

Клинический опыт применения блокатора рецепторов ангиотензина II при артериальной гипертонии

Атарбаева В.Ш., Мырзагулова А.О., Абзалиева С.А., Семгалиев Н.К.
Белоносова И.Н., Ким З.Г., Нукутова Б.Т.

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК
УДК 616.12-008.331.1:615.224

В последних рекомендациях Европейского общества артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) отнесены к средствам первой линии в лечении артериальной гипертонии наряду с диуретиками, β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистами кальция. Эксперты выделили ряд состояний, при которых блокаторы АТ1-рецепторов предпочтительны, в том числе бессимптомное поражение сердца и почек, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность, сахарный диабет [1].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II - один из новых и наиболее динамично развивающихся классов антигипертензивных препаратов. БРА подавляют активность ангиотензина II, являющегося частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), наиболее изученной и одной из важнейших систем в регуляции артериального давления (АД). Установлено, что повышение активности РААС ведет не только к артериальной гипертонии (АГ), но и повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, ремоделирования сердца и сосудов [1,2]. БРА, подавляя активность РААС, блокируют действие ангиотензина II, независимо от пути его образования, и не вызывают накопления брадикинина. С последним связывается не только появление сухого кашля при применении ингибиторов АПФ, но также и снижение скорости клубочковой фильтрации, поскольку в эксперименте одновременное назначение антагониста брадикинина предотвращало это осложнение. Показана высокая эффективность и безопасность БРА при реноваскулярной АГ. Важными достоинствами препаратов этой группы являются сохранение постоянной концентрации и равномерное антигипертензивное действие при однократном приеме, отсутствие привыкания и преимущественно печеночный путь выведения [3,4].

В связи с чем, применение БРА у пациентов с артериальной гипертонией является обоснованным. С этих позиций большой интерес представляет лосартан (Ресило), селективный антагонист АТ1-рецепторов ангиотензина II.

Целью исследования явилось: изучение клинической эффективности и безопасности препарата «Ресило» при артериальной гипертонии.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 30 больных с АГ 2 степени, риск 3, из них 14 мужчин и 16 женщин в возрасте от 33 до 60 лет (в среднем $46,5 \pm 2,3$ лет, продолжительность заболевания – $9,8 \pm 2,3$ года. За 10 дней до обследования были отменены все ранее применявшиеся препараты. В случае значительного повышения АД больным назначались короткодействующие антигипертензивные препараты. Диагноз артериальной гипертонии устанавливался согласно классификации ВОЗ/МОАГ, 1999г.

В процессе исследования были использованы критерии отбора и согласие больных. Контролем биохимических показателей служила группа практически здоровых лиц

(30 человек), сопоставимых по полу и возрасту. Основная группа – 30 больных АГ принимали Ресило (фарм. фирма «Dr. Reddy's Laboratories Ltd.») в дозе 50 мг -100 мг в сутки, в течение 3 месяцев.

Пациентам проводились общеклинические и биохимические исследования – общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень креатинина и мочевины крови. ЭКГ в 12 общепринятых стандартных отведениях. У всех исследуемых до начала лечения оценивались следующие показатели: исходная частота сердечных сокращений (ЧСС); систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью аппарата BPLab® (Россия) с последующей компьютерной обработкой данных. Оценивался стандартный набор показателей циркадианного ритма АД. Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 минут, в период ночного сна — 30 минут. За период бодрствования произвольно был выбран интервал между 7 и 22 часами, за период ночного сна — между 22 и 7 часами.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате " Vivid 7" фирмы General Electric по методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, конечный систолический и конечный диастолический размеры ЛЖ. Величина конечного диастолического, конечного систолического и ударного объемов сердца определяли по формуле L Teichholtz и соавт. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по методике Penn. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ее к площади поверхности тела. За нормальные принимались значения ИММЛЖ менее 134 г/м^2 для мужчин и менее 110 г/м^2 для женщин.

Переносимость препарата регистрировалась как хорошая при отсутствии побочных эффектов, удовлетворительная – при наличии побочных явлений, преходящих и не требовавших отмены препарата, неудовлетворительная – при возникновении побочных явлений, потребовавших отмены препарата.

Сроки исследования: исход и 3 месяца от начала терапии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики с вычислением для каждого показателя средней величины (M), ошибки средней (m) и критерия t-Стьюдента с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000.

Результаты собственных исследований

На протяжении всего периода наблюдения (3 месяца) уровень систолического и диастолического артериального давления в изучаемой группе достоверно снизился: САД снизилось до $125,5 \pm 4,6$ мм рт.ст., ДАД достигло $78,3 \pm 3,2$ мм рт.ст.

По данным суточного мониторирования АД (СМАД)

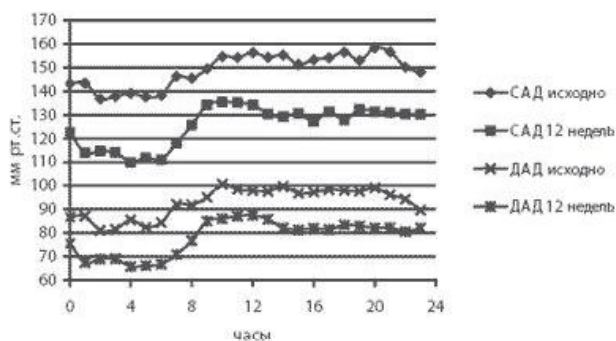


Рисунок 1 - Динамика суточного профиля АД при лечении Ресило



Рисунок 2.

на фоне терапии Ресило у 30 больных с АГ достоверно снизились: дневное САД ($\Delta = -36,5 \pm 2,1$ мм рт.ст. $p < 0,001$) и ночное САД ($\Delta = -25,9 \pm 1,7$ мм рт.ст. $p < 0,001$), дневное ДАД ($\Delta = -13,8 \pm 1,2$ мм рт.ст. $p < 0,05$) и ночное ДАД ($\Delta = -1,4 \pm 1,3$ мм рт.ст. $p < 0,05$) (рисунок 1). Пульсовое АД (ПАД) за 24 часа, день и ночь достоверно снизилось ($p < 0,001$) (таблица 1). Целевой уровень АД по результатам СМАД был достигнут в дневные часы у 80% больных, в ночные у 72%, за 24 часа у 88% больных.

Таблица 1 - Динамика показателей суточного профиля АД на фоне терапии Ресило у больных АГ

Показатель	Исходно	После лечения	p
САД (24), мм рт.ст.	162,0±8,5	125,5±4,6	<0,001
ДАД (24), мм рт.ст.	94,1±7,3	78,3±3,2	<0,05
ПАД (24), мм рт.ст.	67,9±19,5	47,2±17,2	<0,05
ЧСС (24), уд/мин	73,2±19,0	72,7±18,8	нд
САД (д), мм рт.ст.	159,3±11,9	131,0±11,9	<0,001
ДАД (д), мм рт.ст.	96,8±11,4	83,0±11,5	<0,05
ПАД (д), мм рт.ст.	62,5±10,1	48,0±10,5	<0,05
САД (н), мм рт.ст.	140,4±1,0	114,5±1,1	<0,001
ДАД (н), мм рт.ст.	85,2±1,0	68,8±1,8	<0,05
ПАД (н), мм рт.ст.	55,2±9,5	45,7±8,3	<0,05
ИВ САД (24), %	81,9±17,2	30,8±24,7	<0,001
ИВ САД (д), %	78,2±20,7	27,0±1,2	<0,001
ИВ САД (н), %	89,5±21,8	38,3±34,2	<0,001
ИВ ДАД (24), %	66,1±31,0	23,2±21,0	<0,001
ИВ ДАД (д), %	67,8±32,5	26,8±25,8	<0,001
ИВ ДАД (н), %	62,5±32,5	16,0±18,4	<0,001
Утр. макс. САД, мм рт.ст.	173,2±18,0	159,3±21,4	<0,05
Утр. макс. ДАД, мм рт.ст.	113,3±17,9	95,3±17,7	<0,05
СНС САД, %	8,1±5,9	12,6±7,1	0,04
СНС ДАД, %	11,7±7,1	16,9±8,2	0,02

Показатели «нагрузки давлением» по индексу вариабельности (ИВ) САД и ДАД и индексу пульсового АД статистически достоверно уменьшились за сутки, как в дневное, так и в ночное время ($p < 0,001$). Терапия препаратом «Ресило» не оказывала отрицательного влияния на

исходно нормальную частоту сердечных сокращений (ЧСС) и вариабельность АД (ИВ АД) в дневное и ночное время. Увеличения уровня и скорости утреннего подъема АД (УП АД) у исследуемых пациентов не наблюдалось. Уровень утреннего подъема САД и ДАД достоверно снизился (с $173,2 \pm 18,0$ мм рт.ст. до $159,3 \pm 21,4$ мм рт.ст.; $113,3 \pm 17,9$ мм рт.ст. до $95,3 \pm 17,7$ мм рт.ст., соответственно) ($p < 0,001$), что является положительным фактором, поскольку известно, что в ранние утренние часы регистрируется наибольшее количество случаев инфарктов, инсультов и внезапной смерти [3].

Средняя степень ночного снижения АД (СНС АД) исходно составила $8,1 \pm 5,9 / 11,7 \pm 7,1$ мм рт.ст., на фоне проводимой терапии достоверно увеличилась до $12,6 \pm 7,1 / 16,9 \pm 8,2$ мм рт.ст. ($p = 0,04 / 0,02$). Недостаточная СНС АД и ночная гипертония у больных АГ является неблагоприятным прогностическим фактором вне зависимости от уровня АД в ночные часы. При этом было установлено, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной поражения органов мишеней [4,5].

Следует отметить, что при лечении препаратом «Ресило» выявлена достоверная нормализация и стабилизация уровня САД и ДАД. По данным ЭКГ исходно у 92% пациентов отмечалась гипертрофия левого желудочка, признаки систолической перегрузки - у 12% больных. В динамике на ЭКГ ишемических признаков и систолической перегрузки левого желудочка не наблюдалось. Не выявлено влияния препарата на уровни креатинина и мочевины в крови. Содержание креатинина и мочевины в крови у больных с АГ при лечении представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Уровень креатинина и мочевины в крови у больных с АГ при лечении Ресило

Показатели	Исходно (ммоль/л)	Через 3 месяца (ммоль/л)
креатинин	79,0±0,2	77,5±0,4
мочевина	5,0±0,4	4,8±0,3

При проведении эхокардиографических исследований увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров и объемов, фракции выброса и переднезаднего размера левого желудочка не наблюдалось. Выявлена умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка увеличена в 1,5 раза, $p < 0,05$. По окончании периода наблюдалось достоверное уменьшение Тмжп на 17,3%, Тзслж - на 15,3%. ИММЛЖ уменьшился с $148,6 \pm 5,4$ до $114,2 \pm 5,8$ г/м², $p < 0,05$, рисунок 2.

Индивидуальная переносимость препарата оценивалась по результатам собеседования с больными о развитии побочных явлений, их характере и времени возникновения в процессе лечения. Как показали результаты проведенного нами исследования, препарат «Ресило» не оказывал побочных эффектов у исследуемых нами больных с АГ.

Таблица 3 - Побочные эффекты у больных АГ

Побочные эффекты	Ресило (n = 30)
Головная боль	0
Головокружение	0
Ортостатическая гипотензия	0
Сухой кашель	0
Миалгия	0

Таким образом, терапия препаратом «Ресило» в течение 12 недель способствовала статистически достоверному снижению САД и ДАД. Препарат не оказывал отрицательного влияния на уровень креатинина и мочевины

в крови. Ресило является эффективным, безопасным и метаболически нейтральным препаратом.

Выводы

1. Ресило является эффективным антигипертензивным препаратом, способствующим достижению целевых значений, достоверному снижению скорости утреннего подъема и стабилизации уровня артериального давления у больных с АГ.

2. Терапия препаратом «Ресило» способствовала статистически достоверному уменьшению индекса вариабельности САД и ДАД и индекса пульсового АД как в дневное, так и в ночное время суток.

3. При применении Ресило наблюдалось достоверное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки и уменьшение ИММЛЖ.

4. У пациентов с АГ препарат «Ресило» не оказывал влияния на частоту сердечных сокращений и не вызывал побочных эффектов.

5. Антагонист ангиотензина II - Ресило является метаболически нейтральным, не оказывает отрицательного влияния на уровень креатинина и мочевины в крови, хорошо переносится больными, имеет удобный однократный режим приема, что определяет приверженность больного к лечению этим препаратом.

6. Препарат «Ресило» соответствует требованиям, предъявляемым к современным антигипертензивным препаратам и может быть широко использован в лечении больных АГ.

Литература

1. Goodfriend T.L. Angiotensins: actions and receptors. In *Hypertension* S. Oparil, M. Weber 2000, 11-13.
2. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. Et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2007. - 28. - P. 1462-1536.
3. Швецов М.Ю., Медведева Т.Ю., Оконова Е.Б. и др. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа - новый класс нефропротективных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*, 2002; 11 (2), 62-69.
4. Dahlov B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. - 2002. - 359 (9311). - P.995-1003.
5. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertension*. - 2003. - 21 (5). - P. 875-886.