

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭПРОСАРТАНОМ С ПОЗИЦИЙ «МЕДИЦИНЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ»

Верткин А.Л., Тополянский А.В.

Кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней Московского государственного медико-стоматологического университета

Эпросартан (Теветен, фирмы «Solvay Pharma») представляет собой селективный блокатор ангиотензиновых рецепторов 1 типа [5]. Препарат имеет уникальную химическую структуру, отличающую его от других блокаторов ангиотензиновых рецепторов – он не содержит бифениловую и тетразолную группу. Особенности химической структуры этого препарата объясняют его фармакодинамические свойства [14].

В клинических исследованиях эпросартан в дозе 10-400 мг в сутки предотвращал повышение АД, стимуляцию секреции альдостерона и уменьшение почечного кровотока, развивавшиеся у здоровых добровольцев после введения ангиотензина II в дозе до 10 нг/кг/мин [9, 17]. Гипотензивное действие блокаторов ангиотензиновых рецепторов в первую очередь связано с подавлением вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II, реализуемого через рецепторы стенок кровеносных сосудов. Кроме того, блокада рецепторов ангиотензина II приводит к уменьшению реабсорбции натрия и воды в проксимальном сегменте почечных канальцев, снижению внутривенного давления, секреции альдостерона, эндотелина, аргинин-вазопрессина [1]. Определенную роль в гипотензивном действии может играть стимуляция рецепторов ангиотензина 2 типа при повышенном (вследствие блокады рецепторов 1 типа) уровне ангиотензина II. Предполагается, что стимуляция рецепторов ангиотензина II 2 типа может приводить к вазодилатации и подавлению пролиферативных процессов.

В то же время, электрофизиологические исследования на животных показали, что ангиотензин II, активируя пресинаптические ангиотензиновые рецепторы норадренергических нейронов симпатической нервной системы, увеличивает высвобождение норадреналина [22]. Наоборот, блокирование ренин-ангиотензиновой системы уменьшает высвобождение норадреналина в эксперименте [20]. При изучении влияния различных антагонистов ангиотензиновых рецепторов (валсартана, ирбесартана, лосартана, эпросартана) на симпатический выброс, стимулируемый у децериброванных нормотензивных крыс раздражением спинного мозга, ингибирующий эффект отмечен только у эпросартана [14]. В клинической практике эпросартан – единственный в своей группе препарат, способный в терапевтических дозах блокировать как пресинаптические рецепторы, так и рецепторы ангиотензина в кровеносных сосудах [4].

Угнетение и симпто-адреналовой, и ангиотензин-альдостероновой систем приводит к дальнейшему снижению АД - преимущественно, систолического. Поэтому применение эпросартана наиболее выгодно при артериальной гипертензии, характеризующейся преимущественным повы-

шением систолического АД и (или) активацией симпто-адреналовой системы. Таким образом, применение эпросартана представляется особенно перспективным при изолированной систолической гипертензии, артериальной гипертензии после инсульта, при ожирении, стресс-индуцированной, метаболической, алкогольной гипертензии [2].

Нынешнее столетие провозглашено веком «медицины доказательств». Это означает, что для выбора оптимального метода лечения конкретного пациента необходимо сочетанное использование клинического опыта врача и результатов доказательных клинических исследований. Наиболее доказательным следует считать рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, несколько менее доказательно - нерандомизированное исследование с одновременным контролем. Для оценки эффективности эпросартана (Теветена) проведен целый ряд подобных наблюдений.

Многоцентровое, 8-недельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое (243 пациента с артериальной гипертензией легкой и средней тяжести) исследование эпросартана (Теветен в дозе 600 мг 1 раз в сутки) показало, что препарат снижал АД значительно эффективнее, чем плацебо [7]: в группе эпросартана систолическое АД снизилось на 6 мм рт.ст., диастолическое – на 7,5 мм рт.ст.; разница по сравнению с результатами в группе плацебо была статистически достоверной. Терапия считалась эффективной, если диастолическое давление в положении сидя снизилось до 90 мм рт.ст., либо снижение диастолического АД от исходного уровня составило 10 мм рт.ст. и более. В группе эпросартана терапия оказалась эффективной у 42% пациентов, в группе плацебо – у 21%.

Связь между дозой эпросартана и уровнем снижения АД оценена в многоцентровом, двойном-слепом, параллельном, плацебо-контролируемом исследовании на 364 пациентах с исходным уровнем диастолического АД 95-114 мм рт.ст. Оценивалась эффективность терапии эпросартаном в дозе 400, 600, 800, 1200 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо, продолжительность лечения – 8 недель. Результаты представлены в табл. 1. Согласно полученным результатам, оптимальная начальная доза препарата составляет 600 мг в сутки [21].

В 13-недельном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [8] 243 пациента получали эпросартан в суточной дозе 400-800 мг 1-2 раза в сутки. Доза препарата корректировалась в течение первых 9 недель до достижения оптимального гипотензивного эффекта, после чего терапия препаратом в эффективной дозе продолжалась еще 4 недели. Еще раз подтверждено гипотензивное действие эпросартана (диастолическое АД

Таблица 1

Дозозависимое снижение АД при использовании эпросартана

| | Доза эпросартана (мг) | | | |
|--|-----------------------|------|------|------|
| | 400 | 600 | 800 | 1200 |
| Снижение диастолического АД по сравнению с плацебо (мм рт.ст.) | -1,9 | -3,2 | -2,7 | -4,3 |
| Процент больных, у которых терапия оказалась эффективной | 27,8 | 28,8 | 36 | 43,7 |

снизилось в группе лечения в среднем на 9 мм рт.ст. против 4 мм рт. ст. в группе плацебо), причем терапевтический эффект был одинаковым при приеме препарата один или два раза в сутки. Терапия эпросартаном (прием один раз в сутки) оказалась эффективной в 46,8% случаев.

Для оценки выраженности и продолжительности гипотензивного действия пролонгированных препаратов Управление США по контролю за лекарствами и продуктами (Food and Drug Administration – FDA) предложило в 1988-1990 гг. использовать коэффициент «конечный:пиковый» (trough:peak, T/P), т.е. соотношение между наименьшим снижением систолического или диастолического давления в конце междозового интервала и максимальным его снижением на высоте эффекта препарата. Оптимальной представляется гипотензивная терапия, при которой отсутствуют значительные колебания АД в течение суток. По рекомендациям FDA коэффициент «конечный:пиковый» должен быть не менее 50%, т.е. современные гипотензивные средства должны обеспечивать снижение АД через 24 ч после приема не менее чем на 50% от снижения показателей в период максимального гипотензивного действия.

В исследовании Hedner et al. [8] конечный эффект для эпросартана определялся через 24 ч, максимальный - через 3 ч после приема суточной дозы; их отношение составило 67%.

В ряде других исследований оценивалась гипотензивная активность эпросартана по сравнению с другими ги-

потензивными средствами (табл. 2). В 26-недельном, двойном слепом, клиническом (528 пациентов с легкой и средней тяжести артериальной гипертензией в возрасте 21-78 лет) исследовании [6] терапия эпросартаном в дозе 400-600 мг в сутки оказалась эффективнее, чем лечение эналаприлом в дозе 5-20 мг в сутки. Процент пациентов, у которых гипотензивная терапия оказалась эффективной, оказался выше в группе эпросартана (81,7%) по сравнению с группой эналаприла (73,4%). При анализе полученных результатов оказалось, что в подгруппе больных старческого возраста частота случаев «ответа на лечение» оказалась такой же, как и у молодых пациентов [3]. Сходные результаты получены и в другом исследовании, посвященном сравнительной оценке гипотензивного действия эпросартана и эналаприла при легкой и средней тяжести артериальной гипертензии [15].

Сравнительная эффективность эпросартана (400-800 мг в сутки в 2 приема) и эналаприла (10-40 мг в сутки в 1 прием) при тяжелой артериальной гипертензии изучалась в 10-недельном двойном слепом исследовании с участием 118 пациентов (78% из них в возрасте старше 65 лет) [16]. Доза титровалась каждые 2 недели; при необходимости к терапии добавляли гидрохлортиазид (гипотиазид по 25 мг в сутки). Терапия эпросартаном привела к более значимому снижению цифр систолического и диастолического АД по сравнению с эналаприлом; необходимость в дополнительном назначении мочегонных средств оказалась в группах пациентов почти одинаковой (39% больных в группе эпросартана, 37% - в группе эналаприла). Таким образом, эпросартан по сравнению с эналаприлом более эффективно снижает повышенное систолическое АД при тяжелой артериальной гипертензии.

Кроме того, в 4-недельном, двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании с участием 60 пациентов применение эпросартана (600 мг 1 раз в сутки) оказалось эффективнее, чем лечение лосартаном (50 мг 1 раз в сутки). Процент пациентов, у которых терапия оказалась эффективной, составил 73% в группе эпросартана и 53% - в группе лосартана [18].

Таблица 2

Снижение систолического и диастолического АД на фоне терапии эпросартаном и другими гипотензивными средствами

| Исследование | Группа больных | Препарат | Изменение сист. АД (мм рт.ст) | Изменение диаст. АД (мм рт.ст) |
|--|--|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 6-недельное, плацебо контролируемое (Opamil S., 1999) | 136 пациентов с легкой и средней тяжести артериальной гипертензией | Эпросартан 600 мг в сутки | -10,5 | -8,7 |
| | | Эналаприл 20 мг в сутки | -11,5 | -7,9 |
| 26-недельное, двойное слепое (Cavras I., Cavras H., 1999) | 528 пациентов с легкой и средней тяжести артериальной гипертензией | Эпросартан 400-600 мг в сутки | -15,5 | -12,9 |
| | | Эналаприл 5-20 мг 2 раза в сутки | -14,7 | -11,9 |
| 10-недельное рандомизированное двойное слепое (Ponticelli C. et al., 1997) | 118 пациентов с тяжелой артериальной гипертензией | Эпросартан 400 мг в сутки | -29,1 | -20,1 |
| | | Эналаприл 10 мг в сутки | - 21,1 | -16,2 |
| 4-недельное рандомизированное двойное слепое (Puig J.G. et al., 1999) | 60 пациентов с легкой и средней тяжести артериальной гипертензией | Эпросартан 600 мг в сутки | -12,7 | -12,4 |
| | | Лосартан 50 мг в сутки | -10,9 | -9,6 |

Следует отметить, что с точки зрения «медицины доказательств» в исследованиях должны оцениваться конечные результаты («конечные точки») – смертность от данного заболевания, общая смертность, частота развития опасных для жизни и инвалидизирующих осложнений, частота повторных госпитализаций, качество жизни, частота переломов костей и т.п., а не промежуточные результаты. Практически значимые результаты могут быть получены только при длительном наблюдении за больными (обычно в течение нескольких лет) при низком числе отказа пациентов от участия в исследовании. В настоящее время эффективность эпросартана изучается в двух подобных исследованиях:

1. STARLET - изучение переносимости эпросартана и его влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность; в 5-летнее исследование включены 1500 пациентов со стресс-индуцированной артериальной гипертензией, 1500 больных эссенциальной артериальной гипертензией, 1500 человек контрольной группы;

2. MOSES - изучение сравнительной эффективности эпросартана и нитрендипина в отношении общей смертности, частоты госпитализаций, развития деменции после перенесенного инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения; в исследование включены около 2000 больных артериальной гипертензией.

При использовании эпросартана высокая эффективность терапии сочетается с достаточной ее безопасностью. Согласно данным, полученным в ходе плацебо контролируемых клинических исследований, частота побочных эффектов на фоне терапии эпросартаном не отличается от частоты побочных эффектов в группе плацебо [6] табл. 3. Препарат не влияет на концентрации триглицеридов, общего холестерина или холестерина в составе ЛПНП в крови, а также на уровень сахара в крови. У пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией и почечной недостаточностью различной степени тяжести эпросартан не вызывает задержки натрия или ухудшения функции почек. Эпросартан не оказывает существенного влияния на выведение мочевой кислоты с мочой. Препарат не вызывает и не усиливает кашель.

Эпросартан не влияет на фармакокинетику дигоксина [13], уровень глюкозы при совместном применении с глибенкламидом у больных сахарным диабетом, не провоцирует кровотечение при совместном приеме с непрямими антикоагулянтами [11] и развитие побочного действия ранитидина [19]. В то же время, гипотензивное действие эпросартана потенцируется одновременным приемом гидрохлортиазида (гипотиазида) [6, 16].

Таким образом, эпросартан (Теветен) высокоэффективен для лечения артериальной гипертензии – как умеренной, так и тяжелой, как у молодых пациентов, так и в преклонном возрасте. Его эффективность, по мень-

Таблица 3

Частота побочных эффектов на фоне терапии эпросартаном по сравнению с плацебо

| Побочные эффекты | Эпросартан (n=1202) | Плацебо (n=352) |
|------------------------------------|---------------------|-----------------|
| Головная боль | 10,1% | 10,8% |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 7,9% | 5,4% |
| Ринит | 4,0% | 2,8% |
| Миалгия | 4,0% | 4,0% |
| Фарингит | 3,7% | 2,6% |
| Кашель | 3,5% | 2,6% |
| Синусит | 3,2% | 3,4% |
| Головокружение | 2,9% | 3,7% |
| Диарея | 2,5% | 2,6% |

шей мере, не уступает эффективности других гипотензивных средств (эналаприла, лосартана). Следует особо отметить высокую эффективность эпросартана в отношении повышенного систолического АД: по данным проведенных исследований, при артериальной гипертензии легкой и средней тяжести оно снижается на 10-15 мм рт.ст. при тяжелой артериальной гипертензии - почти на 30 мм рт.ст.

Показания к применению эпросартана: 1) стартовая терапия артериальной гипертензии любой степени тяжести у больных любого возраста 2) систолическая артериальная гипертензия; 3) артериальная гипертензия, резистентная к терапии другими лекарственными средствами; 4) артериальная гипертензия при развитии побочных эффектов от терапии другими лекарственными средствами (в частности, при сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка, после инфаркта миокарда, при диабетической нефропатии в случае появления кашля, при развитии ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ).

Противопоказания к применению эпросартана: повышенная чувствительность к компонентам препарата; второй и третий триместры беременности; грудное вскармливание; ввиду того, что безопасность и эффективность препарата у детей не установлены, его не рекомендуется применять для лечения детей.

Эпросартан (Теветен) назначают внутрь 1 раз в сутки утром, рекомендуемая доза составляет 600 мг в сутки. Препарат можно принимать во время еды или между приемами пищи. Максимальное снижение АД достигается у большинства больных через 2-3 недели лечения. Для пациентов старческого возраста и для больных с печеночной и почечной недостаточностью подбора дозы не требуется.

Литература

1. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: применение при артериальной гипертонии. Русский медицинский журнал, 2000, том 8, № 13-14 (114-115), с. 583-586.
2. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Систолическое давление – ключевой показатель диагностики, контроля и прогнозирования риска артериальной гипертензии. Возможности блокады ре-

стороны, пропafenон обычно рассматривается в качестве препарата второго ряда для лечения желудочковых аритмий у больных со структурными заболеваниями сердца.

Частота неврологических и желудочно-кишечных побочных эффектов пропafenона зависит от его дозы. Наиболее часто они встречаются у больных, получающих пропafenон в дозе более 900 мг/сут.

Описаны единичные случаи развития холестатической желтухи, артрита, лейкопении, кожной сыпи, а также повышения печеночных ферментов и появления антинуклеарных антител. Эти побочные эффекты обычно не зависят от дозы пропafenона.

Литература

- Harron D.W.G., Brogden R.N. Propafenone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias. – *Drugs*, 1987; 34: 617-647.
- Funck-Bentano C., Kroemer H.K., Lee J.T., Roden D.M. Propafenone. – *New Engl. J. Med.*, 1990; 322: 518-525.
- Veale D., McComb J.M., Gibson G.J. Propafenone. – *Lancet*, 1990; 335: 979-985.
- Bryson H.M., Palmer K.J., Langtry H.D. et al. Propafenone: a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in cardiac arrhythmias. – *Drugs*, 1993; 45 (1): 85-130.
- Hii J.T.Y., Duff H.J., Burgess E.D. Clinical pharmacokinetics of propafenone. – *Clin. Pharmacokinetics*, 1991; 21: 1-10.
- Axelsson J.E., Chan G.L-Y., Kirsten E.B. et al. Food increase the bioavailability of propafenone. – *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1987; 23: 735-741.
- Latini R., Marchi S., Riva E. et al. Distribution of propafenone and its active metabolites, 5-hydroxypropafenone. – *Amer. Heart J.*, 1987; 113: 843-846.
- Boriani G., Strocchi E., Capucci A. et al. Relationships between debrisoquine hydroxylation and propafenone pharmacokinetics. – *Drug Invest.*, 1990; 2 (2): 114-119.
- Kalow W. Ethnic differences of drug metabolism. – *Drugs*, 1982; 7: 373-400.
- Siddoway L.A., Thompson K.A., McAlister C.R. et al. Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: Clinical and pharmacokinetic consequences. – *Circulation*, 1987; 75: 785-791.
- Lee J.T., Kroemer H.K., Silberstein D.J. et al. The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the b-blockade produced by propafenone. – *New Engl. J. Med.*, 1990; 322: 1764-1768.
- Kessler J.M., Cubeddu L.X. Cardiovascular therapy in patients with organ failure. – In: F.H.Messerli (ed.) *Cardiovascular drug therapy*. – 2nd ed. – Philadelphia, 1996. – pp. 234-250.
- Reiffel J.A., Murray K.T., Prystowsky E.N. Propafenone. — In: F.H.Messerli (ed.) *Cardiovascular drug therapy*. – 2nd ed. – Philadelphia, 1996. – pp. 1349-1362.
- Seipel L., Breihard G. Propafenone – a new antiarrhythmic drug. — *Europ. Heart J.*, 1980; 1:309-313.
- Dukes I.D., Vaughan-Williams E.M. The multiple modes of action of propafenone. – *Europ. Heart J.*, 1984; 5 (1):115-125.
- Podrid P.J., Lown B. Propafenone – a new drug for ventricular arrhythmias – *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1984; 4: 117-125.
- Valderrabano M., Singh B.N. Electrophysiologic and antiarrhythmic effect of propafenone: Focus on atrial fibrillation. – *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 1984; 4: 183-198.
- Shen E.N. Propafenone: a promising new antiarrhythmic agent. – *Chest*, 1990; 98: 434-441.
- Woosley R.L. Antiarrhythmic drugs. – *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1991; 31: 427-455.
- Kowey P.R. Pharmacological effects of antiarrhythmic drugs. Review and update. – *Arch. Intern. Med.*, 1998; 158 (4): 325-332.
- Thompson K.A., Iansmith D.H., Siddoway L.A. et al. Potent electrophysiologic effects of the major metabolites of propafenone in canine Purkinji fibers. — *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1988; 244: 950-955.
- Zipes D.P. Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical and surgical techniques. – In: E.Braunwald (ed.) *Heart disease*. – 5th edition, - Philadelphia, 1997. – pp. 593-639.
- Haefeli E.W., Vozeh S., Huy-Rriem H., Follath F. Comparison of pharmacodynamic effects of intravenous and oral propafenone. – *Clin. Pharmacol. Therapy*, 1990; 48: 245-254.
- Horowitz L.N. Current management of arrhythmias. – Philadelphia, 1991. – pp. 357-364.
- Prystowsky E.N., Heger J.J., Chilson D.A. et al. Antiarrhythmic and electrophysiologic effects of oral propafenone. — *Amer. J. Cardiol.*, 1984; 54: 26D-28D.
- Goy J.-J., Fromer M., Kappenberger L. Electrophysiologic effects of intravenous propafenone at rest, during isoproterenol infusion and during exercise in the Wolff-Parkinson-White syndrome. – *Amer. J. Cardiol.*, 1991; 68: 681-684.
- Gaita F., Guistetto C., Riccardi R., Brusca A. Wolff-Parkinson-White syndrome: Identification and management. – *Drugs*, 1992; 43: 185-200.
- Cherix E.C., Krijne R., Brugada P. et al. Lack of clinically significant β -blocking effect of propafenone. – *Europ. Heart J.*, 1987; 8 (1):53-56.
- Malfatto G., Pessano P., Zaza A. et al. Experimental evidence for beta-blocking properties of propafenone and for their potential clinical relevance. — *Europ. Heart J.*, 1993; 14: 1253-1257.
- Boriani G., Capucci A., Strocchi E. et al. β -blocking properties of propafenone in extensive oxidisers; A study on heart rate behaviour during Holter monitoring – *Drug Invest.*, 1993; 6 (1): 25-32.
- Bigot M.-C., Debruyne D., Bonnefoy L. et al. Serum digoxin levels related to plasma propafenone levels during concomitant treatment. – *J. Clin. Pharmacol.*, 1991; 31: 521-526.
- Lee B.L., Dohrmann M.L. Theophylline toxicity after propafenone: Evidence for drug interaction. – *Clin. Pharmacol. Therapy*, 1991; 52: 353-355.
- Kishore A.G.R., Camm A.J. Guidelines for the use of propafenone in treating supraventricular arrhythmias. – *Drugs*, 1995; 50 (2): 250-262.

Поступила 13/09-2000