

Эффективность терапии эпросартаном у больных с артериальной гипертензией, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку

Ю.М. Поздняков, А.М. Уринский, Р.А. Кузнецов, С.В. Белоносова, И.Б. Рыжикова, И.Д. Бондаренко, О.В. Патрихалкина

Московский областной кардиологический центр. г. Жуковский, Россия

Eprosartan therapy effectiveness in arterial hypertension patients after stroke or transient ischemic attack

Yu.M. Pozdnyakov, A.M. Urinsky, R.L. Kuznetsov, S.V. Belonosova, I.B. Ryzhikova, I.D. Bondarenko, O.V. Patrikhalkina

Moscow Regional Cardiology Center. Zhukovsky, Russia.

Цель. Изучить эффективность, безопасность и динамику когнитивных функций при лечении эпросартаном больных артериальной гипертензией (АГ), перенесших мозговой инсульт (МИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), в сравнении с традиционной антигипертензивной терапией.

Материал и методы. В исследовании участвовали 60 больных АГ, перенесших МИ или ТИА. Пациенты были рандомизированы на 2 равные группы. Средний возраст в I группе составил $62,2 \pm 7,8$ лет, во II – $59,8 \pm 6,7$ лет; продолжительность АГ: $9,5 \pm 3,5$ и $9,8 \pm 3,2$ лет соответственно. I группа получала в течение 3 месяцев эпросартан в дозе 600 мг/сут. в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом при недостижении целевого уровня артериального давления (АД). II группа лечилась традиционными антигипертензивными средствами. Во время 4 визитов измерялись АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), определялся индекс массы тела; оценивалась переносимость препаратов. В начале и конце исследования регистрировали электрокардиограмму, выполняли эхокардиографию, суточное мониторирование АД (СМАД), психотестирование по опроснику Бека и MMSE.

Результаты. У 2 (6,7%) пациентов во II группе были диагностированы повторные эпизоды ТИА. В обеих группах отмечалась достоверная положительная динамика всех показателей АД при ручном измерении различия между показателями в конце лечения были статистически значимыми в пользу группы эпросартана. Отмечено достоверное снижение уровня депрессивных расстройств и когнитивных нарушений в I группе.

Заключение. Эпросартан – эффективное антигипертензивное средство для лечения АГ, обладающее церебропротективными свойствами у больных, перенесших МИ или ТИА, в качестве монотерапии, и в комбинации с диуретиком.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, когнитивная функция, лечение, эпросартан.

Aim. To study effectiveness, safety, and dynamics of cognitive function in eprosartan therapy among arterial hypertension (AH) patients after stroke (S) or transient ischemic attack (TIA), comparing to standard antihypertensive therapy.

Material and methods. The study included 60 AH patients, who underwent S or TIA. All participants were randomized to two equal groups. Mean age in Group I was $62,2 \pm 7,8$ years, in Group II – $59,8 \pm 6,7$ years; AH duration – $9,5 \pm 3,5$ and $9,8 \pm 3,2$ years, respectively. For 3 months, Group I received eprosartan (600 mg/d), as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide, if target blood pressure (BP) level was not achieved. Group II received standard antihypertensive therapy. At 4 visits, BP, heart rate, body mass index were measured; medication tolerability was assessed. At the baseline and at the end of the study, electrocardiography, echocardiography, 24-hour BP monitoring (BPM), psychological testing with Beck and MMSE questionnaires were performed.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: 556-64-71

Факс: 556-64-71

e-mail: mokz@yandex.ru

Results. In 2 patients (6,7%) from control Group II, recurrent TIA episodes were registered. In both groups, a significant positive dynamics of all manually measured BP parameters was observed. At the end of the study, BP positive dynamics was more manifested in eprosartan group. Moreover, in Group I, depression and cognitive dysfunction levels substantially decreased.

Conclusion. Eprosartan is an effective antihypertensive agent for AH treatment, with cerebroprotective effects in S and TIA patients, that could be used as monotherapy or in combination with a diuretic.

Key words: Arterial hypertension, stroke, transient ischemic attack, cognitive function, therapy, eprosartan.

Артериальная гипертензия (АГ) — самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ). По данным эпидемиологических исследований, повышенное артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт.ст. диагностируется у 40% взрослого населения России [1]. Тяжесть и прогноз течения АГ во многом зависят от развития сосудистых осложнений. Один из главных органов-мишеней при АГ — головной мозг. Функциональные и органические изменения сосудов головного мозга и связанная с ними симптоматика часто занимают ведущее место в клинической картине АГ [2]. Чем раньше манифестирует АГ, тем больше вероятность развития цереброваскулярных осложнений (ЦВО) и когнитивных нарушений в последующем [3]. В свою очередь, ЦВО: мозговой инсульт (МИ) и транзиторная ишемическая атака (ТИА), значительно ухудшают качество жизни и прогноз у пациентов с АГ. МИ служит одной из главных причин смертности и инвалидизации во всех развитых странах мира. Ежегодно в мире ~ 10 млн. человек переносят МИ, а в России > 450 тыс. [4]. По опубликованным данным [5] Россия занимает 2 место в мире по частоте МИ, тогда как США — 27 место, хотя распространенность АГ в этих странах примерно одинакова. Известно также, что МИ в России возникают в 4 раза чаще, чем в странах западной Европы. Ежегодная смертность от МИ в России составляет 1,23 на 1 тыс. населения. По данным Национального регистра инсульта [6] 31% пациентов, перенесших МИ, требуют ухода за собой, и лишь 20% пациентов могут вернуться к труду. В основе этих медико-социальных проблем часто стоит стойкое нарушение когнитивной функции и развитие деменции. Можно ли предупредить эти процессы?

Обратная связь между эффективным контролем АД при АГ и риском развития когнитивного дефицита, деменций разного типа доказана рядом популяционных исследований. В многоцентровом исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) было показано, что больные, получавшие ан-

тигипертензивную терапию, достоверно реже страдали когнитивными расстройствами, чем пациенты, которым коррекцию АД не проводили [7]. В исследовании SYSTEUR (Systolic hypertension- Europe), на фоне применения антагонистов кальция (АК) в комбинации с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в 50% случаев удавалось предотвратить развитие деменции [8]. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [9] терапия ИАПФ в комбинации с индапамидом статистически значимо (34%) снижала частоту развития деменции у пациентов, перенесших МИ. Поиск оптимальных лекарственных средств и их сочетаний для ведения больных после МИ и ТИА продолжается. Особые надежды в последние годы связывают с антагонистами рецепторов АТ₁ (АРА). Они обладают выраженными антигипертензивным и органопротективным эффектами, уменьшают продукцию альдостерона и катехоламинов. При этом АРА хорошо переносятся пациентами. Результаты ряда крупномасштабных исследований: LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension), RENAAL Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), IRMA (Irbesartan Microalbuminuria Trial), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [10] показали снижение риска ЦВО у пациентов с АГ, принимающих АРА. Наиболее убедительные результаты в отношении церебропротективного действия АРА (эпросартана) у больных АГ, перенесших МИ, были получены в мультицентровом, клиническом исследовании MOSES (Morbidity and Mortality post Stroke: Eprosartan vs nitrendipine for Secondary Prevention) [11]. Результаты этого исследования: снижение на 20% в группе эпросартана комбинированного риска смерти от всех причин и развития ССЗ и цереброваскулярных болезней (ЦВБ). В этой же группе на 25% уменьшился риск повторных МИ и ТИА, на 30% снизилась частота распространения деменции.

Целью работы было изучить клиническую эффективность, переносимость и динамику когнитивных функций при лечении эпросартаном (Теветен®, Солвей Фарма, Германия) у больных АГ, перенесших МИ или ТИА, в сравнении с традиционной антигипертензивной терапией.

Материал и методы

В рандомизированное, открытое, сравнительное исследование были включены 60 пациентов с АГ, перенесших МИ или ТИА, без значимой сопутствующей патологии, способной повлиять на эффективность антигипертензивной терапии, а также без противопоказаний к терапии АРА. Симптоматическая АГ исключалась до начала исследования. Все пациенты были разделены на 2 равные группы (таблица 1). I группа получала в течение 3 месяцев Теветен® в дозе 600 мг/сут. в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом (12,5 мг с визита № 2; 25 мг с визита № 3) при недостижении целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. II (контрольная) группа в течение того же времени принимала традиционную антигипертензивную терапию, включающую: β-адреноблокаторы (БАБ), диуретики, ИАПФ, АК и их комбинации.

Всем пациентам во время 4 контрольных визитов (раз в месяц): измеряли АД (сидя и стоя), частота сердечных сокращений (ЧСС); определяли индекс массы тела (ИМТ); оценивали переносимость лекарственных препаратов. В начале и конце исследования (визит № 1, 4) регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) с определением вольтажных критериев гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате IDEА AU 4 (Италия, «Esoute Biomedica») для диагностики ГЛЖ и определения фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Выполняли суточное мониторирование (СМ) АД на регистраторе фирмы «Schiller», Швейцария, с расчетом среднего (суточного, дневного и ночного) систолического и диастолического АД (САД и ДАД), индекса нагрузки временем (ИН) и вариабельность (Var) САД и ДАД. При психотестировании использовали опросник Бека и MMSE для определения наличия и динамики депрессивных расстройств и когнитивных нарушений.

Статистическая обработка результатов выполнена

с использованием компьютерной статистической программы Statistica 6.0. Для оценки признаков вычисляли средние значения, средние квадратические отклонения, для сравнения двух групп по одному признаку, характеризующемуся нормальным распределением, использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения двух групп по признаку, вид распределения которого отличался от нормального, применяли критерий Манна-Уитни.

Результаты

Все 60 пациентов завершили исследование. У 2 пациентов в группе контроля (6,7%) за период наблюдения были диагностированы повторные эпизоды ТИА, в то время как в основной группе подобные эпизоды отсутствовали. За время исследования имела место следующая динамика показателей: ЧСС в I группе снизилась с $76 \pm 12,4$ уд/мин. до $73 \pm 10,9$ уд/мин. ($p=0,29$); во II группе — с $75 \pm 14,6$ уд/мин. до $69 \pm 11,5$ уд/мин. ($p=0,26$). Эту тенденцию можно объяснить частым назначением БАБ в контрольной группе (63,3%). Средний показатель САД при измерении сидя и стоя в I группе составил $159,5 \pm 23,4$ мм рт. ст. в начале исследования и $138 \pm 18,6$ мм рт. ст. — в конце ($p=0,042$); во II группе — $159,9 \pm 24,1$ мм рт. ст. и $144,7 \pm 18,9$ мм рт. ст. соответственно ($p=0,047$). Различия между основной и контрольной группами по этому показателю в конце исследования оказались статистически значимыми ($p=0,048$). Средний показатель ДАД при измерении сидя и стоя в I группе — $96,4 \pm 11,2$ мм рт. ст. в начале исследования и $78,2 \pm 8,8$ мм рт. ст. — в конце ($p=0,032$); во II группе — $95,7 \pm 12,7$ мм рт. ст. и $84,2 \pm 11,9$ мм рт. ст. соответственно ($p=0,047$). Различия между основной и контрольной группами по этому показателю в конце исследования также были статистически достоверными ($p=0,043$).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов основной (I) и контрольной (II) групп (M±δ)

Показатель	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)
Пол (м/ж)	5/25	10/20
Средний возраст, лет	$62,2 \pm 7,8$	$59,8 \pm 6,7$
Продолжительность АГ, лет	$9,5 \pm 3,5$	$9,8 \pm 3,2$
Число пациентов, перенесших МИ в анамнезе n (%)	8 (26,7)	9 (30)
Число пациентов, перенесших ТИА в анамнезе n (%)	22 (73,3)	21 (70)
Исходное среднее значение АД, измеренного в положении сидя и стоя, мм рт. ст.	$159,5 \pm 23,4$ / $96,4 \pm 11,2$	$159,9 \pm 24,1$ / $95,7 \pm 12,7$

Примечание: при сравнении групп все различия недостоверны, $p > 0,05$ во всех случаях.

ИМТ в начале исследования составил в I группе в среднем $29,7 \pm 2,4$ кг/м², а к концу $28,7 \pm 2,4$ кг/м² ($p=0,35$); во II группе – $29,6 \pm 2,4$ и $28,7 \pm 2,3$ кг/м² соответственно ($p=0,36$). Признаки ГЛЖ по данным ЭКГ и ЭхоКГ в обеих группах не претерпели статистически значимых изменений, что можно объяснить малым сроком исследования. По результатам СМАД зафиксирована положительная динамика показателей в обеих группах более выраженная в I (таблица 2).

У 11 больных I группы (36,7%) целевой уровень АД был достигнут при использовании 600 мг/сут. Теветена®; у 8 (26,7 %) – 600 мг/сут. Теветена® + 12,5 мг гидрохлортиазида, у 6 (20%) пациентов при 600 мг/сут. Теветена® + 25 мг гидрохлортиазида. Таким образом, у 83,4% больных был достигнут целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст.; у 5 пациентов (16,6%) АГ перешла из «умеренной» (160/100–179/109 мм. рт. ст.) в «мягкую» (140/90–159/99 мм рт. ст.). Во II группе у 16 (53,3%) больных также был достигнут целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст., у 14 (46,7%) пациентов АГ перешла из «умеренной» в «мягкую».

Депрессивные расстройства в начале исследования по опроснику Бека были обнаружены у 15 пациентов I группы – среднее значение $20,9 \pm 4,5$ балла, к концу исследования у 6 больных – $16,4 \pm 3,9$ ($p=0,009$); во II группе депрессивные расстройства в начале – $20,3 \pm 5,7$ балла

и по окончании исследования – $19,2 \pm 5,1$, были зарегистрированы у 14 пациентов ($p>0,05$). Различия между основной и контрольной группами по этому показателю в конце исследования оказались статистически достоверными ($p=0,002$).

Когнитивные нарушения по шкале MMSE у пациентов I группы до исследования были выявлены у 7 – среднее значение $25,9 \pm 6,1$ балла, в конце у 2 – $29,9 \pm 5,3$ ($p=0,031$); во II группе у 8 больных в начале исследования – $26,2 \pm 6,4$ балла и 7 в конце – $26,6 \pm 4,7$ соответственно ($p=0,098$). Различия между группой эпросартана и контрольной группой по этому показателю в конце исследования были статистически значимыми ($p=0,019$).

В I группе нежелательные явления, связанные с приемом Теветена® отсутствовали. Во II группе у 5 человек (16,7%) наблюдались побочные явления, характерные для ИАПФ (сухой кашель) и БАБ (мышечная слабость, головокружение).

Выводы

Теветен® (эпросартан) является эффективным антигипертензивным средством для лечения АГ, обладает церебропротективными свойствами у больных, перенесших МИ или ТИА, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с диуретиком – гидрохлортиазидом (новая лекарственная форма Теветен® плюс).

Таблица 2

Сравнительная эффективность антигипертензивной терапии в 2 исследуемых группах по данным СМАД ($M \pm \delta$)

Показатель	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Статистическая значимость, p_{1-2}
Среднее (сут.) САД, мм рт. ст. (до лечения).	$143,2 \pm 9,8$	$145,2 \pm 10,3$	$> 0,05$
Среднее (сут.) САД, мм рт. ст. (на фоне терапии).	$120,0^* \pm 8,1$	$126,9^* \pm 10,3$	$0,039$
Среднее (сут.) ДАД, мм рт. ст. (до лечения)	$84,3 \pm 6,6$	$85,8 \pm 7,1$	$> 0,05$
Среднее (сут.) ДАД, мм рт. ст. (на фоне терапии)	$70,2^* \pm 7,9$	$77,1^* \pm 6,3$	$0,041$
ИН (времени) САД, % (до лечения)	$65,1 \pm 10,6$	$69,2 \pm 11,3$	$> 0,05$
ИН (времени) САД, % (на фоне терапии)	$39,3^* \pm 8,6$	$59,4^* \pm 9,3$	$0,021$
ИН (времени) ДАД, % (до лечения)	$70,4 \pm 10,2$	$72,1 \pm 12,5$	$> 0,05$
ИН (времени) ДАД, % (на фоне терапии)	$34,8^* \pm 6,6$	$40,8^* \pm 5,7$	$0,045$
Вар САД (сут.), % (до лечения)	$17,8 \pm 2,6$	$16,9 \pm 2,5$	$> 0,05$
Вар САД (сут.), % (на фоне терапии)	$13,8^* \pm 1,9$	$15,7^* \pm 1,7$	$0,001$
Вар ДАД (сут.), % (до лечения)	$15,9 \pm 2,1$	$15,6 \pm 2,2$	$> 0,05$
Вар ДАД (сут.), % (на фоне терапии)	$12,2^* \pm 1,1$	$13,5^* \pm 1,4$	$0,003$

Примечание: * - $p<0,05$ (статистически значимые различия в пределах одной группы до лечения и на фоне терапии).

Теветен® статистически значимо снижает средние уровни САД и ДАД, а также улучшает другие показатели СМАД: ИН, Вар АД, более эффективно, чем при традиционной антигипертензивной терапии.

В результате терапии Теветеном® отмечено статистически значимое снижение уровня депрессивных расстройств и когнитивных нарушений.

Теветен® хорошо переносится больными.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
2. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. Санкт-Петербург 2002; 416: 164-8.
3. MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2000; 342: 50-2.
4. Сковцова В.И. Эпидемиология цереброваскулярных нарушений и их связь с АГ. Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е.И.Чазова. Москва 2005; 784: 217-45.
5. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипертонические кризы: классификация, диагностика осложнений, лечение. Кардиология 1999; 12: 86-90.
6. Гусев Е.И., Сковцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва «Медицина» 2001.
7. Litbell H, Hanson L, Skoog I. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. J Hypertens 2004; 22(8): 1605-12.
8. Frishman WH. Are antihypertensive agents protective against dementia? A review of clinical and preclinical data. Heart Dis 2002; 4(6): 380-6.
9. Chalmers J, MacMahon S. Perindopril protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS): interpretation and implementation. J Hypertens Suppl 2003; 21(5); 9-14.
10. Ольбинская Л.И. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е.И.Чазова. Москва 2005; 784: 596-615.
11. Schrader J, Luders S, Kulschevski A, et al. for the MOSES study group. Morbidity and mortality after Stroke — Eprosartan vs Nitrendipine in Secondary Prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36: 1218-26.

Поступила 25/08-2006