В.Ю. Лишневская, д.м.н., профессор, заведующая кардиологическим отделением, **Г.В. Дужак**, **В.А. Ельникова**, ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

Валсартан в лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста

Организм пожилого человека – сложноорганизованная система, обладающая неповторимой внутренней структурой и гармонией, разрушить которую можно одним неосторожным прикосновением. При этом оценить степень хрупкости системы достаточно сложно, поскольку в состоянии обыденности стареющий организм физиологически мало чем отличается от организма зрелого человека и только в условиях острого стресса либо длительной дестабилизации, обусловленной чаще всего патологическим процессом, отдельные «пазлы» дисрегуляции складываются в целостную картину полиорганной недостаточности.

Назначение медикаментозных средств пациентам пожилого возраста требует от врача особой осторожности и учета целого ряда факторов, недостаточное внимание к которым может в несколько раз снизить приверженность и эффективность проводимой терапии. К их числу относятся нарушение синтетической, обменной, метаболической функций печени, нарушение экскретирующей функции почек, изменение скорости всасывания в желудочно-кишечном тракте, снижение скорости кровотока, коморбидная патология. Кроме того, целый ряд психологических аспектов – отсутствие мотивации к лечению, предвзятое отношение к назначению медикаментозных средств, ослабление памяти, низкая экономическая обеспеченность – включены в 2007 г. Американским обществом гериатрической кардиологии в список факторов, существенно влияющих на эффективность терапии лиц старшего возраста. В связи с этим препараты, назначаемые к применению пожилым людям, должны иметь:

- высокую селективность;
- минимальное количество побочных эффектов;
- минимум метаболических превращений;
- двойной путь экскреции;
- отсутствие межлекарственных взаимодействий;
- длительный период полувыведения;
- удобную дозировку и форму приема;
- многовекторность действия – 1 препарат для лечения нескольких нозологий.

Все представленные нюансы в полной мере касаются и лечения наиболее распространенной категории гериатрических пациентов – лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и, в частности, с артериальной гипертензией (АГ).

Согласно данным многоцентровых исследований VA, HSS, USPHS, EMPHS, SHEP, STOP, MRC, Syst-Eur, HYVET и ряда других, снижение уровня артериального давления (АД) способствует улучшению качества жизни и уменьшению риска развития острых сосудистых событий у лиц пожилого возраста, причем достигается это путем применения эффективных доз любого из 5 рекомендованных для лечения АГ классов препаратов [9, 12, 13]. Вместе с тем частота достижения эффективных конечных точек при приеме различных классов антигипертензивных средств существенно разнится, что обусловлено в первую очередь различием приверженности к терапии отдельными группами лекарственных средств. Следует отметить, что лучший комплайенс и, соответственно, наиболее устойчивый антигипертензивный эффект в популяционном исследовании с участием более чем 30 тыс. пациентов пожилого возраста с АГ был получен при использовании блокаторов репепторов ангиотензина II (БРА). Приверженность к терапии этим классом препаратов при годичном наблюдении приближалась к 80%, что существенно отличается от таковой диуретиков и бета-адреноблокаторов – соответственно 38 и 42% [4, 8]. Столь высокий показатель приверженности пациентов к лечению объясняется, во-первых, хорошей переносимостью лекарственных средств, а во-вторых – их высокой клинической эффективностью, поставившей этот еще относительно новый класс препаратов в один ряд с наиболее известными и испытанными средствами для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Следует отметить, что патогенез АГ у пожилых пациентов отличается ранним включением дисфункции нейрогуморальных регуляторных систем. Возрастная гипертрофия юкстагломерулярного аппарата, возрастзависимое снижение интенсивности почечного кровообращения, гиперактивность симпатоадреналовой системы приводят к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Поэтому уже в начальных стадиях гипертонической болезни (ГБ) у пожилых пациентов наблюдается рост активности РААС, что при повышенной чувствительности организма стареющего человека к эффекторным гормонам данной системы имеет немаловажное значение в дисрегуляции кровообращения [3]. Таким образом, применение БРА у пожилых пациентов, в отличие от распространенного мнения, является патогенетически обусловленным. В свою очередь, доказанное повышение чувствительности рецепторов тканей пожилого организма к воздействию продуктов активации РААС служит дополнительным аргументом в пользу применения данного класса препаратов [3], поскольку именно на уровне тканевой гиперчувствительности реализуется механизм токсического влияния продуктов РААС на стареющий организм.

Обращаясь к БРА, следует помнить, что данный класс препаратов не является однородным. По химической структуре различают бифениловые производные тетразола (лосартан, ирбесартан, кандесартан), небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан, телмисартан) и негетероциклические соединения (валсартан); в зависимости от наличия активного метаболита – пролекарства (лосартан, кандесартан) и активные лекарственные вещества (валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан); по типу антагонизма с ангиотензином II – конкурентные (лосартан, эпросартан) и неконкурентные (валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан) антагонисты. Все БРА являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими ангиотензиновые рецепторы, относящиеся к типу AT_1. Однако особое внимание в плане применения в гериатрической практике хотелось бы обратить на валсартан – препарат, селективность которого по отношению к AT_1-рецепторам в 30 тыс. раз выше, чем к рецепторам ангиотензина II типа AT_2, а эффективность и профиль безопасности подтверждены в многоцентровых исследованиях с участием более 45 тыс. пациентов из различных стран: VALUE, Val-Syst, MARVAL, ABCD-2V, VALIANT, Val-HeFT и др. [5, 8].

Особенно хорошо изучены эффекты валсартана при АГ, диабетической нефропатии, сердечной недостаточности (СН), постинфарктной дисфункции левого желудочка. Так, валсартан в исследовании VALUE с участием 15 245 пациентов показал преимущества в профилактике острых осложнений АГ. В исследовании JIKEI HEART (3081 участник) препарат в 2 раза снижал частоту развития транзиторной ишемической атаки (ТИА), выраженность СН у лиц с АГ и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) – на треть [6, 7]. Указанную клиническую эффективность в значительной степени обусловливает высокая селективность препарата, обеспечивающая возможность позитивного взаимодействия ангиотензина II с рецепторами AT_2, что способствует эндотелиопротекторному, антипролиферативному и вазодилатирующему действию препарата и является важным дополнительным аргументом в пользу его назначения.

Наряду с высокой доказанной клинической эффективностью валсартан практически соответствует требованиям, которые предъявляются к препаратам, используемым у лиц пожилого возраста:

– обладает фармакологической активностью (не требуется предварительного метаболизма в печени);

– выводится преимущественно желчью в неизмененном виде;

– неконкурентный антагонист ангиотензина II (избыток ангиотензина не может вытеснить препарат из связи с рецепторами);

– высокоселективный блокатор (показатель селективности 1:30 000, у лосартана – 1:1000);

– метаболизируется без участия цитохрома р450 (нет межлекарственного взаимодействия с антагонистами кальция, дигоксином, фуросемидом, амлодипином, варфарином, клопидогрелем, глибенкламидом, индометацином);

– не имеет сродства к α_1, α_2, β_1-адренорецепторам, гистаминовым, субстанции Р, мускариновым, диазепиновым и др.;

– не изменяет частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Поскольку исследования по эффективности оригинального валсартана проводились в основном с участием лиц зрелого возраста, с целью выяснения возможных особенностей применения препарата у пожилых пациентов нами было проведено исследование по изучению антигипертензивной эффективности, безопасности генерического препарата валсартана (Вазар, «Актавис») у больных АГ старших возрастных групп.

Учитывая, что возникновение и прогрессирование поражения органов-мишеней при АГ, по мнению многих исследователей, обусловлено микроциркуляторными нарушениями (изменения структуры и плотности микрососудов характерны для гипертрофии левого желудочка, имеют большое значение в развитии ИБС и СН, на фоне ГБ приводят к развитию нефроангиосклероза и церебральных осложнений ГБ – гипертензивной энцефалопатии, острого и преходящего нарушения мозгового кровообращения), наряду с оценкой антигипертензивного эффекта нами было изучено влияние валсартана на состояние кровотока в микрососудах.

Материал и методы

В группу исследования включены 30 пациентов (22 мужчины, 8 женщин) с ГБ II стадии мягкой и умеренной формами без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Средний возраст обследованных составил 64,1±3,2 года. Из исследования исключали пациентов с симптоматической АГ, АГ тяжелого или кризового течения, ГБ I и III стадий, выраженными нарушениями функции почек и печени, гипо- или гиперкалиемией. В исследование также не вошли лица, ранее регулярно принимавшие БРА и/или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

После 7-дневного «отмывочного» периода, на протяжении которого отменялись антигипертензивные препараты, проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследовали состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции. После этого назначали валсартан (Вазар, «Актавис») в суточной дозе 160 мг. Доза препарата оставалась неизменной на весь период исследования. При плохой субъективной переносимости сохраняющегося повышенного АД или наличии объективных показаний к прекращению монотерапии пациента исключали из исследования. Через 12 нед повторно проводили СМАД и исследование состояния микроциркуляции.

Эпизодом ишемии считали эпизод горизонтальной либо косонисходящей депрессии сегмента ST глубиной более 1 мм длительностью более 1 мин. Повышенным считали уровень АД >140/90 мм рт. ст. Измерения осуществляли каждые 30 мин в дневной период (07:00-22:30) и каждые 60 мин ночью (23:00-06:30). По данным СМАД анализировали усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС в периоды бодрствования, сна и за сутки в целом, вариабельность АД (стандартное отклонение САД и ДАД), степень ночного снижения АД (процент снижения АД в ночные часы), гипертоническую нагрузку (доля измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы в общем числе регистраций). Нормальными значениями считали АД <130/80 мм рт. ст. за сутки, <140/90 мм рт. ст. днем и <120/70 мм рт. ст. ночью.

Исследование микроциркуляции проводили методом ЛДФ. ЛДФ-грамму записывали в положении пациента лежа на спине. Датчик помещали на заднюю поверхность левого предплечья в точку, расположенную на 3-4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей по срединной линии. В ходе компьютерной обработки ЛДФ-граммы вычисляли средний показатель микроциркуляции (ПМ). В процессе проведения 30-секундной пробы с пережатием регистрировали исходное значение ПМ, минимальное значение ПМ во время 3-минутного сдавления плеча с силой не менее 250 мм рт. ст. (M_{min}), максимальное

значение ПМ после снятия окклюзии (M_{max}). На основании этих параметров рассчитывали резерв капиллярного кровотока (РКК).

Оценка функционального состояния эндотелия производилась по разработанной нами методике (патент UA 2001074888) [1]. Оценивали ПМ на средней трети внутренней поверхности предплечья в исходном состоянии, а также после создания реактивной гиперемии. Эта проба характеризует способность эндотелия к синтезу эндотелиальных факторов релаксации. Рассчитывались величина и процент прироста ПМ, время наступления пика гиперемии, время восстановления значений исходных показателей.

Помимо этого, по разработанной нами методике (патент UA 2021074884) [2] изучался кровоток в микрососудах из бассейна средней мозговой артерии, характеризующий динамику кровотока в артерии на фоне проводимой терапии.

Для статистической обработки результатов использовали компьютерную программу. Достоверность различий показателей оценивали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты

Результаты 3-месячного наблюдения за больными, принимавшими Вазар, показали хорошую переносимость и антигипертензивную эффективность препарата: из 30 пациентов у 28 удалось достичь стойкой нормализации уровня АД, при этом все пациенты чувствовали себя удовлетворительно, побочных эффектов терапии не наблюдалось.

Согласно результатам суточного мониторирования (рис. 1, табл. 1) стойкая нормализация цифр АД (до лечения уровень САД составлял 156±3, после лечения – 128±5 мм рт. ст., p<0,05; ДАД соответственно 87±3 и 79±5 мм рт. ст., p<0,05) при приеме валсартана наблюдалась к середине 2-й нед приема препарата и удерживалась на протяжении всего курса лечения.

Таблица 1. Показатели СМАД при терапии Вазаром у пациентов пожилого возраста

	До лечения	2-я неделя	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
Систолическое АД, мм рт.ст.	156	135	130	131	128
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87	82	80	79	79

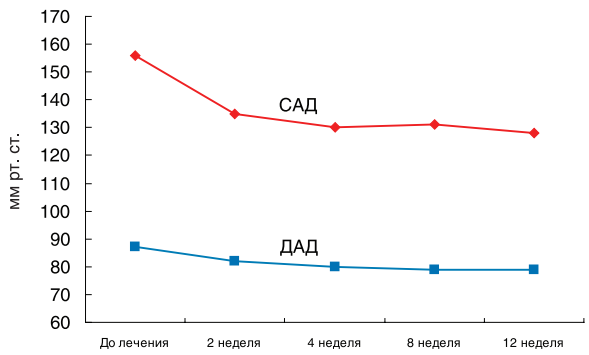

Рис.1. Динамика АД по данным суточного мониторинга при терапии препаратом Вазар у пациентов пожилого возраста

Важным результатом антигипертензивной терапии Вазаром явилось то, что на фоне лечения не только произошла нормализация уровня САД и ДАД, но и восстановился исходно нарушенный суточный циркадный ритм. У 12 пациентов, классифицируемых как non-dipper, после терапии нормализовалось соотношение дневного/ночного уровней АД (индекс ночного снижения АД при исходном значении 8,6% к 8-й нед терапии составил 11,2%). Эти данные заслуживают особого внимания, поскольку известно, что нарушение циркадного ритма АД является показателем тяжести течения заболевания и наличия поражения органов-мишеней (нефропатии, кардиопатии, ретинопатии и т. д.), а также свидетельствует о повышенном потенциальном риске миокардиальных и церебральных катастроф [4, 9].

Кроме индекса ночного снижения АД, риск развития осложнений ГБ позволяют прогнозировать также индексы времени и площади повышенного АД (табл. 2). Указанные показатели отражают количественную оценку нагрузки давлением на органы-мишени, и их значения до начала курсовой терапии свидетельствуют о достаточно высоком риске органных поражений в обследованной группе [4, 9].

С изменениями органов-мишеней также ассоциируется повышенная вариабельность АД. Доказано, что значительное повышение вариабельности АД повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений на 60-70% [1, 10]. В обследованной нами группе вариабельность систолического АД в дневные часы значительно превышает нормативные показатели (17,2 мм рт. ст. при норме до 11,9 мм рт. ст.), что предполагает высокий риск поражения органов-мишеней у больных ГБ пожилого возраста.

Таким образом, достоверное снижение на фоне терапии валсартаном индексов площади и времени повышения АД – как ночного, так и дневного, а также индекса вариабельности АД позволяет ожидать значительного снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф у больных ГБ пожилого возраста в результате лечения.

Наряду с гемодинамическим необходимо отметить антиишемический эффект препарата: на фоне проводимой терапии отмечалось достоверное уменьшение длительности (7,3±1,1 мин до лечения и 4,2±0,6 мин после лечения, p<0,05) и частоты эпизодов ишемии (5,7±0,9/сут до лечения и 3,2±0,3/сут после лечения, p<0,05) по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Наибольший интерес представляют результаты исследования состояния микроциркуляции в процессе лечения валсартаном (табл. 3). ПМ, прямо пропорциональный скорости движения эритроцитов в капиллярах, уровню тканевого гематокрита и количеству функционирующих капилляров, после курса лечения увеличился до уровня, соответствующего возрастной норме у здоровых людей. Наиболее вероятным объяснением этого является вазодилатирующий эффект препарата и его регулирующее влияние на состояние РААС и симпатоадреналовой системы. Вместе с тем нельзя исключить, что в некоторой степени эффект обусловлен обратным развитием ремоделирования микрососудистого русла, прежде всего увеличением числа функционирующих капилляров.

Таблица 3. Показатели микроциркуляции в предплечье

Показатель	Этап обследования	
	до лечения	после лечения
ПМ, п. ед.	1,05±0,03	2,01±0,01*
ПМ реак., п. ед	5,6±0,03	8,3±0,02*
% ЭФ	64,4±2,9	125,6±2,1*
% РКК	142,4±6,7	187,6±7,22*

Примечания: РКК – резерв капиллярный; ПМ – показатель микроциркуляции; ЭФ – эндотелиальная функция;
* p <0,05 по сравнению с исходным состоянием.

Важным показателем улучшения перфузии тканей на фоне приема валсартана явилось увеличение капиллярного резерва – числа закрытых в покое капилляров, создающих возможность увеличения кровотока в органе при нагрузке.

Значительный интерес и клиническую важность представляют данные об увеличении кровотока в бассейне внутренней сонной артерии (рис. 2). До лечения ПМ в бассейне ВСА составлял 4,2±0,3, после лечения – 8,3±0,2 п. ед. (p<0,05). Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня АД не привело к нарушению кровоснабжения мозга и ортостатической гипотензии, характерной для пожилых людей в условиях нарушенной регуляции сосудистого тонуса. Также увеличение показателя перфузии в указанной зоне микрососудистого русла косвенно характеризует увеличение кровотока в бассейне средней мозговой артерии, а значит – улучшение кровоснабжения тканей мозга.

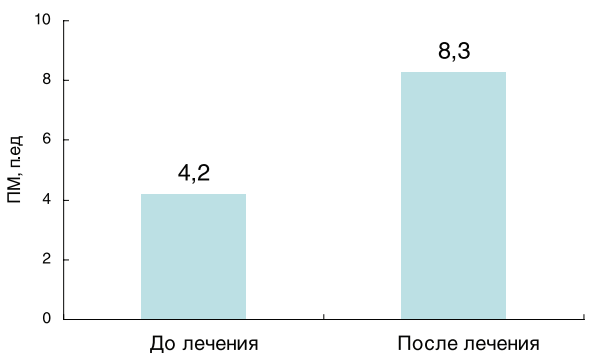

Рис.2. Динамика объёмной скорости кровотока в бассейне ВСА на фоне терапии Вазаром

Представленные сосудистые эффекты в значительной мере могут быть обусловлены позитивным влиянием препарата на функциональное состояние эндотелия микрососудов – увеличение прироста показателя микроциркуляции при проведении пробы с реактивной гиперемией позволяет говорить об улучшении синтезирующей функции эндотелия микрососудов по выработке эндотелиальных вазодилатирующих субстанций, в частности эндотелиального фактора релаксации.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что препарат валсартана Вазар является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, способствующим нормализации суточных ритмов АД, улучшению кровоснабжения органов-мишеней, в т. ч. жизненно важных, и может быть рекомендован к широкому применению у больных пожилого возраста с АГ.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД

Показатели			Время исследования			
			Исходное состояние	4-я нед терапии	8-я нед терапии	12-я нед терапии
Индекс времени повышения АД	Систолический	суточный	60,5±3,2	32,4±2,2**	32,4±3,4**	31,3±2,8**
		дневной	51,2±2,6	36,3±1,3*	34,3±2,7**	27,8±1,7**
		ночной	76,4±6,3	33,8±2,5**	28,6±1,2**	26,4±3,4**
	Диастолический	суточный	23,1±2,1	18,5±1,2*	14,4±0,7**	15,4±2,3**
		дневной	25,7±1,7	19,3±0,7**	17,3±0,4**	16,7±0,3**
		ночной	19,3±0,5	18,4±0,3	11,3±0,8**	12,3±0,2**
Индекс площади повышения АД	Систолический	суточный	320,4±23,4	186,5±18,4**	168,5±16,2**	161,6±12,3**
		дневной	259,2±17,9	150,4±23,3	154,6±12,3**	149,3±37,4**
		ночной	450,7±34,2	127,3±21,3**	139,8±1,5**	138,4±17,9**
	Диастолический	суточный	54,6±6,3	41,4±2,3**	37,9±2,2**	34,6±2,3**
		дневной	54,4±5,2	45,3±2,3**	49,6±1,4**	39,7±3,4**
		суточной	53,3±2,6	43,2±4,2**	24,3±2,8**	24,2±1,2**
Индекс вариабельности		дневной	17,2±0,9	10,3±1,3*	11,1±0,2*	10,5±0,3*
		ночной	15,6±1,2	12,4±0,2*	9,7±0,7*	10,3±1,2*

Примечания: * p<0,05 по сравнению с исходным состоянием; ** p<0,01 по сравнению с исходным состоянием.

Литература

1. Деклараційний пат. України 46415А, МКІ А61В5/00, А61В10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку: Пат. 46415А Україна, МКІ А61В5/00, А61В10/00. Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В. (Україна); Бюл. промисл. власн. – №5; Заяв. № 2001074888, 11.07.2001; Друк. 15.05.2002.
2. Деклараційний пат. України 58340А, МКІ А61К31/00, А61В5/02. Спосіб скрінінгової оцінки мозкового кровоточу. Пат. 58340А Україна, МКІ А61К31/00, А61В5/02. Лішневська В.Ю., (Україна); Бюл. промисл. власн. – №5; Заяв. № 2002119440, 27.11.2002; Друк. 15.07.2003.
3. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. – К.: Здоровья., 1993. – 840 с.
4. Cohn J.N., Tognoni G., Glazer R., Spormann D. Baseline demographics of the Valsartan Heart Failure Trial. Eur J Heart Fail 2000; 2: 439-446.
5. ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. J Hypertens 2003; 21: 1779-1786.
6. Cohn J.N., Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. // Circulation. – 2001. – V. 345: 1667-1675.
7. Holwerda H.J., Fogari R., Argeli P. et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for treatment of essential hypertension. J Hypertens 1996; 14: 1147-1151.
8. Kjeldsen S.E., Brunner H.R., McInnes G.T., Stolt P. Valsartan in the treatment of hypertension. Aging Health 2005, 1 (1): 27-36.
9. Leri A., Liu Y., Li B. et al. Upregulation of AT_1 and AT_2 receptors in postinfarcted hypertrophied myocytes and stretch-mediated apoptotic cell death. Am J Pathol 2000; 156: 1663-1672.
10. Louis A., Cleland J.G.F., Crabbe F. et al. Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER, and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure: highlights of the scientific sessions of the American College of Cardiology, 2001. Eur J Heart Fail 2001; 3: 381-387.
11. Mancia G. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. European Heart Journal. 2008; 28: 1462-1536.
12. McMurray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K. et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. – Lancet. – 2003; 362: 759-756.
13. Pfeffer A.M. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). American Heart Association Scientific Sessions 2003; November 9-12, 2003; Orlando, Florida. Plenary Session III: Late Breaking Clinical Trials.
14. Trenkwalder P., Ulmer H.-J., Weidinger G., Handrock R. Efficacy and safety of valsartan 160 mg/hydrochlorothiazide 25 mg combination in patients with hypertension not adequately controlled by valsartan 160 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg. Clin Drug Invest 2004: 24 (10): 593-602.

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476