

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ЭПРОСАРТАНА У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО\* ИССЛЕДОВАНИЯ

Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б.

Московская Медицинская Академия им.И.М.Сеченова

Гипертоническая болезнь остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в большинстве стран мира. Около 20% взрослого населения имеет ДАД более 95 мм рт.ст., и почти каждый третий - более 90 мм рт.ст. Данные Фремингемского исследования и других крупных эпидемиологических исследований показали, что риск развития инсульта, инфаркта и сердечной недостаточности прямо пропорционален уровню АД [1,2].

Целью антигипертензивной терапии является эффективное снижение АД, позитивное влияние на состояние органов-мишеней, а также снижение заболеваемости и увеличение продолжительности жизни пациентов. При этом медикаментозное лечение должно оказывать положительное субъективное действие, улучшая качество жизни конкретного пациента. Лечение артериальной гипертензии, как правило, связано с длительным применением лекарственных препаратов. Несомненным преимуществом обладают препараты длительного действия, поскольку в этом случае больной лучше соблюдает режим приема лекарства.

Новые перспективы открываются в связи с использованием в клинической практике группы антигипертензивных препаратов, действие которых основано на торможении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на уровне ангиотензиновых рецепторов 1 типа (АТ<sub>1</sub> - рецепторы).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в регуляции АД и водно-электролитного баланса. Ангиотензин II - это вазоконстриктивный гормон, который, кроме того, способствует задержке натрия и воды, а также увеличивает активность симпатoadреналовой системы и вызывает структурные изменения миокарда и гладкой мускулатуры сосудов. Существует связь между тканевой РААС и развитием атеросклероза, гипертрофии мышечных клеток и фиброзом.

Высокая активность ренина в плазме крови, гиперактивность РААС является прогностически неблагоприятным показателем при ГБ и сочетается с увеличением вероятности развития острого инфаркта миокарда.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II - это препараты нового поколения антигипертензивных лекарственных средств, которые рекомендованы ВОЗ-МОГ(1999г.) для длительного лечения артериальной гипертензии.

В нашей стране проведено многоцентровое, открытое исследование антигипертензивной эффективности и безопасности эпросартана у больных гипертонической болезнью. Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности длительного лечения антагонистом рецепторов ангиотензина II больных мягкой и умеренной гипертонией.

### Материалы и методы

В исследование был включен 121 больной (средний возраст - 53,5 + 10,1 лет) мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД в положении сидя - 95-114 мм рт.ст. и САД - более 150 мм рт.ст.). Мужчин было 47 (38,8%), женщин - 74 (61,2%). Длительность заболевания колебалась и в среднем составила 11,6 + 8,1 лет.

В исследование не включались больные сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими комплексной терапии: инфаркт миокарда в течение последних трех месяцев, предшествующих лечению; нарушение мозгового кровообращения в течение 6 последних месяцев; нестабильная стенокардия; сердечная недостаточность II-IV класса по NYHA; гемодинамически значимые поражения сердечных клапанов; устойчивая тахикардия (ЧСС > 120 уд/мин), брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин); атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени; сахарный диабет (кроме диабета II типа, компенсированного); беременные и кормящие женщины, а также женщины детородного возраста, не применяющие адекватных методов контрацепции; больные с психическими заболеваниями или злоупотребляющие алкоголем.

Пациентам, соответствующим критериям включения и давшим письменное информированное согласие, после 10 дней отмены предшествующей антигипертензивной терапии начинали лечение эпросартаном в дозе 600 мг однократно утром. Через 3 недели больным с недостаточным снижением АД (ДАД > 90 мм рт.ст.) доза эпросартана увеличивалась до 800 мг/сут. Общая длительность активной терапии составила 12 недель.

Примечание: \* В исследовании принимали участие: Л.И. Ольбинская, Т.Б. Андрущишина (кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФГПО ММА им.И.М.Сеченова), Л.Б. Лазебник, И.А. Комиссаренко (кафедра геронтологии РМАПО), Б.А. Сидоренко, Н.М. Савина (кафедра кардиологии и общей терапии ПМЦ), Ю.Б. Белоусов, Э.Б. Тхостова (кафедра клинической фармакологии РГМУ), С.Б. Фитилев, Б.В. Астахов (кафедра клинической фармакологии УДН), С.Ю. Марцевич, Ю.Э. Семенова, Н.П. Кутищенко (Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины).

Для оценки эффективности использовали традиционный метод измерения АД в положении сидя после 5 минут отдыха. Хорошая эффективность считалась при снижении ДАД до 90 мм рт.ст. и менее, удовлетворительная - при снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и более, но не до 90 мм рт. ст.; неудовлетворительная - при отсутствии снижения ДАД или его повышении.

Индивидуальная переносимость препарата оценивалась по результатам собеседования с больным о развитии побочных явлений, их характере и времени возникновения в процессе лечения. Переносимость препарата регистрировалась как хорошая при отсутствии побочных эффектов, удовлетворительная - при наличии побочных эффектов, преходящих и не требовавших отмены препарата; неудовлетворительная - при возникновении побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

Безопасность эпросартана изучалась с помощью клинического и биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, калий, натрий, мочевая кислота, АЛС, АСТ, билирубин, глюкоза), общего анализа мочи и инструментальных методов исследования (ЭКГ), которые проводились до и после 12 недель активного лечения эпросартаном.

Обработка данных и статистический анализ результатов исследования проводились научно-исследовательской организацией "Инфарм", г. Смоленск.

В анализ эффективности было включено 100 больных (21 были исключены из-за отклонений от протокола).

#### Антигипертензивная эффективность эпросартана

При проведении анализа антигипертензивной эффективности было выявлено, что через 12 недель лечения снижение ДАД менее 90 мм рт.ст. отмечено у 52 (52,0%) больных; у 17(17%) больных - снижение ДАД более чем на 10 мм рт.ст.; 31 (31%) больной не ответил на монотерапию эпросартаном. Лечение эпросартаном в дозе 600 мг было эффективно у 29 больных, 40 больных ответили на терапию эпросартаном в дозе 800 мг.

Анализ динамики АД в положении сидя на фоне терапии эпросартаном в дозе 600-800 мг показал достоверное снижение САД и ДАД через 12 недель активного лечения на 13,9 +7,9 мм рт.ст. (p< 0,001) и 24,0+13,5 мм рт.ст. (p< 0,001), соответственно. Уменьшение ЧСС на 0,6+7,9 уд/мин было статистически недостоверно и клинически незначимо.

При сравнении групп больных, ответивших и не ответивших на терапию, не было выявлено статистически значимых различий в исходных параметрах АД и ЧСС.

У больных, ответивших на монотерапию эпросартаном, отмечено достоверное снижение САД и ДАД без значимой динамики ЧСС (табл.1).

Необходимо отметить, что у больных, не ответивших на монотерапию эпросартаном, также отмечалось (табл.1) достоверное снижение САД на 15,8+11,1 мм рт.ст. (p< 0,001).

#### Переносимость эпросартана

По результатам опроса 115 больных об изменениях самочувствия на фоне лечения эпросартаном получены следующие результаты: 98 (85,2%) высказали мнение об улучшении состояния, остальные 17(14,8%) больных оценили свое состояние как "без изменений".

Серьезных нежелательных явлений у 120 больных, получавших терапию эпросартаном, ни в одном из клинических центров зарегистрировано не было. Всего было зарегистрировано 22 (18,3%) случая возникновения побочных эффектов. Из-за развития нежелательных реакций (головная боль, диарея) из исследования было исключено 2 пациента.

На фоне терапии эпросартаном у 4 (3,3%) больных необходимо отметить появление головной боли, преходящие головокружения - у 6 человек (5,0%), общую слабость - у 4 (3,3%). Но эти побочные эффекты были нерезко выражены и только в одном случае из-за головной боли потребовали отмены препарата. Также мы не отметили ни одного случая появления сухого кашля.

Таблица 1

**Гемодинамические параметры больных мягкой и умеренной АГ на фоне терапии эпросартаном в течение 12 недель**

	До лечения	Недели лечения				
		3	6	8	10	12
<i>Все пациенты, включенные в статистический анализ (n=100)</i>						
САД, мм рт. ст.	168,6+14,0	155,4+17,6*	150,4+15,9*	148,0+16,0*	146,5+14,0*	144,8+14,2*
ДАД, мм рт. ст.	102,0+5,0	95,7+8,8*	92,0+8,7*	90,8+8,6*	89,2+8,2*	88,1+8,8*
ЧСС, уд. мин.	72,3+7,9	73,5+7,5	72,1+7,0	71,9+7,0	71,5+5,7	71,7+6,3
<i>Пациенты, ответившие на монотерапию эпросартаном (n=69)</i>						
САД, мм рт. ст.	168,9+14,1	155,2+18,6*	148,9+16,2*	145,2+15,9*	143,5+13,9*	141,7+14,5*
ДАД, мм рт. ст.	102,3+5,2	94,6+8,8*	90,3+8,2*	88,5+8,2*	86,5+7,4*	84,9+7,6*
ЧСС, уд. мин.	73,0+8,7	73,7+8,3	72,2+7,4	72,2+7,6	71,6+5,8	71,9+6,5
<i>Пациенты, не ответившие на монотерапию эпросартаном (n=31)</i>						
САД, мм рт. ст.	167,9+14,0	155,9+15,4*	154,0+14,7*	155,4+13,8*	154,5+10,7*	153,0+9,5*
ДАД, мм рт. ст.	101,4+4,5	98,1+8,3	96,0+8,7*	97,1+6,1*	96,6+5,5*	96,5+5,6*
ЧСС, уд. мин.	70,7+5,7	73,1+5,2	72,0+6,3	71,2+5,1	71,0+5,5	71,3+6,0

Примечание: -данные представлены в виде M±m\* - p< 0,001

Изменений биохимических показателей в плазме крови, отрицательной динамики ЭКГ ни у одного из больных на фоне терапии эпросартаном выявлено не было.

### Обсуждение

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что монотерапия эпросартаном приводит к достоверному снижению ДАД в 69% случаев, при этом в 52% случаев ДАД снижается менее 90 мм рт.ст., у 17% больных – на 10 мм рт.ст., но не до 90 мм рт.ст. Эти данные согласуются с результатами международных клинических исследований эффективности эпросартана в сравнении с плацебо у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в дозе от 400 до 1200 мг однократно в сутки, где было показано, что достоверное снижение ДАД отмечается при приеме эпросартана в суточной дозе 600 мг и выше [3-5].

В нашем исследовании достаточное снижение ДАД было отмечено при однократном приеме эпросартана. Препараты длительного действия обладают несомненным преимуществом, поскольку в этом случае больным удобнее соблюдать режим приема лекарства. Максимальный антигипертензивный эффект отмечен через 3 часа после приема эпросартана. При однократном приеме эпросартана коэффициент остаточного к максимальному действию (through to peak) составляет 67% [3]. К препаратам пролонгированного действия, т.е. эффективным при однократном приеме, относят лекарства, имеющие коэффициент более 50%.

В последнее время отмечается повышенный интерес к лечению систолической гипертензии. Еще совсем недавно считалось, что систолическое АД повышается с возрастом, согласно формуле  $(100 + \text{возраст})$  мм рт.ст., и предполагалось, что такое повышение является безобидным. Результаты Фремингемского и ряда других исследований подвергли сомнению данное положение, поскольку было выявлено, что развитие мозгового инсульта и инфаркта миокарда в большей степени связано с повышением систолического АД, чем диастолического [1,2].

Это положение получило дальнейшее подтверждение в ряде исследований, в том числе в Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), в котором было показано, что повышенное систолическое АД несет больший риск развития сердечной недостаточности и деменции. Снижение повышенного систолического АД может уменьшить или даже предотвратить появление этих осложнений даже при наличии нормального или пониженного диастолического АД [1,2].

В нашем исследовании эффективность терапии оценивалась по динамике ДАД. Однако на фоне терапии эпросартаном также отмечено достоверное снижение САД (табл. 1) и в группе больных, не ответивших на терапию.

Эпросартан обладает важным свойством: он блокирует пресинаптические  $AT_1$  рецепторы в симпатической нервной системе. Благодаря этому свойству, эпросартан тормозит высвобождение норадреналина из

окончаний симпатических нервных волокон и, тем самым, уменьшает стимуляцию адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов. Иными словами, у эпросартана имеется дополнительный механизм вазодилатирующего действия, как оказалось по результатам экспериментальных исследований, нехарактерный для других антагонистов ангиотензина II в терапевтических дозах [3,6].

В настоящее время проводится ряд исследований с целью выявления клинической значимости особенностей фармакокинетических и фармакодинамических свойств эпросартана [3,6]. Многоцентровое исследование STARLET посвящено выявлению преимуществ терапии эпросартаном у больных со стресс-индуцированной гипертонией. В исследование вовлечены 4,5 тыс. сотрудников крупных компаний. Длительность наблюдения составит 5 лет.

Экспериментально полученные данные позволили предположить, что лечение эпросартаном может снизить смертность у пациентов с артериальной гипертензией и клиническими проявлениями ишемии головного мозга. В настоящее время в Германии проводится исследование MOSES с целью оценки общей смертности, частоты госпитализаций, развития деменции на фоне терапии эпросартаном у больных с АГ, перенесших либо инсульт, либо динамическое нарушение мозгового кровообращения.

Результаты нашего многоцентрового исследования показали, что в 69% случаев был достигнут уровень целевого ДАД. Как правило, при лечении ГВ в 30-40% случаев больным для достижения достаточного контроля АД необходимо сочетанное назначение лекарственных средств. Комбинированная терапия позволяет, в ряде случаев, достигнуть на фоне хорошей переносимости антигипертензивного эффекта без увеличения дозы препаратов. Получены данные по безопасности и эффективности сочетания эпросартана с такими препаратами, как гидрохлортиазид, ретардные формы нифедипина [3,7].

Следует отметить, что лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II сопровождается хорошей переносимостью. Результаты нашего исследования согласуются с данными многочисленных исследований [3-5]. Существенным преимуществом эпросартана является низкая частота нежелательных реакций, которая практически не отличается от плацебо. На фоне приема эпросартана, по результатам клинических исследований, отмечены такие побочные эффекты, как головная боль, вирусная инфекция верхних дыхательных путей и миалгии, но частота их развития была сравнима с плацебо. По сравнению с ингибиторами АПФ на фоне лечения эпросартаном достоверно реже появляется сухой кашель. При сравнении переносимости с эналаприлом у 269 пациентов кашель отмечался у 5% больных, получавших эналаприл, и только у 1,5%, принимавших эпросартан. Сравнение эпросартана и нифедипина пролонгированного действия показало, что частота появления головной боли и отеков была достоверно ниже при лечении эпросартаном [3,7].

У эпросартана (теветена) практически отсутствует

эффект первой дозы, нет влияния на углеводный и липидный обмен, а также на уровень электролитов в крови. Результаты нашего исследования также подтверждают эти наблюдения.

Эпросартан не оказывает влияния на активность ферментов цитохромной Р 450 системы и, таким образом, имеет меньшую возможность для взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Эти данные подтверждены клиническими исследованиями по дигоксину, варфарину, глибенкламиду, ранитидину и кетоконазолу [3-7]. Это имеет важное практическое значение, поскольку у больных с АГ, как правило, выявляется целый спектр сопутствующих заболеваний.

Противопоказанием для назначения эпросартана, как и других антагонистов рецепторов ангиотензина II, являются беременность, лактация и индивидуальная непереносимость.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Kannel W. B. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile// Am. Heart J. - 1999, 138: S203-204.
2. He J., Whelton O. Elevated systolic blood pressure as risk factor for cardiovascular and renal disease// J. Hypertension - 1999, Vol. 17, Suppl. 2, S7-13.
3. Shusterman N. H. Safety and efficacy of eprosartan, a new angiotensin II receptor blocker// Am. Heart J. - 1999, Vol 138 : N3, Part 2, S238-245.
4. Hedner T. J. Management of hypertension: the advent of a new angiotensin II receptor antagonist// J. Hypertension - 1999; 17(Suppl.2):S21-25.
5. Weber M. Clinical efficacy of eprosartan// Pharmacotherapy - 1999; 19, S95-101.
6. Brooks D P, Eliot H., Ruffolo R R. Pharmacology of eprosartan, an angiotensin II receptor antagonist: Exploring hypotheses from clinical data// Am. Heart J. - 1999, Vol 138 : N3, Part 2, S246-251
7. Gavras I., Gavras H. Safety and Tolerability of eprosartan// Pharmacotherapy - 1999; 19: S102-107.

#### ВЫВОДЫ

1. Монотерапия эпросартаном ("Теветеном") в дозе 600-800 мг однократно в сутки эффективна у 52% больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, у 17% больных было отмечено снижение ДАД более, чем на 10 мм рт.ст.

2. Гипотензивный эффект эпросартана развивается постепенно, что хорошо переносится больными и оказывается значимым к 3-й неделе лечения.

3. На фоне 12 недель монотерапии эпросартаном в суточной дозе 600-800 мг у больных ГБ не было отмечено ни одного случая появления кашля. Отмена терапии в связи с появлением нежелательных реакций зарегистрирована в 1,7% случаях.

В течение 12 недель непрерывного лечения эпросартаном отрицательного влияния исследуемого препарата на биоэлектрическую активность сердца, клинические и биохимические показатели крови не выявлено.

Поступила 26.03.2001

\* \* \*