барорефлекторного контроля вегетативного баланса сердца в ответ на изменение положения тела. Аналогичные изменения на фоне терапии вальсартаном были описаны и ранее [32]. В исследовании Pitzalis и соавт. наблюдали отсутствие прироста симпатической составляющей спектра ВСП в ходе тилт-теста после 4 нед терапии, чего не выявлено в группе сравнения, получавшей ИАПФ [32].

Кроме того, у больных отмечался достоверно меньший прирост частоты сердечных сокращений в ортостазе, что, возможно, и послужило причиной отсутствия прироста диастолического АД в ортостазе при повторном обследовании. Следовательно, эпросартан блокирует активацию симпатической нервной системы в пассивном ортостазе, вероятно, за счет ослабления барорефлекторной регуляции сердечного ритма, что проявляется умеренной ортостатической недостаточностью.

Исследование имело ряд ограничений. Наиболее существенное ограничение – малый размер выборки, что было связано с применением трудоемких методик. С учетом ма-

лой выборки не было возможности проанализировать вклад некоторых клинических параметров (пол, возраст, ожирение, курение) в полученные результаты. Кроме того, функцию эндотелия оценивали только одним методом (УЗИ) и не анализировали скорость кровотока в плечевой артерии. Степень повышения симпатического тонуса у больных ГБ, включенных в исследование, по-видимому, была недостаточной для того, чтобы в полной мере продемонстрировать симпатолитическое действие эпросартана, в частности, при различиях СВИ абсолютная величина мощности НЧ области спектра у больных и в группе контроля достоверно не отличалась, что, вероятно, свидетельствует лишь об относительном преобладании симпатического тонуса. Малый размер выборки не позволил сформировать группы с различным исходным состоянием барорефлекса и получить достоверные данные в отношении влияния эпросартана на КПБР.

Таким образом, длительная терапия эпросартаном сопровождалась регрессом ГЛЖ и улучшением ЭЗВД плечевой артерии на фоне умеренного снижения АД. Обнаружена тенденция к снижению вазомоторного компонента КПБР и умеренное снижение ортостатической толерантности на фоне терапии эпросартаном.

Литература

1. Dabiof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
2. Oblstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ et al. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55: 244–51.
3. Brooks D, Oblstein E, Ruffolo R. Pharmacology of eprosartan – an angiotensin II receptor antagonist: exploring hypothesis from clinical trials. *Am Heart J* 1999; 138: S247–S251.
4. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999; 17: 151–83.
5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Клинические рекомендации. *Клини. фармакол. и тер.* 2000; 9: 5–30.
6. De Gasparo M, Levens N. Does blockade of angiotensin II receptors offer clinical benefits over inhibition of angiotensin-converting enzyme? *Pharmacol Toxicol* 1998; 82: 257–71.
7. Cuspidi C, Mulesan ML, Valagussa L. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002 Nov; 20 (11): 2293–300.
8. Schiffrin EL, Hayoz D. Angiotensin II Receptor antagonists. Eds. M. Epstein, H.R. Brunner. Philadelphia: Hanley Belfus INC 2001; 279–89.
9. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia* 1999; Issue 59; 21: 22–9.
10. Iwatsubo H, Nagano M, Sakai T et al. Converting Enzyme Inhibitor improves forearm reactive hyperemia in essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29 (Pt2): 286–90.
11. Rajagopalan S, Harrison D. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new TREND. *Circulation* 1996; 94: 240–3.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
13. Dobn K, Gravehorst JS, Jarlov HV. Volume recorder during functional states. *Reports of the Steno Memorial Hospital and the Nordisk Insulin Laboratorium*. Copenhagen 1956; 6: 140.
14. Скарос ЯВ, Витолс АЯ. Пикный оксиметр для определения объема кровотока предплечья и голени методом венозной окклюзионной плетизмографии. *Физиол. журн. СССР* 1974; 10: 16–8.
15. Stevens PM, Lamb LE. Effect of Lower Body Negative Pressure on the Cardiovascular System. *Am J Cardiol* 1965; 16: 506–15.
16. Elliot WJ et al. Double-blind comparison of eprosartan and enalapril on cough and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 413–7.
17. Оганов РГ, Небугеидзе АВ. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Кардиология*, 2002; 42: 35–9.
18. Rupp H, Jager B. The renin – angiotensin system and sympathetic nervous system in hypertension and congestive heart failure: implications for therapeutic interventions. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 47–51.
19. Thurmman PA. Angiotensin II antagonist and the heart: valsartan in left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 (1): 33–6.
20. Yoriuchi M, Akishita M, Dzau V. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33: 613–21.
21. Sigare HM, Carei RM. The subtype-2 (AT2) angiotensin receptor regulates renal cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate and AT1 receptor-mediated prostaglandin E2 production in conscious rats. *J Clin Invest* 1996; 97: 1978–82.
22. Schiffrin EL. Effects of angiotensin on vascular health and the importance of selective angiotensin receptor. *International Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism*, 2-nd. Monte-Carlo 2001; Abstract Book: 12.
23. Dominiczak AF, Berry C, Brosnan MJ et al. Angiotensin II and superoxide formation in human arteries. *International Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism*, 2-nd. Monte-Carlo 2001; Abstract Book: 5.
24. Labera V. Angiotensin II and atherosclerosis. *International Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism*, 2-nd. Monte-Carlo 2001 Abstract Book: 5.
25. Балахонova ТВ, Позорелова ОА, Алыджанова ХГ. и др. Невазивное определение функции эндотелия у больных гипертензивной болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. *Тер. арх.* 1998; 4: 15–9.
26. Иванова ОВ, Балахонова ТВ, Соболева ГН. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертензивной болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология*, 1997; 7: 41–6.
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose – related and potentially reversible impairment of endothelium – dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149–55.
28. Paolisso G, Tagliamonte MR, Gambardella A, Manzella D, Gualdiro P, Varricchio G, Verza M, Varricchio M. Losartan mediated improvement in insulin action is mainly due to an increase in non-oxidative glucose metabolism and blood flow in insulin-resistant hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1997 May; 116: 307–2.
29. Newby DE, Goodfield NE, Flapan AD, Boon NA, Fox KA, Webb DJ. Regulation of peripheral vascular tone in patients with heart failure: contribution of angiotensin II. *Heart* 1998 Aug; 116: 134–40.
30. Head GA, Saigusa T, Mayorov DN. Angiotensin and baroreflex control of the circulation. *Braz J Med Biol Res* 2002 Sep; 35: 1047–59.
31. Veelen R, Hilgers KF, Scrogin KE, Mann JF, Schmieder RE. Endogenous angiotensin II and the reflex response to stimulation of cardiopulmonary serotonin 5HT3 receptors. *Br J Pharmacol* 1998 Dec; 125: 1761–7.
32. Pitzalis MV, De Tommasi E, Rizzon B et al. Beneficial effect of valsartan but not enalapril on sympathetic system activation in heart failure. *Citation: Eur Heart J September 2001; 22 (suppl): Abstr. 40.*

Оценка эффективности комбинированной терапии телмисартаном и лацидипином у больных изолированной систолической артериальной гипертензией

Л.Г. Ратова, В.В. Дмитриев, Т.И. Коткина
Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ,
Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва

26-29

Evaluation of the efficiency of combined therapy with telmisartan and lacidipine in patients with isolated systolic arterial hypertension

L.G. Ratova, V.V. Dmitriyev, T.I. Kotkina

Russian Cardiology Research-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation;
A.L. Myasnikov Institute of Cardiology, Moscow

Введение

Изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) – самая распространенная форма артериальной гипертензии (АГ) у нелеченых мужчин и женщин после 60 лет (64,8%) [1]. До недавнего времени считалось, что увеличение с возрастом уровня систолического артериального давле-

ния (САД) является неизбежным и даже желательным, так как служит поддержанию кровотока в органах-мишенях [2]. Результаты исследований EWPHE [3] и SHEP [4] показали ошибочность этого мнения. Пользу от лечения ИСАГ у пожилых доказали результаты метаанализа 3 крупных исследований (SHEP, SYST-EUR, SYST-CHINA), которые свидетельст-