

Сравнительная характеристика клинической эффективности ЭПРОСАРТАНА (Теветена) и ЭНАЛАПРИЛА у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением

Л.И. Гапон, Т.И. Петелина, В.А. Калинина

Тюменский кардиологический центр – филиал ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, г. Тюмень

С учетом роли повышенной активности симпатической нервной системы (СНС), как одного из ключевых звеньев взаимосвязи артериальной гипертонии (АГ) и ожирения, в патогенетическом аспекте коррекции АГ в сочетании с абдоминальным ожирением (АО), наряду с традиционно используемыми гипотензивными средствами, особый интерес представляют антагонисты рецепторов ангиотензина II, в частности препарат "двойного механизма действия"- эпросартан мезилат (*Теветен*, компания SOLVAY Pharma). Являясь ярким представителем группы препаратов блокирующих специфические постсинаптические рецепторы AT1 к ангиотензину, расположенные в сосудах, эпросартан обладает дополнительным блокирующим механизмом действия на пресинаптические рецепторы норадренергических нейронов, играющих важную роль в повышении активности СНС. Именно направленность действия на СНС, высокая эффективность в сочетании с достаточной безопасностью, метаболически нейтральное действие, делает эпросартан особенно привлекательным в лечении АГ в сочетании с ожирением (4, 7).

В качестве препарата для сравнения мы остановили свой выбор на ингибиторе ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – эналаприле (эналаприл, компания KRKA), гипотензивная эффективность и метаболически нейтральный эффект которого установлены рядом автором (9).

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка клинической эффективности и влияния на "органы-мишени" монотерапии эпросартаном (теветеном) и эналаприлом у больных АГ с АО.

Материалы и методы

В исследование включены 68 пациентов с АГ I – II степени (35 мужчин, 33 женщины), в

возрасте от 30 – до 60 лет (средний возраст $47,15 \pm 7,6$ лет), с индексом массы тела (ИМТ) – $32,5 \pm 4,7$ кг/м².

Верификация диагноза АГ и статификация больных по группам риска осуществлялись на основании критериев ВОЗ-МОАГ (1999 г.). Для выявления степени ожирения всем больным проведено измерение роста (см) и веса (кг), с расчетом ИМТ, как отношения массы тела (кг) к квадрату роста (м). При оценке степени ожирения использованы критерии разработанные Международной группой по ожирению (IOTF). I степень – ИМТ 25,0-29,9 кг/м², II а и б степень – 30-39,9 кг/м². Наличие АО определялось расчетом индекса талия – бедро (ИТБ) по отношению объема талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) и выставлялось при $ОТ/ОБ \geq 0,95$ у мужчин и $\geq 0,80$ у женщин.

После проведения обследования в условиях "чистого" фона, методом случайной выборки больные были рандомизированы на 2 группы. Первая группа пациентов 35 человек – получали эпросартан в средней суточной дозе 600 мг (однократно утром), вторая группа 21 человек – получали эналаприл в средней суточной дозе 15 мг (одно-двухкратно). Монотерапия препаратами осуществлялась в течение 4 недель амбулаторного наблюдения.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, показателям офисного артериального давления, ИМТ, ИТБ.

Клиническая эффективность монотерапии эпросартаном и эналаприлом оценивалась по гипотензивному эффекту (гипотензивный эффект считался хорошим при снижении уровня систолического АД (САД) ≥ 10 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) ≥ 5 мм рт.ст.; неудовлетворительным – при снижении уровня САД и ДАД ≤ 10 и 5 мм рт.ст., соответственно), по влиянию на показатели суточного профиля АД, по наличию и выраженности побочных эффектов.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось с помощью прибора АВРМ-04 фирмы "Meditech", Венгрия в течение 24 часов. Программа мониторирования: длительность суточного мониторирования 22-24 часа; частота измерений: 8.00 - 23.00 час - 1 раз в 15 мин, 23.00 - 6.00 - 1 раз в 30 мин, 6.00-8.00 - 1 раз в 10 мин. Стандартный срок начала исследования в 9.00-10.00 часов, окончание в то же время следующего дня.

При выполнении СМАД анализировали среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели САД, ДАД; показатель "нагрузки давлением" индекс времени (ИВ) - процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за отдельные временные периоды (днем - 140/90 мм рт. ст., ночью - 120/80 мм рт. ст.); суточный индекс (СИ) САД и ДАД с определением суточного профиля: адекватный суточный профиль - СИ = 10-22% (dipper), недостаточное снижение АД в ночное время - СИ = 0-10% (non-dipper), чрезмерное снижение АД в ночное время - СИ > 22% (over-dipper), повышение АД в ночное время - СИ < 0% (night-peaker); величину утреннего подъема САД и ДАД, определяемую как разницу между максимальным и минимальным значениями в период с 4 до 10 часов утра и скорость утреннего подъема АД, рассчитываемую по формулам: САД_{макс} - САД_{мин} (мм рт ст/ч) / $t_{\text{макс}} - t_{\text{мин}}$ - для САД, где $t_{\text{макс}}$ - время САД_{макс}, $t_{\text{мин}}$ - время САД мин, для ДАД: ДАД_{макс} - ДАД_{мин} (мм рт ст/ч) / $t_{\text{макс}} - t_{\text{мин}}$, где $t_{\text{макс}}$ - время ДАД_{макс}, $t_{\text{мин}}$ - время ДАД мин.

Влияние на состояние органов-мишеней оценивалось по динамике показателей ЭХО-кардиографии. Рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux R.V., индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), как процентное отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. На основании расчета ИММЛЖ, ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ > 116 г/м² у мужчин и > 104 г/м² у женщин (8).

Влияние на функциональное состояние мозгового кровотока оценивалось методом транскраниальной доплерографии средней мозговой артерии (СМА), при этом по динамике показателей линейных скоростей кровотока при проведении функциональных проб с задержкой дыхания (гиповентиляционная) и с учащенным дыханием (гипервентиляционная) оценивали изменение тонуса сосудов. По результатам проб рассчитывались коэффициенты реактивности при задержке и учащении дыхания - КР (+) и КР (-), соответственно. Индекс цереброваскулярной реактивности (ИЦВР), отражающий резерв цереброваскулярной реактивности, определяли по формуле ИЦВР = V СМА

гиповентиляции - V СМА гипервентиляции / V СМА исходный, где V - линейная скорость кровотока.

Полученные результаты подвергали статистической обработке, в анализе использовали пакеты прикладных программ SPSS (SPSS Inc., USA) и STATISTICA (StatSoft, USA). Достоверность полученных результатов оценивали с помощью критерия Стьюдента или непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин. Результаты представлены в виде величин и ошибки средних величин (M+m).

Результаты исследования

Сравнительная характеристика гипотензивной эффективности по динамике уровня офисного САД и ДАД представлена в *таблице 1*.

Из представленных данных следует, что оба препарата сопоставимы по гипотензивному влиянию на офисное САД и ДАД.

При анализе показателей суточного профиля АД (*таблица 2, 3*), выявлено статистически достоверное снижение среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей САД, ДАД, ИВ САД и ДАД в обеих группах больных.

Анализ результатов динамики среднесуточных величин САД и ДАД дали возможность установить, что хороший гипотензивный эффект терапии эпросартаном достигнут по САД и ДАД у 57,6% и 66,7% больных, что равнозначно гипотензивному эффекту терапии эналаприлом (45,6% и 63,5%, соответственно). Целевой уровень АД (140/90 мм рт.ст) в группе больных, получающих эпросартан, достигнут в 60% случаев, в группе больных, получающих эналаприл, в 64% случаев.

Исследования по изучению роли вариабельности АД дают основание рассматривать высокую вариабельность АД как независимый фактор риска поражения органов-мишеней, в частности, формирования ГЛЖ, в связи с чем, одним из требований к антигипертензивным препаратам является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД (6, 11). Анализ полученных результатов исследования указывает на отсутствие достоверного неблагоприятного влияния как терапии эпросартаном, так и эналаприлом на вариабельность АД. Для более детального анализа динамики вариабельности АД мы рассмотрели изменения параметров у пациентов с исходно повышенной и исходно сниженной вариабельностью САД и ДАД на фоне лечения. В качестве нормативов для данного показателя мы использовали критерии, предложенные коллективом авторов во главе с Л.И. Ольбинской и Ж.Д. Кобалава с соавт. (6, 10).

Таблица 1. Сравнительная характеристика динамики офисного САД и ДАД на фоне приема эпросартана 600 мг/сут и эналаприла 15 мг/сут у больных АГ с АО

Мм. рт.ст.	Эпросартан (n=35)			Эналаприл (n=33)		
	До лечения	После лечение	P	До лечения	После лечение	P
САД	149,69±2,04	132,97±2,09	0,000	150,67±2,21	133,33±1,91	0,000
ДАД	95,78±1,19	84,22±1,73	0,000	95,00±1,22	85,84±1,42	0,000

Таблица 2. Сравнительная характеристика динамики САД и ДАД на фоне приема эпросартана 600 мг/сут и эналаприла 15 мг/сут у больных АГ с АО

Мм.рт.ст.	Эпросартан (n=35)		Эналаприл (n=33)	
	До лечения	После лечение	До лечения	После лечение
САД (24)	144,49±1,86	134,50±2,16***	139,49±1,47	130,48±1,39***
САД (дн)	149,53±1,88	139,21±2,19***	145,54±1,49	136,02±1,42***
САД (ноч)	133,19±2,36	124,51±2,49***	126,41±2,25	117,27±1,61***
ДАД (24)	88,38±1,50	82,49±1,86***	85,75±1,28	79,51±1,29***
ДАД (дн)	92,78±1,49	86,11±1,73***	91,24±1,34	84,44±1,33***
ДАД (ноч)	78,70±1,91	74,44±2,01**	74,18±1,57	68,40±1,49***

Примечание. В этой таблице и других: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$.

Таблица 3. Сравнительная характеристика динамики ИВ САД и ДАД на фоне приема эпросартана 600 мг/сут и эналаприла 15 мг/сут у больных АГ с АО

Показатель Мм.рт.ст.	Эпросартан (n=35)		Эналаприл (n=33)	
	До лечения	После лечение	До лечения	После лечение
ИВ САД (24)	68,04±4,22	46,41±4,64***	59,17±3,81	38,39±3,39***
ИВ САД (дн)	66,43±4,08	42,17±4,76***	59,94±4,06	35,48±3,71***
ИВ САД (ноч)	74,69±4,76	55,32±5,70***	58,95±6,00	40,82±4,81***
ИВ ДАД (24)	52,46±4,33	34,84±4,83***	46,02±4,03	27,16±3,23***
ИВ ДАД (дн)	57,77±4,55	37,84±5,08***	54,87±4,65	32,76±4,37***
ИВДАД (ноч)	41,58±5,77	28,94±5,36**	30,31±5,53	15,00±3,15**

Таблица 4. Сравнительная характеристика динамики ЧСС и ДП на фоне приема эпросартана 600 мг/сут и эналаприла 15 мг/сут у больных АГ с АО

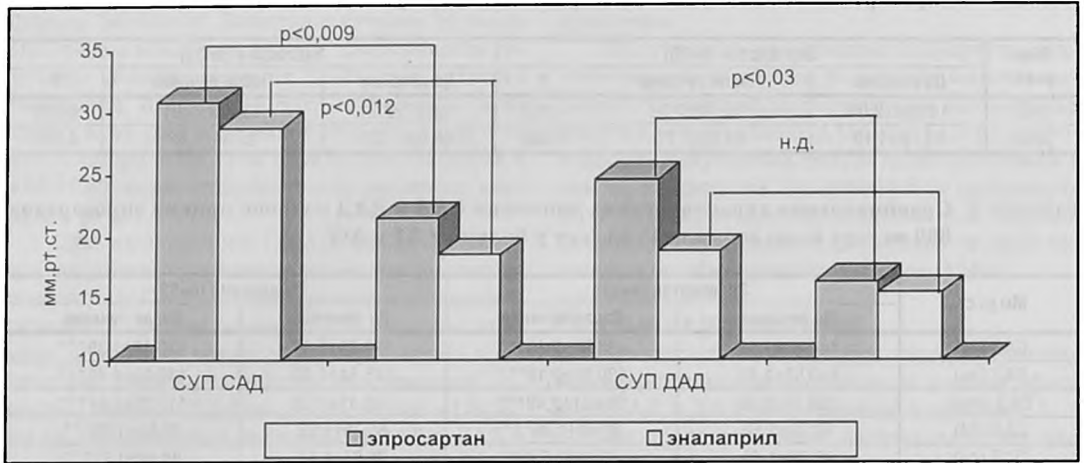
Показатель	Эпросартан (n=35)		Эналаприл (n=33)	
	До лечения	После лечение	До лечения	После лечение
ЧСС(24), уд/мин	74,78±1,53	76,16±1,45	74,45±2,01	77,14±2,06
ЧСС(дн), уд/мин	79,72±1,83	80,46±1,69	78,93±2,07	81,71±2,12
ЧСС(ноч), уд/мин	64,98±1,49	67,83±1,47	66,49±2,05	66,44±2,11
ДП(24)	108,24±2,90	102,70±2,85*	103,59±2,88	100,12±2,85
ДП(дн)	118,77±3,17	110,76±3,19**	113,92±3,00	109,66±2,99*
ДП(ноч)	86,81±2,80	85,21±3,07	84,60±2,24	78,63±2,79*

Таблица 5. Показатели цереброваскулярной реактивности у больных АГ с АО на фоне терапии эпросартаном 600 мг/сут по данным вентиляционных проб

Группа наблюдения (n=20)	ИЦВР,%	КР (+)	КР (-)
Условная норма	79,8 ± 11,3	1,37 ± 0,06	0,42 ± 0,02
До лечения	43,66 ± 2,16	1,28 ± 0,04	0,22 ± 0,02
После лечения	52,13 ± 2,29**	1,37 ± 0,02*	0,21 ± 0,02

Примечание. * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$

Рисунок 1. Динамика скорости УП САД и ДАД на фоне лечения эпросартаном и эналаприлом



В группе больных, принимавших эпросартан, у 13 пациентов с исходно повышенной вариабельностью САД в дневное время зарегистрировано ее достоверное снижение в среднем на 2,77 мм рт. ст., в ночное время на 4,03 мм рт. ст.; у 9 человек, принимавших эналаприл, зарегистрировано достоверное снижение повышенной вариабельности САД только ночное время, в среднем на 4,41 мм рт. ст.

При анализе динамики вариабельности ДАД: на фоне приема эпросартана у 5 пациентов с исходно повышенной вариабельностью ДАД отмечено достоверное уменьшение показателя в ночное время на 2,47 мм рт. ст.; при лечении эналаприлом достоверных изменений вариабельности ДАД не зарегистрировано.

Достоверных изменений вариабельности САД и ДАД у пациентов с исходно низкой вариабельностью АД в обеих группах выявлено не было.

Таким образом, можно сделать вывод, что эпросартан оказывает нормализующее действие на вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время у пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД, при этом не изменяя нормальных значений показателя. Эналаприл улучшал вариабельность САД только в ночное время.

Важным показателем в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов является ЧСС, которая в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Показателем, объединяющим ЧСС и уровень АД является ДП, которое лучше отражает степень нагрузки на сердечно-сосудистую систему и теснее связано с нейрогуморальным статусом, выраженностью эндотелиальной дисфункции, потребностью миокарда в кислороде, тромбообразованием и др. процессами (10).

Анализ данных проведенного исследования у больных АГ с АО (таблица 4) свидетельствует о том, что в обеих группах больных достоверного изменения ЧСС не произошло. ДП среднесуточное и среднедневное достоверно снизилось в группе больных, получающих эпросартан; среднедневное, средненочное в группе, получающих эналаприл. Полученные результаты подтверждают установленные рядом авторов данные (12, 13) о возможности нарушения регулирующих механизмов симпато-адреналовой системы с возможной ее локальной активацией в органах-мишенях у больных АГ с ожирением, что способствует менее четкому контролю уровня ЧСС у данной категории больных.

Анализ суточных кривых АД демонстрирует рост АД в режиме утренних часов с 4 до 10 часов утра, при этом происходит подъем АД от минимальных значений до дневного уровня. Степень повышения АД в утренние часы определяется повышением активности РААС и СНС, что приводит к агрегации тромбоцитов и является пусковым моментом сосудистых катастроф в ранние утренние часы (13). Анализ проведенного исследования показал отсутствие достоверного изменения величины утреннего подъема САД и ДАД в обеих группах больных.

Изменение скорости утреннего подъема САД и ДАД у больных АГ с АО на фоне лечения эпросартаном и эналаприлом представлены на рисунке 1.

Из представленных результатов видно, что только в группе больных получавших эпросартан достоверно снижается скорость утреннего подъема как САД ($p < 0,009$), так и ДАД ($p < 0,012$). Эналаприл достоверно влияет только на скорость УП САД. Таким образом, эпросартан в отличие от эналаприла способен

Рисунок 2. Изменение суточного ритма САД на фоне лечения эпросартаном

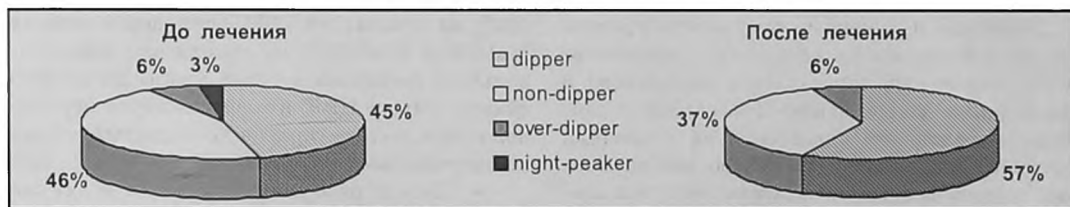
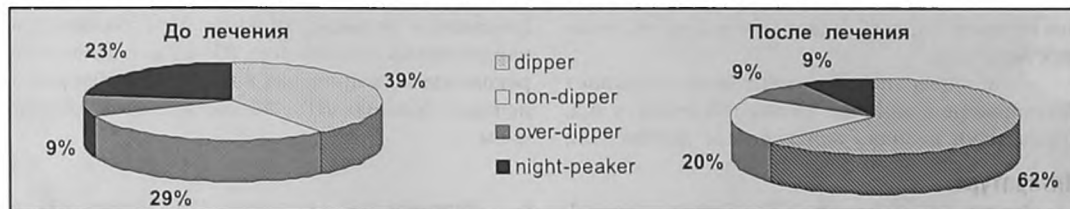


Рисунок 3. Изменение суточного ритма ДАД на фоне лечения эпросартаном



обеспечить более адекватной контроль АД в ранние утренние часы у больных АГ с АО, что имеет важное значение для профилактики сердечно-сосудистых катастроф в это время суток.

Изменение суточного ритма САД и ДАД на фоне монотерапии эпросартаном и эналаприлом представлено на рисунках 2, 3.

По результатам проведенного анализа выявлено, что у больных АГ с АО эпросартан оказывает благоприятное влияние на СИ САД и ДАД. Адекватный суточный ритм, т.е. процент лиц с оптимальным снижением САД и ДАД во время ночного сна (группа - dipper) среди обследованных больных достоверно ($p < 0,05$, $p < 0,02$, соответственно) повысился только в группе эпросартана за счет снижения процента больных из групп non - dipper и over - dipper.

Важным свойством гипотензивного препарата является воздействие на "органы-мишени", в первую очередь на ГЛЖ и функциональное состояние сосудов головного мозга.

С учетом того, что ГЛЖ остается независимым от АД фактором риска заболеваемости и смертности, обусловленной развитием застойной сердечной недостаточности, снижением кардиального резерва, возникновением аритмии и риска внезапной смерти (8, 14), препараты способные вызвать обратное развитие процесса наиболее предпочтительны в осуществлении долгосрочной монотерапии.

Сравнительная характеристика влияния эпросартана и эналаприла на ММЛЖ и ИММЛЖ свидетельствуют о том, что в проводимом исследовании только эпросартан достоверно снизил ММЛЖ ($244,37 \pm 9,68$ против $235,08 \pm 9,76$ г/м, $p < 0,05$) и ИММЛЖ ($125,68 \pm 4,65$ против $121,03 \pm 4,52$ г/м², $p < 0,05$). Несмотря на

то, что снижение ММЛЖ менее 10% , по мнению ряда авторов (8) , не дает нам основания говорить о развитии кардиопротективного эффекта на фоне монотерапии эпросартаном в наблюдаемые нами сроки исследования, выявленное в нашем исследовании благоприятное влияние эпросартана на динамику ММЛЖ уже на 4-неделе терапии, подтверждаются данными ряда авторов о возможном достоверном снижении ММЛЖ и ИММЛЖ при краткосрочной терапии (2, 5).

Феномен частого сочетания АГ, ожирения и сосудистых заболеваний хорошо известен. Закономерным итогом совокупности данных состояний является развитие острых нарушений мозгового кровообращения (1, 3).

При сравнительном анализе исходных показателей функционального состояния мозгового кровотока у больных АГ с АО по сравнению с больными АГ мы не выявили достоверных различий.

Однако, как видно из представленных данных в таблице 5, терапия эпросартаном привела к достоверному ($p < 0,01$) повышению индекса ЦВР у больных АГ с АО, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на тонус церебральных сосудов и является перспективным направлением в комплексной коррекции мозговой гемодинамики у данной категории больных. На фоне монотерапии эналаприлом достоверных изменений индекса ЦВР отмечено не было.

Анализ клинической эффективности проводимой эпросартаном и эналаприлом терапии показал, что в проведенном исследовании побочных эффектов на фоне приема эналаприла зарегистрированы не были. На фоне приема эпросартана отмечена головная боль у 1 пациента (3%), которая нивелировалась ко второй

неделе терапии и не потребовала отмены препарата.

Обобщая полученные результаты сравнительного исследования клинической эффективности монотерапии эпросартаном (теветеном) и эналаприлом можно заключить, наряду с равноценным влиянием перапатаров на показатели офисного АД, показатели АД во все временные интервалы суток, показатели "нагрузки давлением", благодаря наличию дополнительного действия на СНС, эпросартан (теветен) в отличие от эналаприла обладает рядом дополнительных эффектов:

- Монотерапия эпросартаном оказывает благоприятное влияние на вариабельность АД, нормализуя исходно повышенные показатели;

Литература

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. / Терапевтический архив. - 2001. - № 8. - С. 69-72.
2. Богачев Р.С., Базина И.Б., Долгинцева С.А. и др. Влияние эналаприла на состояние миокарда левого желудочка и механизмы атерогенеза у больных артериальной гипертонией. // Кардиология. - 2000. - №12. - С.61-63.
3. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М: Медицина, 1997. - 287с.
4. Верткин А.П., Тополянский А.В. Эффективность и безопасность эпросартана с позиции "медицины доказательств". // Российский кардиологический журнал. - 2001. - №4 (30). - С. 63- 66.
5. Гургенян С.В., Адамян К.Г., Ватинян С.Х. и др. Регрессия гипертрофии левого желудочка под влиянием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла у больных гипертонической болезнью. // Кардиология. - 1998. - №7. - С. 7-11.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.М. и др., Клиническое значение суточного мониторирования АД для выбора тактики лечения больных артериальной гипертонией. // Кардиология 1997; 9: 98-104.
7. Леонова М.В., Тхостова Э.Б., Клиническая фармакология эпросартана- нового антагониста рецепторов ангиотензина II. // Москва, 2000. -234 с.
8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертонии: клиническое значение, диагностика, влияние антигипертензивных препаратов. // Клиническая медицина. 2000. N 10. С 10-17.
9. Милягин В.А., Милягина И.В., Хозяинова Н.Ю. Влияние эналаприла на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных с семейной и несемейной формами артериальной гипертонии. / Кардиология, 2000, 6, С. 55-58.
10. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Анализ суточных профилей "двойного произведения" в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных лекарств. // Российский кардиологический журнал 2000. N 4.(24). С.52-55.
11. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. Et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. J. // Hypertens. 1993. V.11. P. 1133-1137.
12. Parati G., Pompidossi O., Albini E. Et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability and severiti of target-organ damage in hypertension. J. //Hypertens. 1987. V.5. P. 93-98.
13. Schillaci J, Vencedchia P., Benemio J., Porcellati C. Blood pressure rise and ischemic stroke // Lancet - 1995, vol. 346, P. 1366 - 1367.
14. Tofler J.H., Brezinski D., Schafer A.J. et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. / N. Engl. J. Med. - 1987, vol. 317, P. 1514 - 1518.

Фармацевтическая компания "АС-Бюро"



**Весь спектр лекарственных препаратов
для профилактики и лечения неврологических заболеваний**

Тел.: (343) 375-88-77

E-mail: manager@asburo.ru