

СИСТОЛИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: МЕСТО БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Небиеридзе Д.В.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Длительное время для оценки связи между артериальным давлением (АД) и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний использовали исключительно диастолическое АД. Вследствие этого диагностику артериальной гипертензии (АГ), оценку ее тяжести и эффективности лечения проводили на основании только диастолического АД. Однако, крупные эпидемиологические исследования (MRFIT и Фремингемское) показали, что систолическое АД является значимым и независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пожилых людей. [1,2]. Более того, имеются данные о том, что повышение систолического АД имеет большее значение для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений. Прогностическое значение повышенного систолического АД нашло отражение во всех современных стандартах по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Если раньше, например, в классификации Объединенного национального комитета США 1985 г. (ОНК IV) систолическое АД отсутствовало среди критериев оценки тяжести артериальной гипертензии, то в версии 1993 г. (ОНК V) этот показатель занимает уже вторую позицию (после диастолического АД). Наконец, в рекомендациях ОНК VI (1997 г.) и Международного общества по артериальной гипертензии совместно с ВОЗ 1999 г. систолическому АД отведена равная с диастолическим АД роль [3,4]. Соответственно, только с этого времени степень повышения АД определяется как на основании диастолического, так и систолического АД. При этом указывается, что если уровни систолического и диастолического АД попадают в различные классификационные категории, то необходимо выбрать более высокую категорию. Это особенно важно для больных среднего и пожилого возраста, у которых часто наблюдается изолированная систолическая гипертензия. Недооценка роли систолического АД приводило к искусственному занижению распространенности АГ и несвоевременному назначению антигипертензивных средств особенно у больных среднего и пожилого возраста. Подтверждением этому служат данные D. Lloyd-Jones и соавт. [5], изучавших значение систолического и диастолического АД для оценки степени его повышения. При обследовании 3656 больных с АГ, не получавших антигипертензивные препараты (средний возраст 56 лет), выяснилось, что в 64% случаев диагноз АГ совпадал на основании повышения и систолического, и диастолического АД. Более высокая степень артериальной гипертензии на основании систолического АД была установлена в 32% случаев, а на основании диастолического АД – всего в 4%. Различия оказались еще более выраженными у больных старше 60 лет. У 1488 пациентов с высоким нормальным АД или артериальной гипертензией, которым была показана медикаментозная терапия, только в 12% случаев установлено одновременное повышение сис-

толического и диастолического АД. У 78% пациентов степень повышения АД была установлена на основании уровня систолического АД и лишь у 9% – на основании диастолического АД.

Как известно, систолическое АД, в отличие от диастолического, увеличивается с возрастом. Вследствие этого с возрастом увеличивается частота изолированной систолической гипертензии, критерием которой является повышение систолического АД более 140 мм.рт.ст при диастолическом АД менее 90 мм.рт.ст. По данным Фремингемского исследования доля изолированной систолической гипертензии среди всех случаев АГ у пожилых лиц составляет 65-70% [6]. В развитии изолированной систолической гипертензии решающую роль играют возрастные изменения сердечной-сосудистой системы, сопровождающиеся потерей эластичности стенок артерий. Количество эластических волокон в мышечном слое стенки аорты и крупных артерий уменьшается.

В течение длительного времени целесообразность лечения лиц с АГ старше 65 лет ставилась под сомнение. Однако, результаты крупномасштабных исследований продемонстрировали эффективность снижения систолического АД у этой категории больных. Мета-анализ результатов 10 исследований, в котором приняли участие более 9000 больных, показал, что снижение систолического АД на 12-13 мм.рт.ст достоверно уменьшало риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Было установлено что общее число случаев ИБС уменьшилось на 21 %, а инсультов мозга – на 37%. Положительный эффект от снижения повышенного систолического АД был продемонстрирован также в исследованиях SHEP и SYST-EUR. В исследовании SHEP, которое включало 4736 больных пожилого возраста с изолированной систолической гипертензией было зарегистрировано снижение частоты случаев инсульта на 36%, частоты случаев ИБС – на 27% и частоты сердечной недостаточности – на 49% [8]. Сопоставимое снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний было продемонстрировано и в исследовании SYST-EUR участниками которого были 4695 больных пожилого возраста с изолированной систолической гипертензией [9]. В исследовании Syst-China у 2506 пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией сравнивалась эффективность активного лечения с использованием дигидропиридинового антагониста кальция и плацебо. В основной группе частота инсульта снизилась на 38%, сердечно-сосудистых осложнений – на 37%, общая смертность – на 39% (10). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности снижения систолического АД для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных с изолированной систолической гипертензией.

Вместе с тем, результаты исследований свидетельствуют о том, что доля больных с неконтролируемой систоли-

ческой гипертонией значительно выше, чем диастолической. Например, по данным исследования Eisberg доля больных с неконтролируемой диастолической АД составляет 50%, в то время как систолической – 95% [11]. Данные исследования НОТ [12] показали, что антигипертензивная терапия приводит к эффективному снижению систолического АД (< 140 мм рт. ст.) в 1,5-3 раза реже, чем диастолического АД (< 90 мм рт. ст.), независимо от возраста и пола. Таким образом, было опровергнуто устоявшееся мнение о более легкой коррекции систолического АД.

В настоящее время в плане коррекции систолического АД большое внимание привлекают блокаторы рецепторов ангиотензина II. Этот класс препаратов располагает большими потенциальными возможностями одновременного блокирования двух основных систем регуляции АД – ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой. Как известно, основной механизм действия этого класса препаратов заключается в конкурентном ингибировании рецепторов ангиотензина II, следствием чего является предотвращение неблагоприятных эффектов этого пептида, в том числе и повышение АД. С другой стороны, как было установлено в экспериментальных исследованиях, ренин-ангиотензиновая и симпато-адреналовая системы взаимодействуют друг с другом на разных уровнях: центральном, барорецепторном, надпочечниковом, рецепторном и внутриклеточном. Ангиотензин II связывается не только с постсинаптическими рецепторами, расположенными в кровеносных сосудах, но и пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов симпатической нервной системы. В результате высвобождается норадреналин из пресинаптических гранул, что вызывает вазоконстрикцию и повышение периферического сосудистого сопротивления [13]. Таким образом, блокируя ренин-ангиотензиновую систему, блокаторы рецепторов ангиотензина II теоретически могут снизить и активность симпато-адреналовой системы. Однако выяснилось, что из всех блокаторов рецепторов ангиотензина II только эпросартан действует на пресинаптические АТ₁-рецепторы (рис. 1). Это важнейшее отличие эпросартана от других представителей этого класса препаратов выявлено в экспериментальных исследованиях. Эпросартан блокировал прессорный ответ на стимуляцию спинного мозга у крыс, в то время как лозартан, валсартан и ирбесартан не обладали таким эффектом [14, 15, 16]. Исходя из

этого, было выдвинуто предположение, что из всех известных блокаторов рецепторов ангиотензина II только эпросартан обладает симпатолитическим действием. Эти данные дали основание для предположения, что снижение активности симпато-адреналовой системы в дополнение к блокированию ренин-ангиотензиновой, должны привести к более выраженному снижению АД, особенно систолического, при применении эпросартана. Это предположение уже находит клинические подтверждения. В сравнительном рандомизированном исследовании эпросартан (титрование дозы от 400 до 800 мг в сутки) обеспечивал более эффективное снижение систолического АД по сравнению с эналаприлом (10-40 мг в сутки) у 118 больных с тяжелой артериальной гипертонией [17].

По результатам исследований, проведенных в ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ по антигипертензивной эффективности эпросартана (теветена) у 25 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией в возрасте 30-65 лет, отобранных по методу случайной выборки неорганизованной популяции, в течение 12 недель лечения снижение систолического АД составило, в среднем, 23 мм рт.ст, в то время как диастолическое АД снизилось на 12 мм рт.ст. Очень важными представляются данные о динамике эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, которую мы оценивали на основании пробы с реактивной гиперемией с применением ультразвука высокого разрешения [18, 19]. В результате лечения теветеном выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии: до лечения - $14,22 \pm 13,39\%$, после лечения - $18,06 \pm 14,70\%$ ($p < 0,02$). Представленные результаты свидетельствуют о положительной динамике эндотелий-зависимой вазодилатации, а, следовательно, и об улучшении функции эндотелия. Интересно отметить, что прирост диаметра плечевой артерии на фоне лечения теветеном был практически таким, как у 20 пациентов контрольной группы, отобранных по методу случайной выборки неорганизованной популяции (не имеющих АГ и других факторов риска) (рис. 2). Это может свидетельствовать о том, что после лечения теветеном состояние эндотелиальной функции у лиц с АГ приближается к практически здоровым лицам. В патогенезе изолированной систолической гипертензии дисфункция эндотелия играет значительную роль, поскольку с возрастом утрачивается способность к выработке оксида азота. Поэтому способность теветена улучшать функцию эндотелия может сыграть дополнительную положительную роль при лечении систолической гипертензии у пожилых лиц.

В настоящее время гипотеза о симпатолитической активности эпросартана проверяется в двух крупномасштабных клинических исследованиях с изучением конечных точек. Эпросартан был выбран для контроля стресс-индуцированной артериальной гипертензии (артериальная гипертензия на рабочем месте) в крупномасштабном исследовании STARLET. Это исследование в котором участвуют 5271 сотрудник крупных компаний (из которых 2148 имеют стресс-индуцированную АГ на рабочем месте) и рассчитано на 5 лет, должно ответить на вопрос, имеет ли эпросартан преимущество в сравнении с обычной антигипертензивной терапией для контроля стресс-индуцированной гипертензии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Гипотеза о симпатолитической активности эпросар-

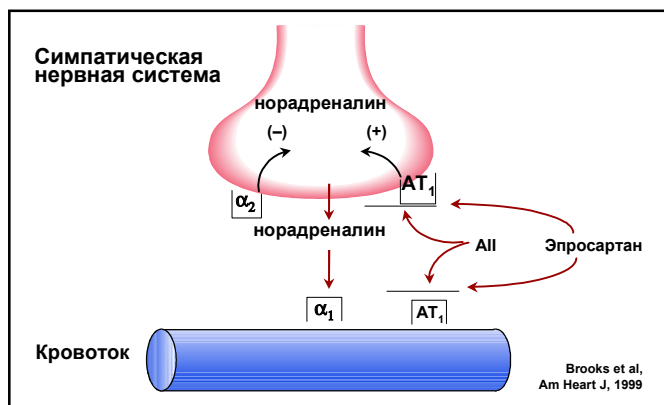


Рис. 1 Механизм действия эпросартана на уровне симпатического синапса

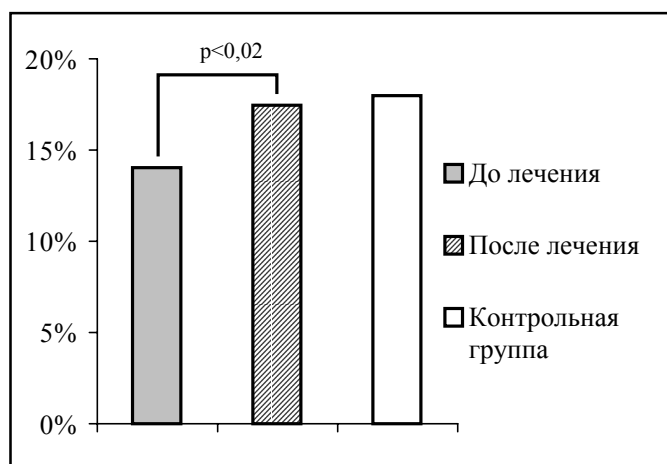


Рис. 2 Изменение прироста диаметра плечевой артерии

тана проверяется и в другом клиническом исследовании - MOSES, в котором участвуют 2000 пациента с АГ, перенесших инсульты мозга. В данном исследовании будет оцениваться эффективность эпросартана в сравнении с нитрендипином в плане вторичной профилактики инсульта. Ранее в экспериментальном исследовании было установлено, что эпросартан обеспечивает абсолютную профилактику инсульта у предрасположенных к инсульту крыс со спонтанной гипертензией даже в дозах, не снижающих АД [20]. Считается, что повышение симпатической активности приводит к поражению рецепторов, од-

ним из осложнений которого является развитие инсульта, и ангиотензин II принимает в этом процессе активное участие.

Вместе с тем, практическому врачу необходимо знать о том, что пока нет убедительных свидетельств преимущества одного класса антигипертензивных препаратов над другими. Все они в равной степени эффективны в плане снижения АД. Другое дело, что каждый класс имеет свою определенную нишу применения. Ниша блокаторов рецепторов ангиотензина II пока определена как побочные эффекты при применении ингибиторов АПФ. Однако, учитывая механизм действия данного класса препаратов, а также ожидаемые результаты многочисленных исследований, посвященных изучению дополнительных, кроме снижения АД, эффектов, скорее всего, расширят нишу использования блокаторов рецепторов ангиотензина II и, в частности, эпросартана.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важности повышения систолического давления, как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и необходимости коррекции данного показателя. Особую актуальность приобретает эта проблема у людей пожилого возраста. Возможность воздействия на две системы регуляции АД – ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой – существенно повышает антигипертензивную эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II, особенно, эпросартана в плане снижения систолического АД.

Литература

1. Stamler J, Stamler R. Blood pressure systolic and diastolic, and cardiovascular risks. Arch. Intern. Med. 1993, 153, 598-615.
2. Kannel W., Gordon T., Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. Am. J. Cardiol. 1997, 127, 335-346.
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 6th Report. Arch. Intern. Med. 1997, 157, 2413-2446.
4. World Health Organization-International Society of Hypertension 1999 WHO/ISH guidelines for the management of hypertension. J. Hypertens., 1999, 17 151-183.
5. Lloyd-Jones D., Evans J et al. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. Hypertension, 1999, 34, 381-385.
6. Stokes J., Kannel W., Wolf P et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study: 30 years of follow-up. Hypertension, 1989, 13 (suppl. 1), 1-13-1-18.
7. Whelton P. In Cardiovascular Risk Management, July 1999, Pub: Gardiner-Caldwell Communications Ltd, Macclesfield, England
8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. JAMA, 1991 265. 3255-3264.
9. Staessen J. Fagard R. Thijs L. Et al. al. Randomized, double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet, 1997. 350 757-764.
10. Liu L. Wang J. Gong L. et al. for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) collaborative group. Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. J. Hypertens., 1998. 16 1823-1829.
11. Swales J. In Cardiovascular Risk Management, July 1999, Pub: Gardiner-Caldwell Communications Ltd, Macclesfield, England
12. Hansson L. Zanchetti A. Carruthers S. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet. 1998. 351. 1755-1762.
13. Brooks D., Ohlstein E., Ruffolo R. Pharmacology of eprosartan an angiotensin II receptor antagonist exploring hypothesis from clinical data Am. Heart J. 1999, 138. S247-S251.
14. Cox S.L., Story D.F., Ziogas J. Multiple prejunctional actions of angiotensin II on noradrenergic transmission in the caudal artery of the rat// Br. J. Pharmacol. 1996, 119; 976-84.
15. Criscione L., de Gasparo M., Buhlmayer P. et al. Pharmacological profile of valsartan: a potent, orally active, nonpeptide antagonist of the angiotensin II AT₁ receptor subtype// Br. J. Pharmacol. 1993, 110; 761-71.
16. Ohlstein E.H., Brooks D.P., Feuerstein G.Z., Ruffolo R.R. 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(5): 244-51.
17. Sega K. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. Blood Pressure, 1999, 8, 114-121
18. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1997; 7: 41 –46.
19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111 – 1115.
20. Barone F., Chandra S., Nelson, A. et al. Eprosartan reduces cardiomyopathy, improves ultrasound and MRI indices of cardiac function, improves renal function and eliminates mortality in stroke prone rats. Ninth European Meeting on Hypertension., Milan, 11-15 June 1999.