

Влияние терапии эпросартаном на выраженность гипертензивной реакции, развивающейся при проведении нагрузочного тестирования, у больных с артериальной гипертензией

О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, Е.Я. Лапина, С.В. Макарова

ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме

Цель исследования. Оценка антигипертензивной активности эпросартана у пациентов со стабильной артериальной гипертензией в обычных условиях и при моделировании стрессовой ситуации.

Материал и методы. В исследование включено 18 пациентов с артериальной гипертонией и выявленной гипертензивной реакцией АД при психоментальном тесте. Суточное мониторирование артериального давления, психоментальный тест и велоэргометрическая проба с физической нагрузкой проводились исходно и на фоне 4-х недельной терапии эпросартаном в дозе 600 мг/сутки.

Результаты. На фоне лечения эпросартаном констатировано не только снижение уровня артериального давления, но и уменьшение выраженности гипертензивной реакции в условиях психоментального теста и пробы с физической нагрузкой.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эпросартан, психоментальный тест, проба с физической нагрузкой, гипертензивная реакция

Eprosartan reduced hypertensive reaction of blood pressure attached to mental and physical tests in patients with arterial hypertension

O.P. Schevtchenko, E.A. Praskurnichey, E.Y. Lapina, S.V. Makarova

Pirogov's Russian State Medical University, Moscow
«Clinical hospital» of the Department of affairs management of President of Russian Federation, Moscow

Summary

Aim. To investigate effect of eprosartan blood pressure reaction by daily BP monitoring and stress-testing model in patients with stable arterial hypertension.

Material and methods. 18 patients with stable hypertension and hypertensive reaction in mental stress test were investigated. Daily BP monitoring, mental and physical testing on cycle ergometer were carried out initially and over 4 weeks treatment of eprosartan 600 mg/day.

Results. Therapy of eprosartan 600 mg/day decreased daily BP value not only, but significantly reduced hypertensive BP reaction by mental and physical stress testing.

Key words: arterial hypertension, eprosartan, mental testing, physical testing, hypertensive reaction

Координаты для связи с авторами: 107143, г. Москва, ул. Лосиноостровская, 45

Во время психоэмоционального стресса происходит активация симпатоадреналовой системы, сопровождающаяся увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса, общего периферического сосудистого сопротивления, и как следствие – повышением артериального давления (АД). В современной жизни человека данная приспособительная реакция организма встречается часто и у определенной части лиц в условиях хронического стрессового воздействия может предшествовать стабилизации повышенного артериального давления и развитию артериальной гипертензии [10]. Продолжает дискутироваться вопрос об участии стресса в механизмах, инициирующих развитие артериальной гипертензии. По крайней мере, показано, что в условиях, исключающих стрессовые раздражители, вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) значительно снижена [4, 5, 10].

Стресс-индуцированная артериальная гипертензия – характеризуется повышением АД под воздействием психоэмоциональных факторов на фоне нормального или стабильно повышенного его уровня [6, 8]. Наиболее известными клиническими проявлениями такой формы гипертензии являются «гипертония на рабочем месте» и «гипертония белого халата». Ряд авторов определяют «артериальную гипертензию на рабочем месте» как АГ, развивающуюся при воздействии «рабочей нагрузки». При этом уровень АД, зарегистрированный в рабочее время, превышает его уровень в часы отдыха или имеется разница между среднесуточными показателями в рабочий и выходной день.

Диагностика стресс-индуцированной АГ основана на данных суточного мониторирования АД, а также на результатах других методов, таких как, психоментальная проба, позволяющая моделировать психологический стресс. Предполагается, что у пациентов со стресс-индуцированной реакцией АД имеется более выраженное повышение АД на стрессовые воздействия по сравнению со здоровыми лицами и больными АГ, не имеющими такой реакции.

Перспективность коррекции стресс-индуцированной реакции АГ в настоящее время связывается с появлением новой группы антигипертензивных препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II. Особое место среди них занимает препарат эпросартан, который способен блокировать рецепторы к ангиотензину II не только на уровне сосудистой стенки, но и на пресинаптической мембране нервных окончаний [3]. Это препятствует проявлению эффектов ангиотензина II и подавляет выделение норадреналина – основного медиатора симпатической нервной системы. Таким образом, эпросартан

оказывает ингибирующее влияние на две системы, участвующие в патогенезе артериальной гипертензии: ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadреналовую.

Цель исследования

Цель исследования заключалась в оценке антигипертензивной активности эпросартана (Теветен, Solvey Pharma) у пациентов со стабильной артериальной гипертензией с повышенным уровнем гипертензивной реакции на стрессовые воздействия в обычных условиях и при моделировании стрессовой ситуации.

Материалы и методы

Критерии включения пациентов в исследование были следующие:

- стабильность артериальной гипертензии, подтвержденная данными казуальных измерений (САД \geq 140 и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст.), суточного мониторирования АД (среднесуточное САД \geq 130 и/или ДАД \geq 80 мм рт. ст.);
- на фоне психологического тестирования максимальное повышение АД \geq 150/90 мм рт. ст. или изменение по сравнению с исходным САД на 15 мм рт. ст. и более;
- отсутствие клинических проявлений ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности, сахарного диабета, бронхиальной астмы, нарушения мозгового кровообращения при осмотре или в анамнезе.

Под наблюдением находились 30 пациентов со стабильной АГ, длительностью заболевания более 5 лет. У 18 человек (60%), составляющих основную группу, при проведении психоментального теста, выявлялась гипертензивная реакция, которая выражалась в повышении АД более 150/90 мм рт. ст. или в повышении только систолического АД на 15 мм рт. ст. и более. Среди больных этой группы 10 были мужчины и 8 женщины в возрасте 41–65 лет (средний возраст 54 \pm 8 года); средняя продолжительность АГ составила 7,3 \pm 0,5 лет. У всех больных имелись изменения на глазном дне по типу гипертонической ангиопатии сетчатки 1–2 степени, у 65% больных имелись признаки гипертрофии миокарда левого желудочка по данным ЭКГ. По результатам казуальных измерений исходно АД систолическое было от 136 до 178 (в среднем 154 \pm 23 мм рт. ст.) и диастолическое АД варьировало от 85 до 108 (в среднем 93 \pm 15 мм рт. ст.).

Психоэмоциональное тестирование проводилось через 2 недели после отмены всех препаратов (контрольный период) методом моделирования отрицательных эмоций при публичном чтении незнакомого текста в течение 5 минут. Для расчета нормальных показателей теста была обследована группа лиц с нормальным уровнем АД, состоящая из 10 человек, средний возраст 50 \pm 0,7 лет. В контрольной группе на фоне психологического тестирования максимальное САД регистрировалось в пределах 132 \pm 16 и ДАД – 82 \pm 11 мм рт. ст., изменение САД по сравнению с исходным составило 10,8 \pm 2 мм рт. ст. [2]. На фоне психологического тестирования значения АД равные или пре-

вышающие 150/90 мм рт. ст. и увеличение САД более 15 мм рт. ст. по сравнению с исходными считались показателями стресс-индуцированной АГ, значения ниже указанных – нормальной реакцией АД.

Реакция АД на динамическую физическую нагрузку оценивалась при проведении велоэргометрической пробы в положении лежа с использованием метода ступенчато-возрастающей нагрузки. Мощность нагрузки увеличивали на 25 Ватт с интервалом 3 минуты, АД регистрировалось с интервалом 1 минута, при расчете учитывались значения АД на 3-ей минуте нагрузки [2, 9,13]. Реакция АД оценивалась как нормотензивная при достижении на уровне нагрузки 100 Ватт значений АД 200/100 мм рт. ст. или ниже при снижении их на 5-ой минуте восстановительного периода до 140/90 мм рт. ст. Как гипертензивную реакцию расценивали повышение АД выше указанных уровней [1].

Показатели среднесуточного АД регистрировались прибором Mediteck CardioTens-01 в рабочие дни пациента в течение 24 часов. В качестве критерия эффективности антигипертензивной терапии рассматривались среднесуточное САД менее 130 мм рт. ст., среднесуточное ДАД менее 80 мм рт. ст. и гипертензивный индекс (процент повышенных значений АД за сутки) для систолического и диастолического АД менее 25% [7, 11, 12, 15].

После проведения этих исследований назначался эпросартан (Теветен), продолжительность лечения в виде монотерапии составляла 4 недели. Все пациенты получали препарат в дозе 600 мг однократно в утренние часы натощак. Суточное мониторирование АД (СМАД), психологическое тестирование и велоэргометрия (ВЭМ) проводились исходно и через 4 недели терапии.

Статистический анализ проводили с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0.05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты исследования

По данным СМАД среднесуточное САД до назначения терапии составило 141 \pm 10 мм рт. ст., среднесуточное ДАД 78 \pm 1 мм рт. ст. По результатам СМАД, антигипертензивный эффект эпросартана, отмечен у всех обследованных пациентов. По данным казуальных измерений на фоне терапии эпросартаном в дозе 600 мг/сут через 4 недели достигли уровня АД 140/90 мм рт. ст. и ниже 14 человек (78%), нормализации АД, т.е. менее 140/90 мм рт. ст. – 8 человек (44%). По данным СМАД у 5 пациентов показатели среднесуточного АД на фоне монотерапии эпросартаном в дозе 600 мг/сутки полностью нормализовались, уровень АД был ниже 130/80 мм рт. ст., гипертензивный индекс – менее 25% для САД и ДАД.

В целом 4-недельная терапия эпросартаном в дозе 600 мг/сутки привела к достоверному снижению среднесуточных САД со 141 \pm 10 до 128 \pm 5 мм рт. ст. ($p < 0.05$), ДАД – с 78 \pm 1 до 72 \pm 2 мм рт. ст. ($p < 0.05$), среднего АД – с 99 \pm 3 до 91 \pm 3 мм рт. ст. ($p < 0.05$) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика основных показателей СМАД (САД, ДАД, среднего АД) на фоне терапии эпросартаном

Показатель	Исходно	Эпросартан 600 мг
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	141 \pm 10	128 \pm 5*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	78 \pm 1	72 \pm 2*
Среднесуточное среднее АД, мм рт. ст.	99 \pm 3	91 \pm 3*

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Динамика АД при велоэргометрии на фоне терапии эпросартаном в дозе 600 мг/сут.

Уровень нагрузки	Показатель	Исходно	Эпросартан 600 мг
Покой	САД, мм рт. ст.	153±10	128±8**
	ДАД, мм рт. ст.	88±5	80±9**
I ступень 25 Ватт	САД, мм рт. ст.	183±13	168±21*
	ДАД, мм рт. ст.	98±5	90±2*
II ступень 50 Ватт	САД, мм рт. ст.	191±22	181±19*
	ДАД, мм рт. ст.	98±5	93±10**

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными, ** - $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными

Антигипертензивный эффект Теветена при однократном утреннем приеме сохранялся в течение 24–26 часов, что позволяет характеризовать его как препарат с пролонгированным действием. При приеме препарата не отмечалось достоверных изменений суточного индекса ($p > 0,05$). Все пациенты имели суточный профиль АД типа «dipper» (с достаточным снижением АД в ночное время), который в последующем не изменился. На фоне терапии эпросартаном в суточной дозе 600 мг ни у одного пациента не было побочных явлений. Лечение эпросартаном хорошо переносилось всеми пациентами.

Учитывая специфичность выборки пациентов, проведена оценка выраженности гипертензивной реакции в специальных условиях стресс-тестирования: психологической пробы и пробы с дозированной физической нагрузкой. У всех пациентов со стресс-индуцированной АГ на фоне терапии эпросартаном в условиях стресс-тестирования отмечена значительная положительная динамика.

Исходно максимальное САД на фоне психотеста у включенных в исследование лиц со стресс-индуцированной АГ составило 168 ± 24 , ДАД – 102 ± 10 мм рт. ст., изменение САД по сравнению с исходным уровнем – $17,6 \pm 4$ мм рт. ст. Разница параметров между основной и контрольной группами была статистически достоверна: $p < 0,05$.

При повторном психологическом тестировании на фоне терапии эпросартаном в дозе 600 мг/сут уровни АД снизились: САД со 168 ± 24 до 135 ± 13 мм рт. ст., ДАД со 102 ± 10 до 85 ± 6 мм рт. ст., изменение САД – с $17,6 \pm 4$ до 9 ± 6 мм рт. ст. ($p = 0,01$). Таким образом, терапия эпросартаном привела к уменьшению выраженности гипертензивной реакции в условиях психологического стресса.

При проведении ВЭМ в контрольном периоде у 13 из 18 больных (72%) выявлена гипертензивная реакция АД на физическую нагрузку. В покое перед проведением ВЭМ САД составило в среднем 153 ± 10 , ДАД – 88 ± 5 мм рт. ст. На фоне нагрузки 25 Вт без терапии САД регистрировалось 183 ± 13 , ДАД – 98 ± 5 мм рт. ст. В условиях нагрузки 50 Вт повышение САД составило 191 ± 22 , ДАД – 98 ± 5 мм рт. ст.

При проведении ВЭМ на фоне терапии эпросартаном в суточной дозе 600 мг/сут отмечено статистически достоверное снижение АД, измеренного непосредственно перед физической нагрузкой: САД до 128 ± 5 мм рт. ст. ($p < 0,01$), ДАД – до 80 ± 9 мм рт. ст. ($p < 0,01$) соответственно (табл. 2).

Кроме того, прием эпросартана сопровождался снижением частоты гипертензивной реакции на физическую нагрузку.

Так, в условиях физической нагрузки мощностью 25 Ватт на фоне приема эпросартана в дозе 600 мг/сутки отмечено снижение САД со 183 ± 13 до 168 ± 21 мм рт. ст. ($p < 0,05$) и ДАД с 98 ± 5 до 90 ± 12 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а при мощности

50 Ватт – снижение САД со 191 ± 22 до 181 ± 19 ($p < 0,05$) и ДАД с 98 ± 5 до 93 ± 10 мм рт. ст. ($p < 0,01$), см. табл. 2.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что терапия антагонистом рецепторов ангиотензина II эпросартана оказывает позитивное влияние на показатели гемодинамики в условиях стресс-тестирования. На фоне монотерапии эпросартаном в дозе 600 мг/сутки удалось достичь оптимального антигипертензивного эффекта в 44% случаев. Это согласуется с данными других исследований, показавших, что достижение уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., по данным казуальных измерений на фоне монотерапии наблюдается у 39%, а уровня менее 135/85 мм рт. ст. у 20% лиц с АГ [16]. По международным данным терапия теветеном в дозе 600 мг сопровождается эффективностью 40–60 % при казуальных измерениях, что не противоречит полученным результатам. Таким образом, в нашем исследовании показано, что эпросартан является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных АГ.

Существуют ли различия между психоэмоциональной и физической нагрузкой в аспекте реагирования сердечно-сосудистой системы? При воздействии разнообразных раздражителей, психических или физических, активируется симпатoadренальная система и сосудистая стенка отвечает однотипно: активацией локальных нейрогуморальных систем и вазоконстрикцией, что приводит к повышению АД [2]. В экспериментах на животных показано, что как физическая нагрузка, так и отрицательное психоэмоциональное напряжение, вызывают повышение АД в одинаковой степени [10]. Поэтому, применяя в тестировании пробы с физической нагрузкой, которую легче дозировать, имеется возможность моделирования изменений, которые возникают и при психологическом стрессе.

В нашем исследовании при оценке реакции АД в условиях дозированных физических нагрузок выявилось четкое снижение АД под влиянием терапии эпросартаном в дозе 600 мг/сутки при нагрузках низкой и средней интенсивности. Кроме того, снижалась выраженность гипертензивной реакции, регистрируемой в ходе психологического тестирования. Эти свойства эпросартана могут быть связаны с особенностью механизма действия препарата, связанной с блокадой симпатoadренальной системы. Ohlstein E.H. (1997) в эксперименте на крысах была доказана способность эпросартана предотвращать повышение АД, вызванное стимуляцией симпатического нерва [14].

Проведенное исследование показало, что применение антигипертензивных средств способно не только снизить АД, но и предотвратить его повышение при психоэмоциональных и физических напряжениях. Это могло бы умень-

шить выраженность изменений органов-мишеней и улучшить прогноз у больных АГ со стресс-индуцированной реакцией АД.

Выводы

1. Эпросартан в суточной дозе 600 мг оказывает выраженный антигипертензивный эффект у всех пациентов с нетяжелой АГ, позволяющий у 44% больных полностью нормализовать уровень АД по данным казуальных изменений.

2. Эпросартан в дозе 600 мг/сутки оказывает выраженное снижение АД в условиях стресс-тестирования и нормализует или уменьшает выраженность гипертензивной реакции в ответ на физическую и психоэмоциональную нагрузку у пациентов с АГ со стресс-индуцированной реакцией АД.

3. Эпросартан при использовании его у больных со стресс-индуцированной АГ в дозе 600 мг/сутки при терапии в течение 4 недель не вызвал ни у одного пациента побочных эффектов. Эпросартан характеризуется хорошей переносимостью, стабильностью антигипертензивного эффекта в течение суток при однократном приеме, сохранением суточного профиля АД типа «dipper».

Литература

1. Аронов Д.М., Лупатов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 295 с.

2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Москва, 2000. — 456 с.

3. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Применение блокаторов ангиотензиновых рецепторов при лечении артериальной гипертензии. Лечащий врач. 2002, № 3, с. 4–8.

4. Всемирная организация здравоохранения. Международное общество по изучению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). Клиническая кардиология и терапия. 2000, том 9, № 3, с. 5–30.

5. Гогин Е.Е. Гипертензивная болезнь. Москва, 1997. — 235 с.

6. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представ-

лений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002, 1; 2; с. 4–15

7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертензией. Кардиология. 1997, № 9, с. 98–103.

8. Кобалава Ж.Д. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия. В кн.: Современные проблемы артериальной гипертензии в вопросах и ответах Выпуск № 1. Москва, 2003 г., с. 25–40.

9. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф. Гипертензия на рабочем месте (современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение). Русский Медицинский Журнал, 2002, том 10, № 4, с. 196–199.

10. Работа, стресс и артериальная гипертензия. По материалам: Einecke D. Normoton in der praxis, hyperten bei der arbeit. Die unerkannten infarkt-kandidaten. Schrader J., Luders S., Dominiak P. Arbeit, stress und hypertonie. Hintergrund der STARLET-studie. Sattelliten-symposium anlässlich der 107. Jahrestagung der deutschen gesellschaft für innere medizin (DGIM). Москва. 2001: 1–78.

11. Carlton R. Moore; Lawrence R. Krakoff; Robert A. Phillips. Confirmation or Exclusion of Stage I Hypertension by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Hypertension. 1997; 29:1109–1113.

12. Finlay A. McAlister. Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. BMJ 2001; 322:908–911.

13. Gerald F., Fletcher M.D., Chair Gary J., Balady M.D., et al. Exercise Standards for Testing and Training. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2001;104:1694.

14. Ohlstein E., Brooks D. et al. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbersartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. Pharmacology, 1997. 55: 244–51.

15. Palatini P., Mormino P., et al. Ambulatory blood pressure predicts end-organ damage only in subjects with reproducible recordings. J. Hypertens. 1999; 17: 465–473.

16. Waeber B. The importance of early efficacy in the management of hypertension. New Frontiers in Hypertension №1. 2002: 1–4