



# Теветен

эпросартана мезилат



# ТеветенПлюс

эпросартан + гидрохлоротиазид



**Применение  
эпросартана для лечения  
эссенциальной  
гипертензии и его  
значение в снижении  
систолического  
артериального давления  
и вторичной  
профилактике инсульта**

© 2005 Solvay Pharmaceuticals GmbH  
® зарегистрированная торговая марка  
Дата создания файла: май 2005

**Пожалуйста, перед назначением  
эпросартана ознакомьтесь с «Общими  
характеристиками препарата»**

**Другие торговые названия препарата:  
Tevetens<sup>®</sup>, Tevetenz<sup>®</sup>, Teveten<sup>®</sup> НСТ,  
Teveten<sup>®</sup> Comp, Tevetens<sup>®</sup> Plus**

Нумерация ссылок на источники литературы в этой презентации соответствует нумерации публикаций в аналогичной электронной монографии по эпросартану



# Артериальная гипертония – насколько эффективно она контролируется?



**“Результаты большого числа исследований свидетельствуют о том, что среди лиц в общей популяции артериальное давление (АД) контролируется недостаточно эффективно, при этом особенно плохо контролируется высокое систолическое АД”<sup>13</sup>**

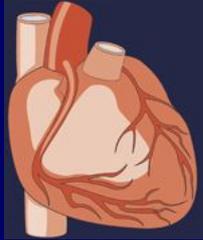
**“Популяционные обследования предоставляют все новые данные об очень низких уровнях выявления артериальной гипертонии, назначения лечения, а также достижения эффективного терапевтического контроля АД”<sup>2</sup>**



# Почему необходимо лечить гипертонию?



- ишемия миокарда
- инфаркт миокарда
- гипертрофия сердца
- застойная сердечная недостаточность



- инсульт
- ТИА (транзиторные ишемические атаки)
- ОИНД (обратимый ишемический неврологический дефицит, или «малый инсульт»)



**ГИПЕРТОНΙΑ**



- нефросклероз
- атрофия нефронов
- почечная недостаточность



- ретинопатия
- повреждения сетчатки
- отек зрительного нерва
- слепота



# Гипертония – основной фактор риска ССЗ



**“Зависимость между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний является непрерывной, сильной и независимой от других факторов риска”<sup>14</sup>**

**“Высокое систолическое АД является особенно мощным предиктором риска инсульта”<sup>13</sup>**



# Заболеваемость и смертность



- **Высокое АД является причиной 12-14% смертей от ишемической болезни сердца (ИБС) ... из них 6% случаев могут быть предотвращены при условии снижения заболеваемости гипертонией на 50%<sup>1</sup>**
- **Летальность от инсульта в течение первых нескольких месяцев от развития заболевания составляет примерно 20%**
- **До 35% больных, перенесших инсульт, испытывают потребность в посторонней помощи через 1 год после развития заболевания<sup>2</sup>**



# Классификация артериальной гипертонии<sup>2,15</sup>



Степень 1 (мягкая)

140-159 мм рт. ст. САД  
90-99 мм рт. ст. ДАД

Степень 2 (умеренная)

160-179 мм рт. ст. САД  
100-109 мм рт. ст. ДАД

Степень 3 (тяжелая)

$\geq 180$  мм рт. ст. САД  
 $\geq 110$  мм рт. ст. ДАД

В докладе JNC-7<sup>14</sup> степени 2 и 3 объединены



# Изолированная систолическая гипертония (ИСГ)<sup>2,15</sup>



- ИСГ – повышение систолического АД в сочетании с нормальным или низким диастолическим АД
- У большинства больных гипертонией в пожилом возрасте имеется ИСГ (или более выраженный подъем систолического АД)



**Степень 1 ИСГ = 140-159/<90 мм рт. ст.**

**Степень 2 ИСГ =  $\geq$ 160/<90 мм рт. ст.**

# **Значение СИСТОЛИЧЕСКОЙ гипертонии**



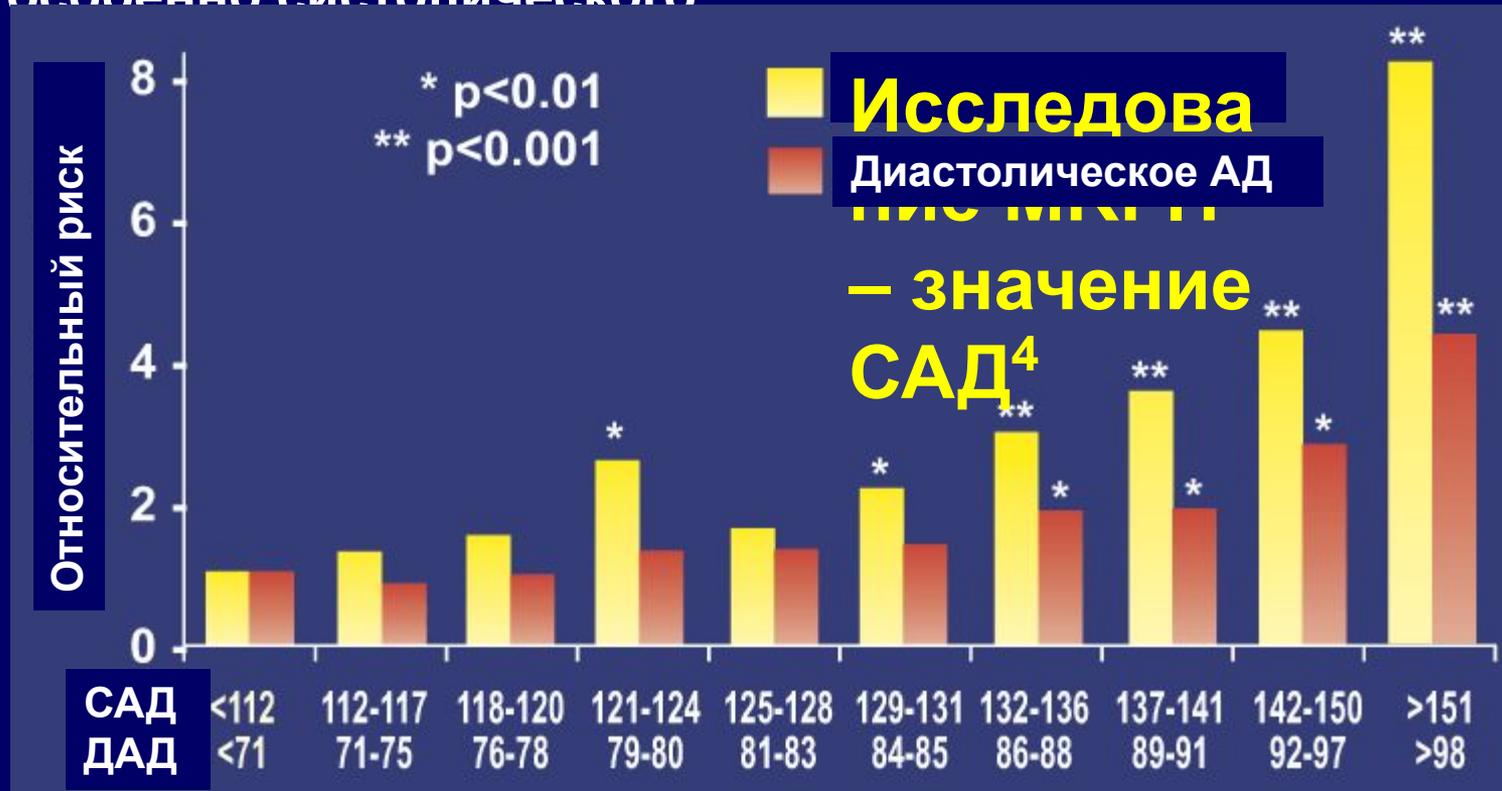
- **Систолическое артериальное давление (САД) является мощным предиктором смертности от всех причин, заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом и почечной недостаточностью<sup>16</sup>**
- **САД является основным фактором, который необходимо контролировать у лиц в возрасте старше 50 лет<sup>2,14</sup>**
- **Оптимальная терапия таких больных должна быть направлена на снижение САД при отсутствии или минимальном воздействии на ДАД<sup>18</sup>**



# Исследование MRFIT – значение САД<sup>4</sup>



Исследование MRFIT продемонстрировало сильную корреляцию между риском инсульта и повышением АД, особенно систолического



4. Stamler J, et al. Arch Intern Med 1993;153:598-615 (На этой диаграмме показаны уровни САД и ДАД на исходном этапе и скорректированная смертность от инсульта в группе мужчин. Коррекция относительного риска проводилась с учетом ряда факторов, таких как возраст, расовая принадлежность, холестерин сыворотки, курение, прием препаратов для лечения сахарного диабета.)



# Благоприятные эффекты снижения высокого САД



## Исследование Syst-Eur<sup>20</sup>

- 4 695 больных пожилого возраста с ИСГ
- Лечение антагонистом кальция нитрендипином привело к снижению риска всех случаев инсульта на 42%

## Исследование SHEP<sup>19</sup>

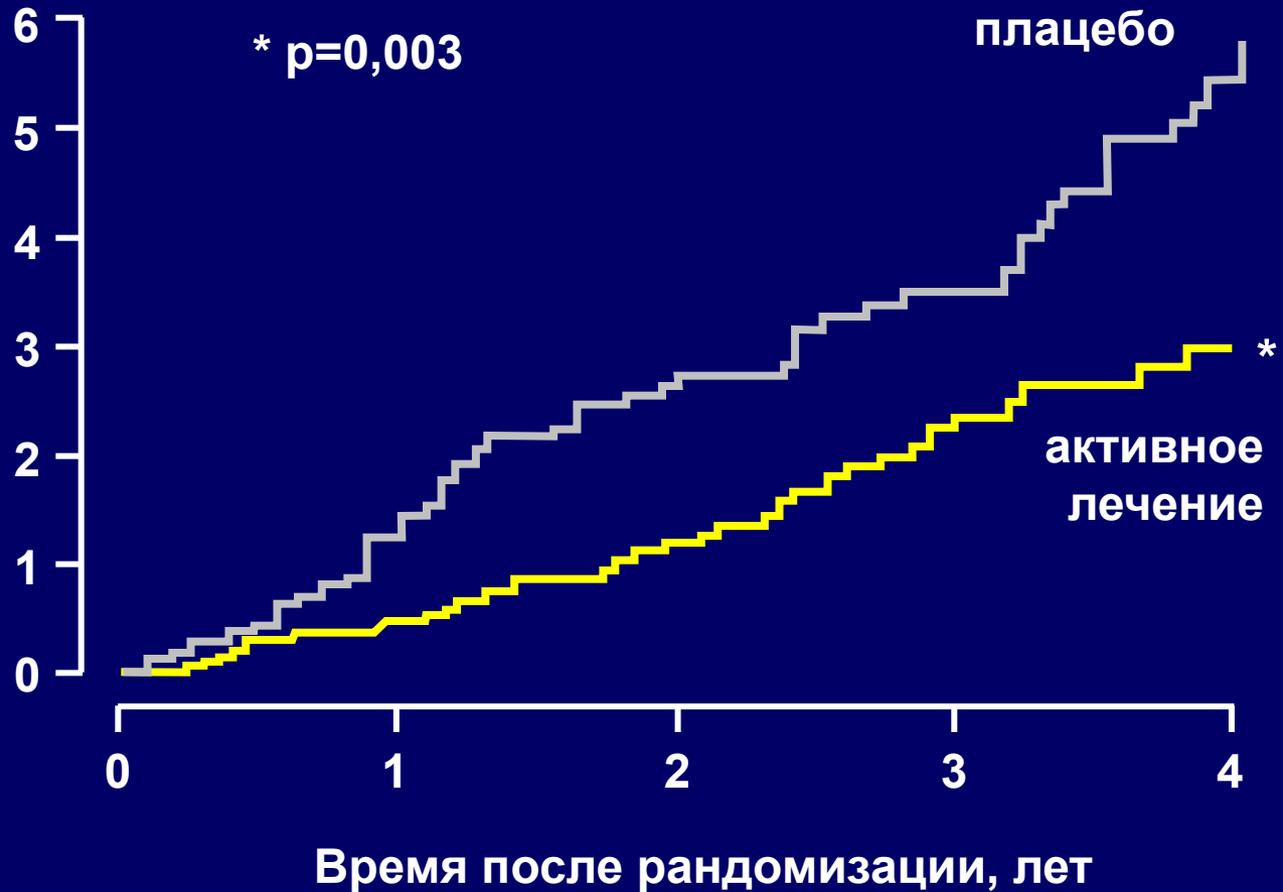
- 4 736 больных пожилого возраста с ИСГ
- Антигипертензивное лечение снижало частоту инсультов на 36%, ИБС на 27% и ХСН на 49%



# Исследование Syst-Eur (больные пожилого возраста с ИСГ)<sup>20</sup>



Количество  
фатальных  
и нефатальных  
инсультов,  
на 100 больных





# Податливость артерий и высокое САД



- **Снижение податливости (эластичности) артерий является одним из основных факторов, вносящих вклад в повышение САД, что обусловлено нарушением прохождения пульсовой волны по аорте и ее отражения от стенок сосудов<sup>16,21</sup>**
- **Низкая податливость артерий, как правило, обусловлена ригидностью сосудистой стенки**
- **Снижение податливости артерий – характерное проявление возрастных изменений и атеросклероза, позволяющее объяснить, почему у пожилых лиц развивается преимущественно систолическая гипертензия**



# Уровень САД регулируется как РАС, так и СНС<sup>16</sup>

Симпатическая нервная система

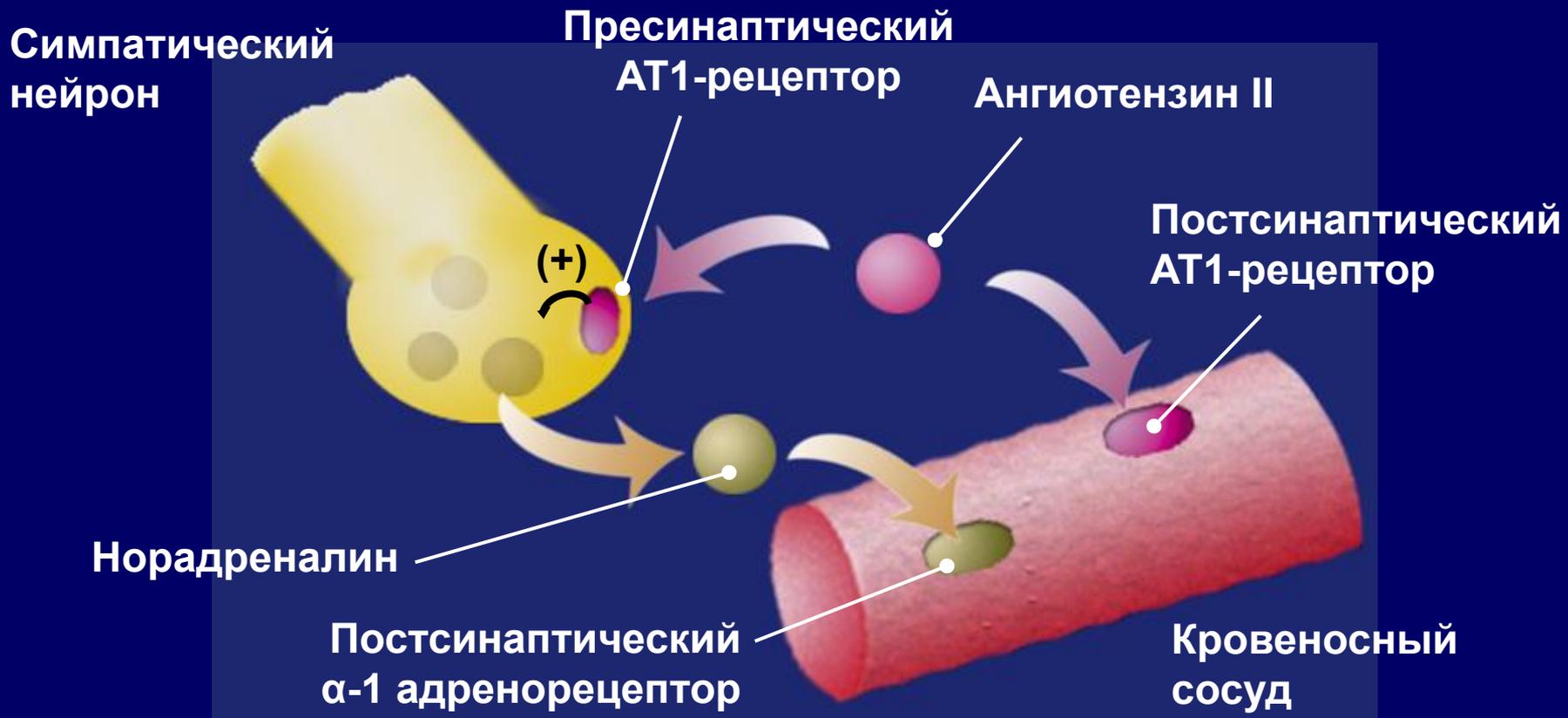


РАС = ренин-ангиотензиновая система; СНС = симпатическая нервная система;  
 АГ = артериальная гипертензия; ХСН = хроническая сердечная недостаточность;  
 ТСПН = терминальная стадия почечной недостаточности;  
 ИБС = ишемическая болезнь сердца; ГЛЖ = гипертрофия левого желудочка

недостаточно  
сти:

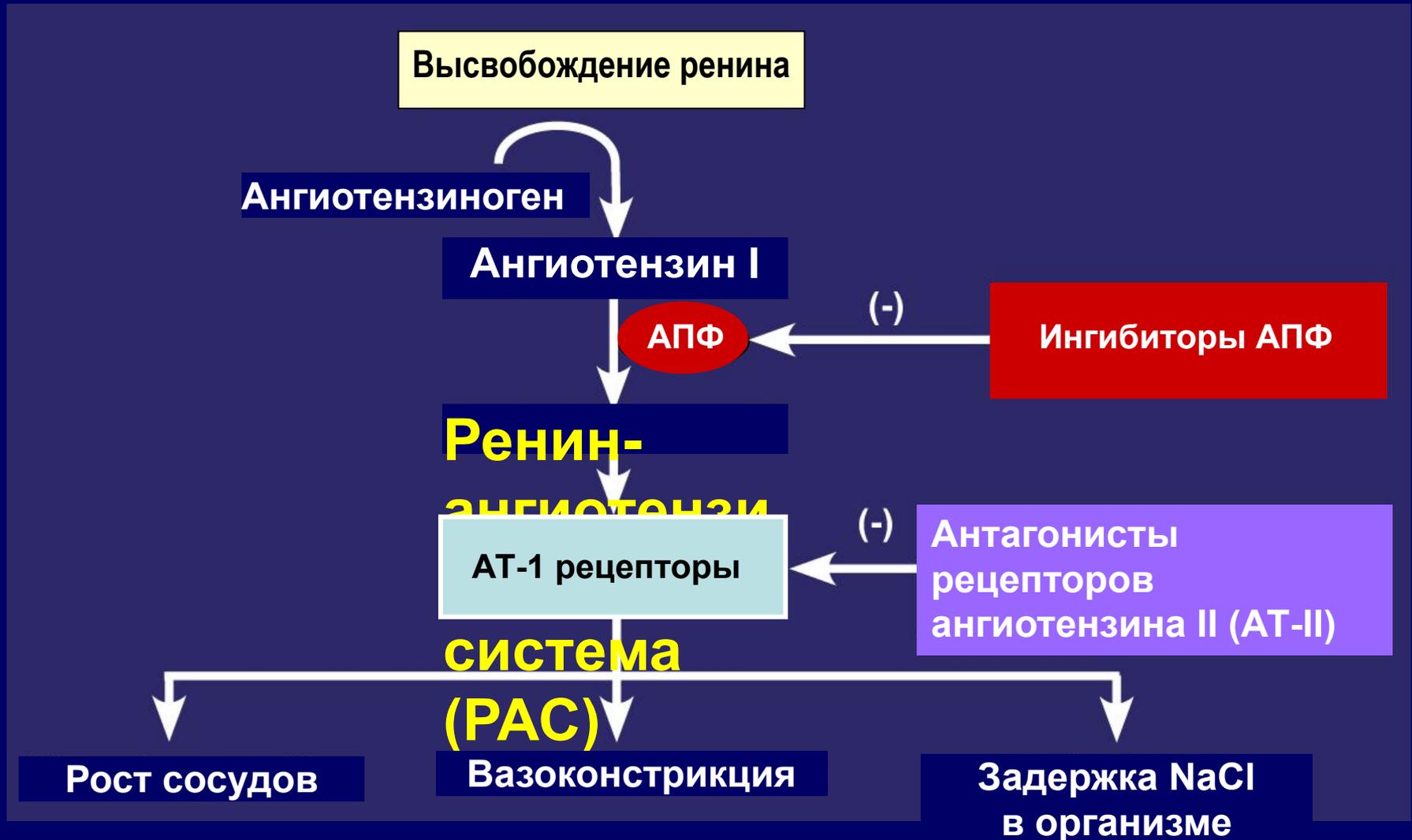


## Постсинаптические и пресинаптические эффекты ангиотензина II





# Ренин-ангиотензиновая система (РАС)





# Первые интервенционные исследования



- Ранние исследования показали, что лечение диуретиками и антагонистами кальция снижает АД и уменьшает заболеваемость и смертность<sup>19,20</sup>
- Стало понятным, что любой препарат, который способен снижать АД, будет снижать риск сердечно-сосудистых событий<sup>25</sup>
- Тем не менее, было показано, что это заключение не относится к терапии  $\beta$ -блокаторами<sup>26-29</sup> и ингибитором АПФ периндоприлом<sup>30</sup>

19. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991;264:3255-3264., 20. Staessen JA, et al. Lancet 1997;360:757-764., 25. Messerli F. XXVI ESC, Munich, 2004., 26. MRC Working Party. BMJ 1985;291:97-104., 27. MRC Working Party. BMJ 1992;304:405-413., 28. The Dutch TIA trial study group. Stroke 1993;24:543-548., 29. Eriksson S, et al. Cerebrovasc Dis 1995;5:21-25., 30. PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001;358:1033-1041

# Интервенционные исследования с назначением антагонистов АПІ-рецепторов (1)



## Исследование LIFE<sup>31</sup>

Частота инсульта составляла 5% в группе лозартана и 7% в группе ателолола (снижение относительного риска на 25%)

## Исследование SCOPE<sup>32</sup>

У пожилых больных с артериальной гипертонией кандесартан достоверно снижал риск нефатального инсульта на 27,8%

# Интервенционные исследования с назначением антагонистов АТII-рецепторов (2)



## Исследование VALUE<sup>33</sup>

Валсартан и амлодипин достоверно не различаются в отношении влияния на частоту ССЗ; валсартан достоверно снижал число новых случаев сахарного диабета

## Исследование CHARM<sup>34</sup>

Кандесартан достоверно снижал смертность от всех причин и число новых случаев развития сахарного диабета

# Интервенционные исследования с назначением антагонистов АП II-рецепторов (2)



## Исследование PRIME<sup>35</sup>

У больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа, имевших поражение почек, ирбесартан снижал риск прогрессирования почечной недостаточности к более тяжелым стадиям

Препарат также значительно снижал частоту госпитализаций в связи с хронической сердечной недостаточностью

# Теветен

эпросартана мезилат



# ТеветенПлюс

эпросартан + гидрохлоротиазид

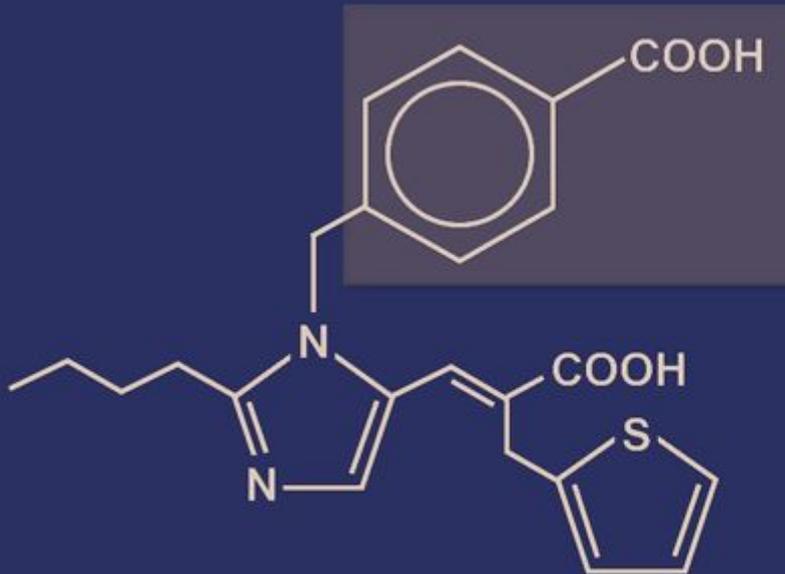




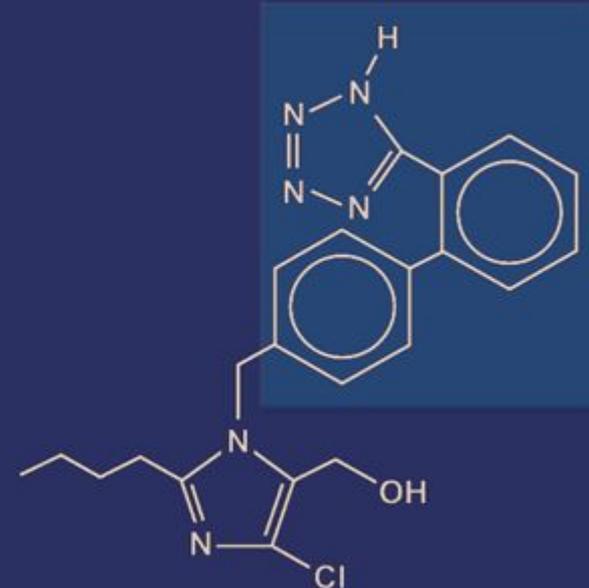
# Эпросартан отличается по химической структуре от других антагонистов рецепторов АТ II



В отличие от других доступных в настоящее время антагонистов рецепторов ангиотензина II, эпросартан не имеет ни бифениловой, ни тетразоловой группы



эпросартан



лозартан, кандесартан,  
ирбесартан, валсартан,  
телмисартан, олмесартан

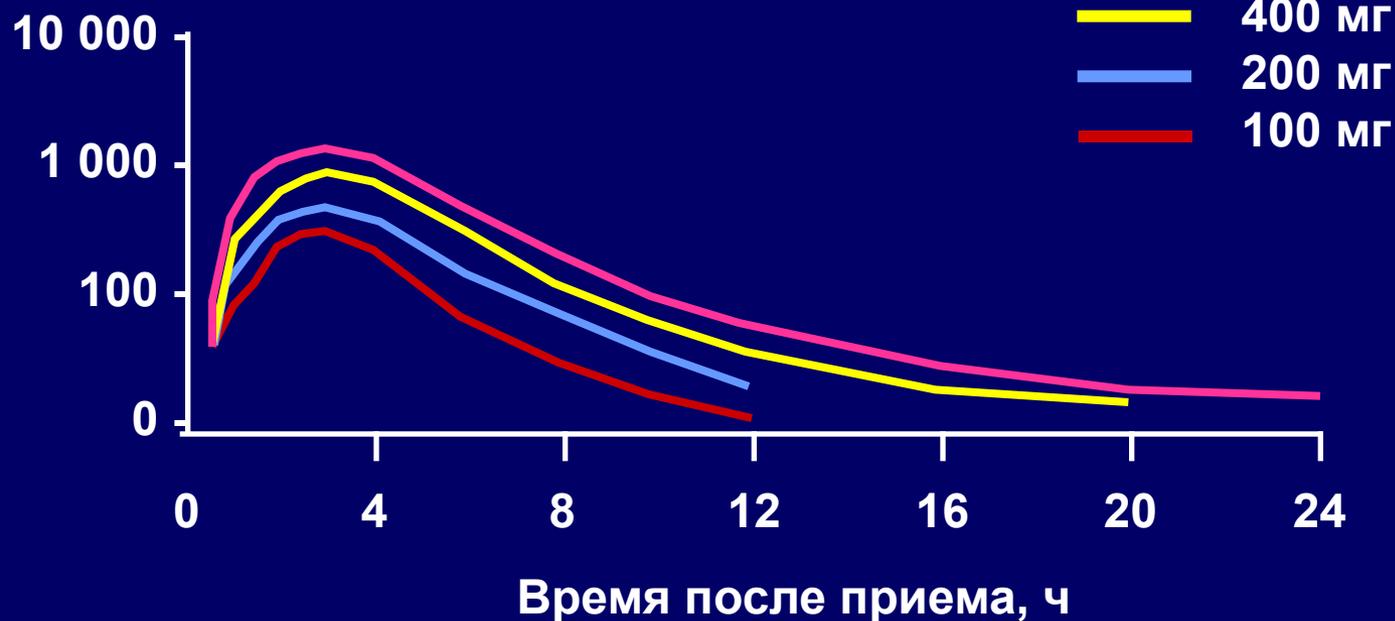


# Концентрация эпросартана в плазме<sup>72</sup>



Кривые концентрации эпросартана в плазме после однократного его введения в дозе от 100 до 800 мг у здоровых добровольцев (n=23)

Концентрация  
в плазме, нг/мл





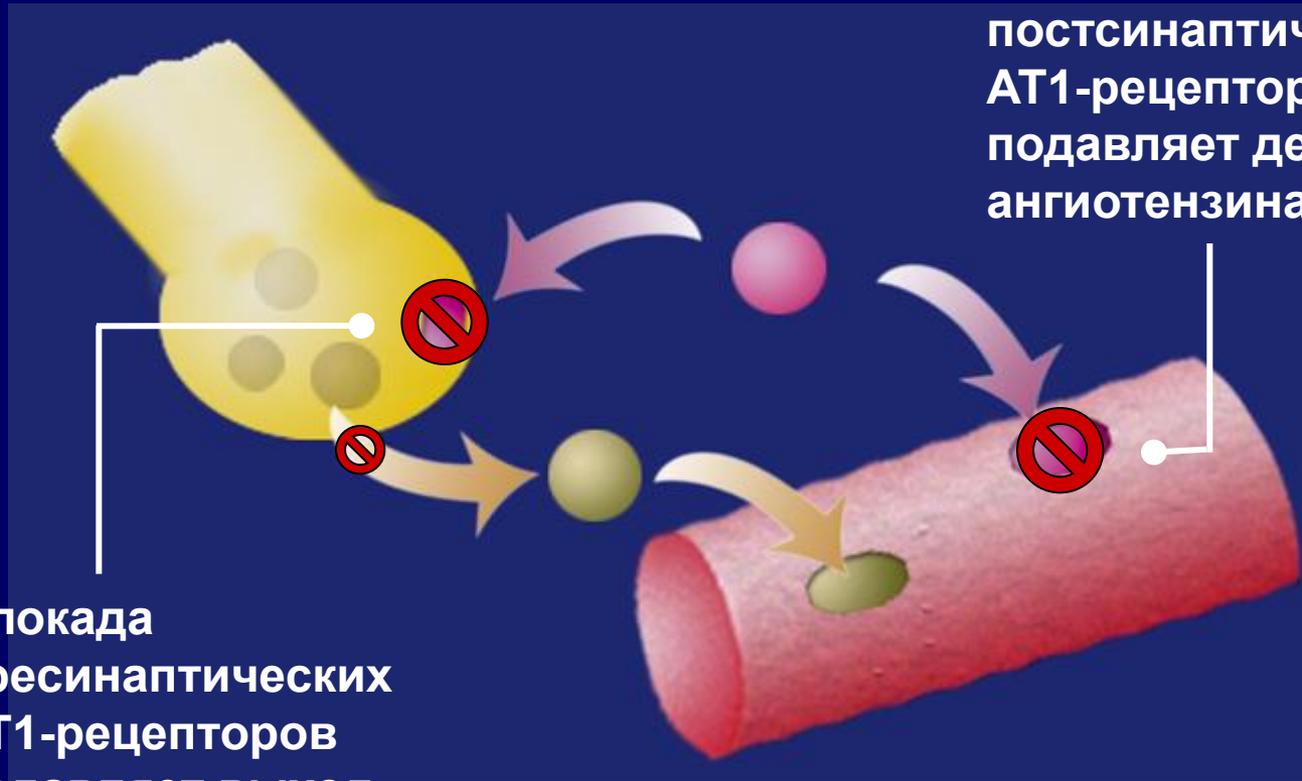
## Другие данные по фармакокинетике



- Эпросартан активно связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 98%), при этом возраст, пол, нарушение функции печени, а также почечная недостаточность легкой или умеренной степени не влияют на степень его связывания с белками
- Малый объем распределения (примерно 13 л)
- Биотрансформация препарата минимальная - активные метаболиты отсутствуют
- Не влияет на активность изоферментов цитохрома P450 в печени, в связи с чем его взаимодействие с другими лекарственными веществами маловероятно
- Значительная часть (90%) введенной внутрь дозы выводится в неизменном виде с калом



# Эпросартан – уникальный двойной механизм действия<sup>10,11,16</sup>



Блокада  
постсинаптических  
AT1-рецепторов  
подавляет действие  
ангиотензина II

Блокада  
пресинаптических  
AT1-рецепторов  
подавляет выход  
норадреналина  
в синаптическую щель



# Аффинность к АТII рецепторам типа 1



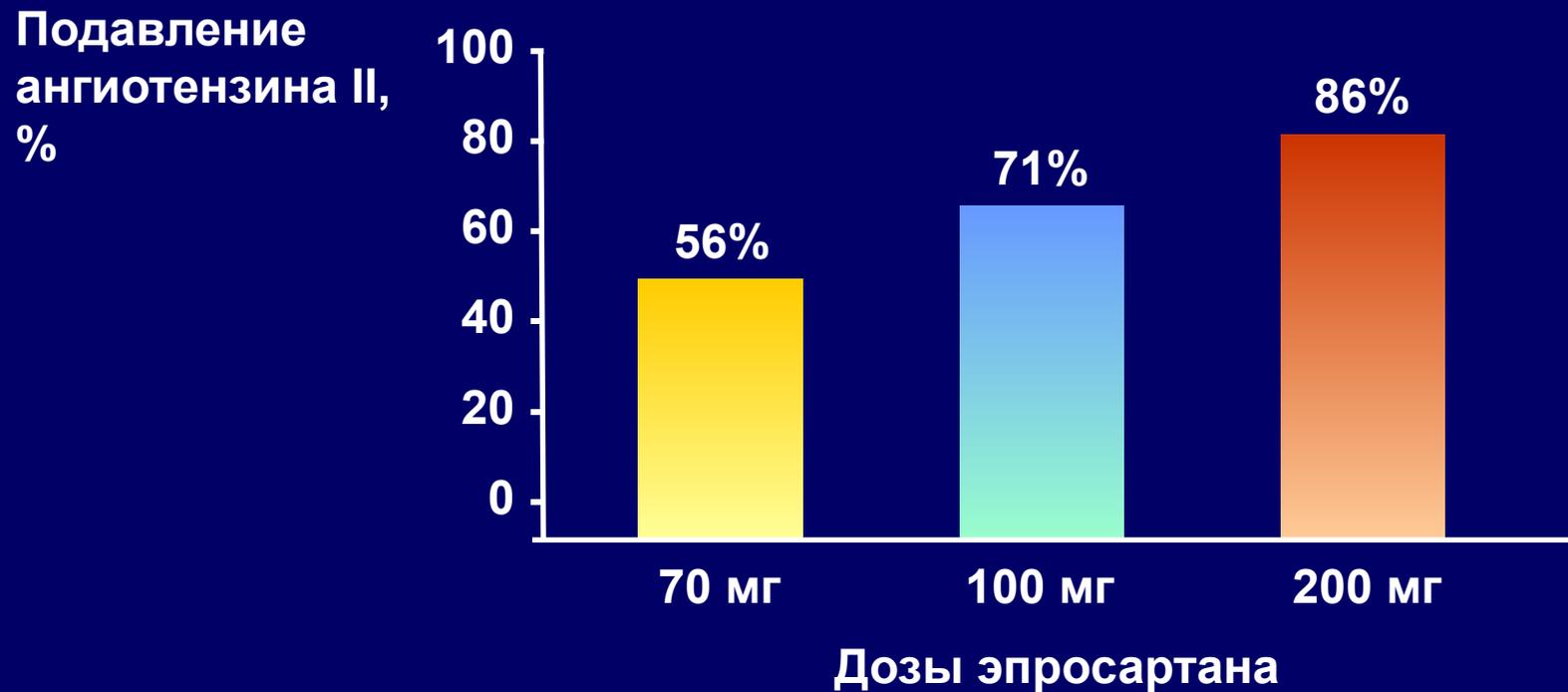
- Подавление АТ1-рецепторов эпросартаном является дозозависимым и обратимым<sup>37</sup>
- Эпросартан может вытесняться из связи с рецептором при увеличении содержания ангиотензина II, например, в случае неожиданного падения артериального давления
- Большинство других антагонистов АII-рецепторов неконкурентным образом связываются с АТ1-рецепторами и не так легко вытесняются при повышении высвобождения ангиотензина II<sup>38</sup>



# Дозозависимое подавление АТ1-рецепторов у человека<sup>39</sup>



Подавление эффектов ангиотензина II при назначении  
различных доз эпросартана у здоровых добровольцев, %

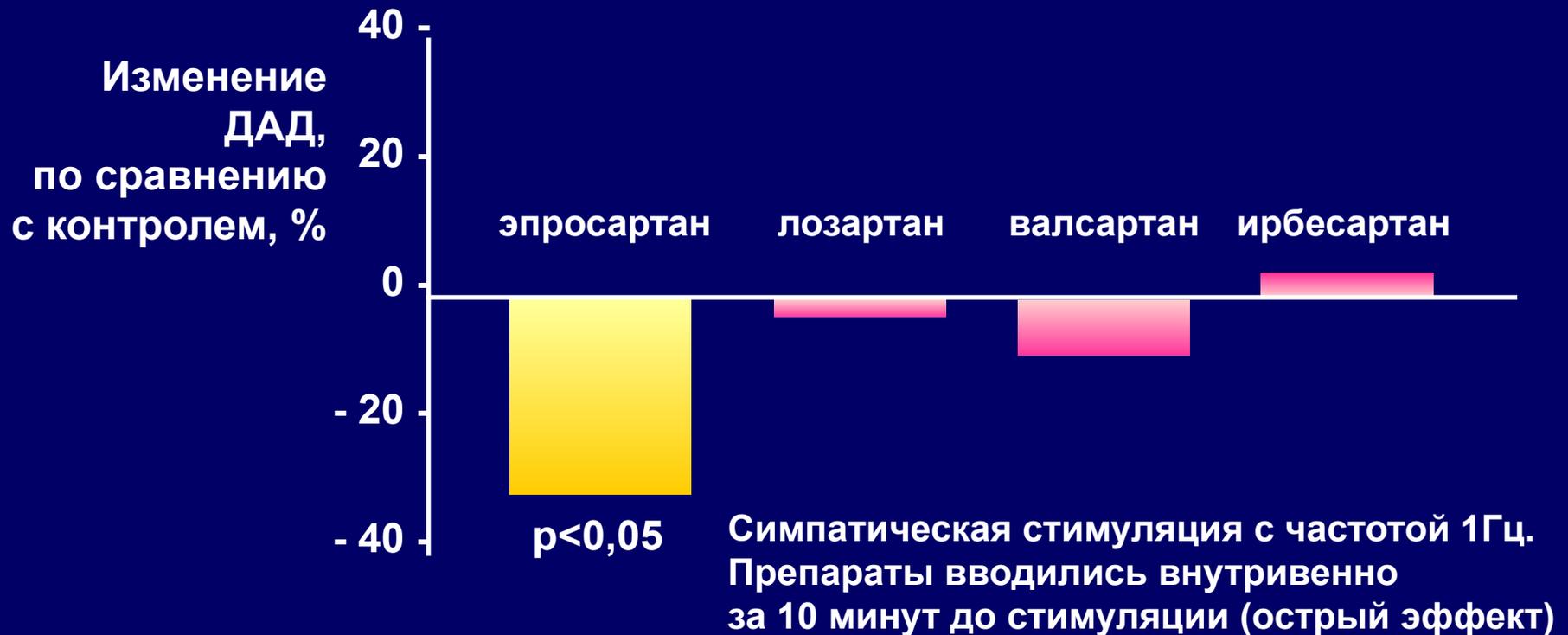




# Подавление симпатической активности в экспериментах<sup>10</sup>



Острые эффекты эпросартана, лозартана, валсартана и ирбесартана (0,3мг/кг в/в; n=4 для каждого антагониста АТII) на вазопрессорную реакцию у крыс, вызванную путем прямой стимуляции спинного мозга





# Подавление симпатической активности у человека<sup>40</sup>



- Рандомизированное, двойное слепое исследование в перекрестных группах
- 16 здоровых мужчин-добровольцев получали однократную дозу эпросартана 600 мг или плацебо, вслед за чем у них вызывалась гипогликемия путем введения инсулина
- Реакция пульсового давления на симпатико-адреналовую активацию была достоверно ниже в группе эпросартана, чем плацебо ( $p=0,02$ )



# Эффективность эпросартана



- Влияние на САД и пульсовое АД
- Сравнительные исследования с активными конкурентными препаратами
- Сравнительные исследования с плацебо
- Эффективность у пожилых больных
- Эффективность у больных негроидной расы
- Эффективность в условиях длительной терапии
- Эффективность при комбинации с другими препаратами
- Вторичная профилактика инсульта (исследование MOSES)
- Влияние на тромбоциты/фибринолиз
- Ренопротективные эффекты



# Исследование Sega – эпросартан более эффективен, чем эналаприл<sup>5</sup>



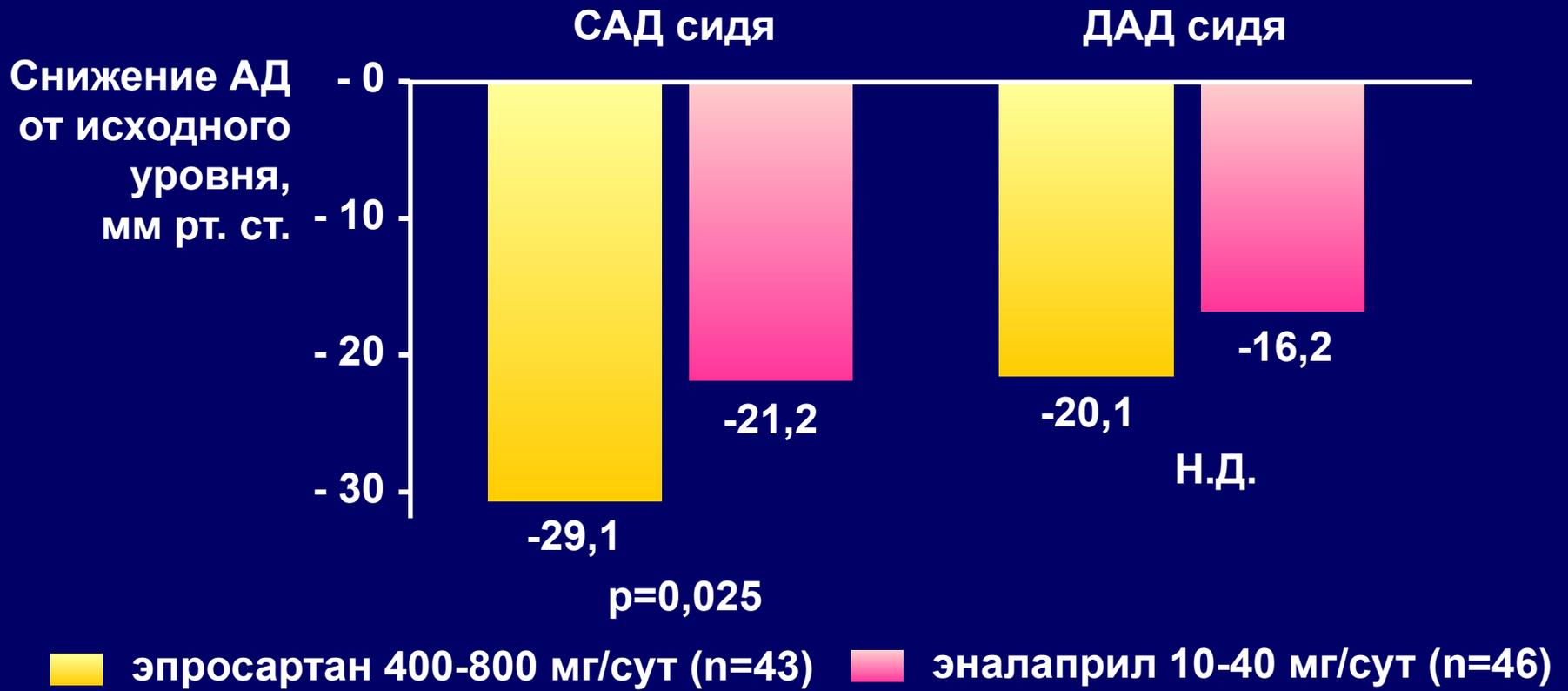
- 118 больных с тяжелой гипертонией
- Рандомизированное, параллельное исследование
- Двойная слепая фаза подбора дозы (8 недель), затем фаза поддерживающей терапии (2 недели)
  - эпросартан 400 мг/сут (до 600 или 800 мг)
  - эналаприл 10 мг/сут (до 20 или 40 мг)
  - гидрохлоротиазид 25 мг/сут добавлялся на неделе 6 при отсутствии достижения терапевтических целевых уровней АД



# Исследование Sega – эпросартан более эффективен, чем эналаприл<sup>5</sup>



Среднее снижение САД и ДАД в положении сидя, по сравнению с исходными уровнями, у больных с тяжелой гипертонией, получавших эпросартан или эналаприл





# Исследование Ruilore – эффективный контроль САД<sup>41</sup>



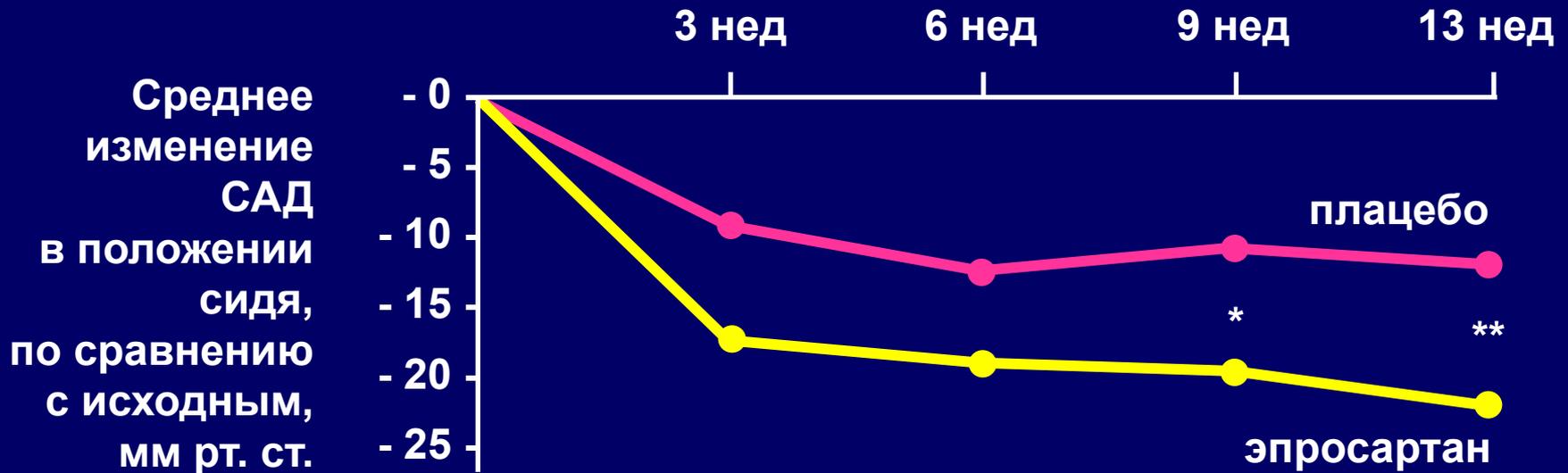
- 12-недельное, двойное слепое, рандомизированное исследование с участием 334 больных в возрасте >65 лет, имеющих преимущественно систолическую гипертонию
- Терапия эпросартаном (600-800 мг/сут) или эналаприлом (5-20 мг/сут) приводила к сопоставимому снижению САД в положении сидя
- Через 3 недели терапии в группе эпросартана отмечалось достоверно больше лиц, отвечавших на терапию снижением САД, чем в группе эналаприла (30% против 20%,  $p=0,033$ )



# Исследование Punzi – эффективный контроль САД<sup>42</sup>



Среднее изменение САД в положении сидя, по сравнению с исходными уровнями, у больных с ИСГ в возрасте >60 лет: 9 недель монотерапии, затем 4 недели комбинированной терапии с гидрохлоротиазидом



\*  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,002$



# Исследование Teitelbaum – эффективный контроль САД<sup>43</sup>



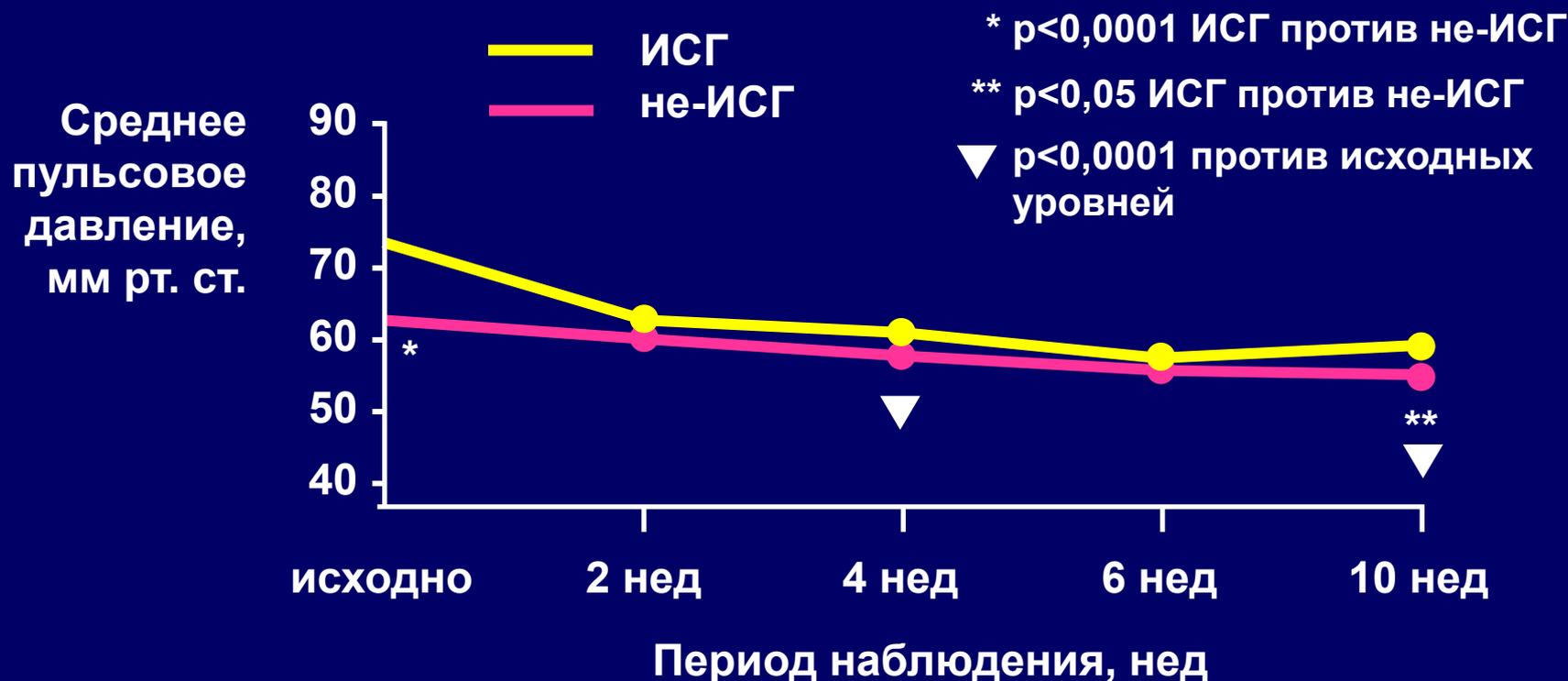
- Эпросартан (600 мг/сут в виде монотерапии или при комбинации с гидрохлоротиазидом) изучался у 195 больных в возрасте 60-84 лет, имеющих ИСГ или систоло-диастолическую гипертонию
- На момент завершения исследования уровень САД был статистически достоверно ниже по сравнению с исходным ( $p < 0,0001$ )
- Снижение ДАД было достоверно более выраженным у больных с систоло-диастолической гипертонией, чем у больных с ИСГ (12,2 против 5,0 мм рт. ст., соотв.,  $p < 0,0001$ )



# Исследование Teitelbaum – снижение пульсового давления<sup>43</sup>



Среднее пульсовое давление на фоне терапии  
эпросартаном у больных с ИСГ или комбинированной  
систолю-диастолической гипертензией





# Исследование de la Sierra – снижение пульсового давления<sup>46,47</sup>



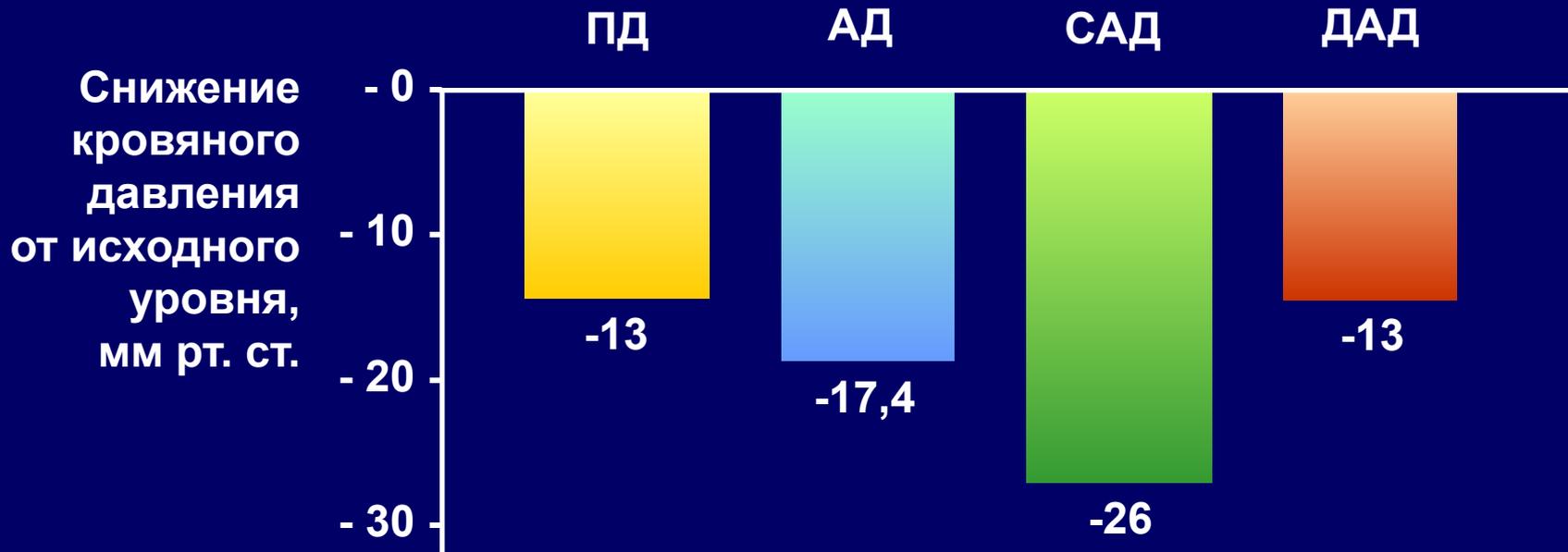
- Обследовано 3 133 больных с гипертонией в условиях первичного звена здравоохранения
- Эпросартан достоверно снижал пульсовое давление через 12 недель терапии (в среднем на 13,5 мм рт. ст. от исходного уровня,  $p < 0,001$ )
- У 895 больных с ИСГ среднее САД и пульсовое давление снизилось на 25,6 мм Hg и 22,5 мм рт. ст. ( $p < 0,05$  для обоих сравнений с плацебо)
- У больных с ИСГ среднее ДАД снизилось на 3,1 мм рт. ст. (16,7 мм рт. ст. у больных гипертонией без ИСГ)



# Исследование Robles – снижение пульсового давления<sup>48</sup>



Снижение среднего пульсового давления (ПД), артериального давления (АД), систолического АД и диастолического АД в 16-недельном открытом исследовании (n=566)



Все изменения:  $p < 0,0001$  по сравнению с исходными уровнями до лечения

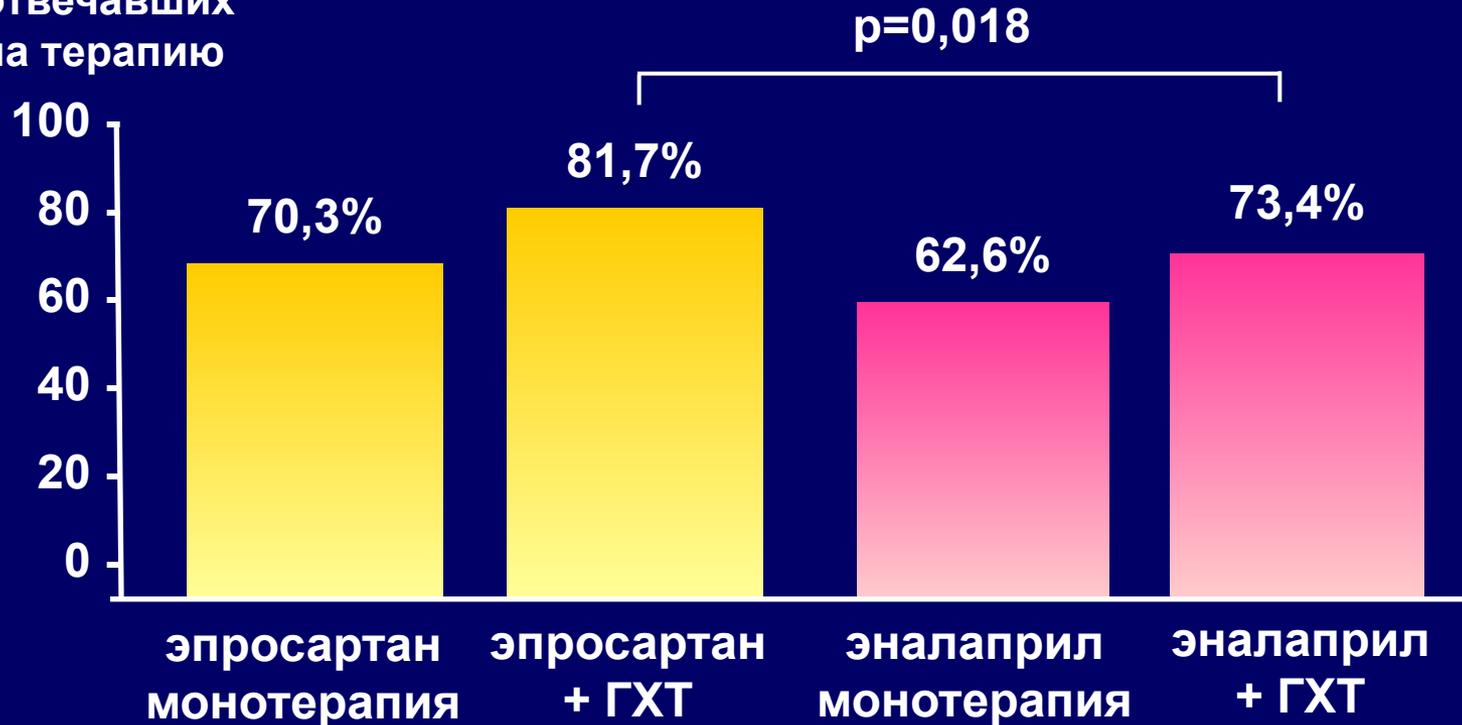


# Исследование Elliott – эпросартан против эналаприла<sup>8</sup>



Процент больных с легкой или умеренной гипертонией, отвечавших на терапию эпросартаном 400-600 мг/сут или эналаприлом 5-20 мг/сут в течение 26 недель (n=528)

% больных,  
отвечавших  
на терапию

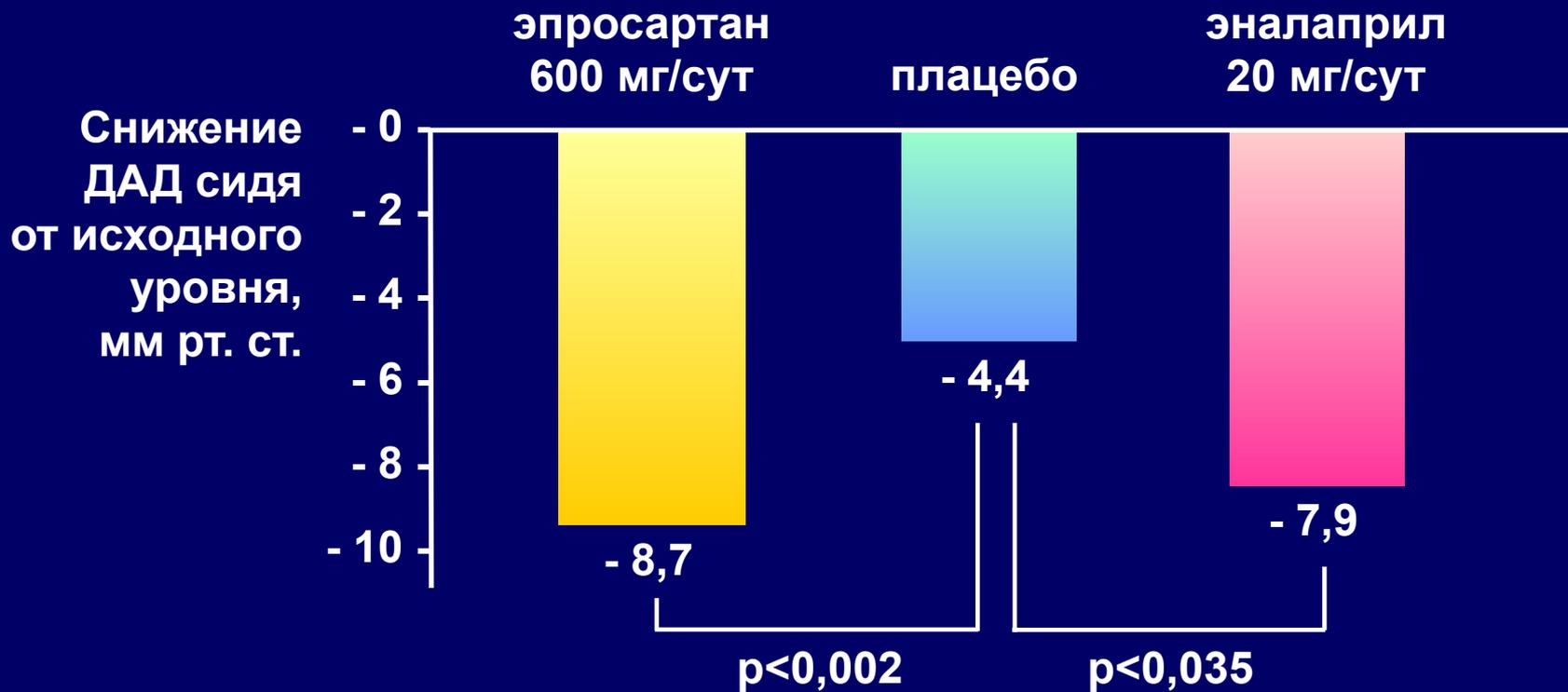




# Исследование Oparil – эпросартан против эналаприла<sup>9</sup>



Снижение ДАД в положении сидя, по сравнению с исходным уровнем, через 6 недель терапии эпросартаном (600 мг/сут), эналаприлом (20 мг/сут) или плацебо у 136 больных с легкой или умеренной эссенциальной гипертонией





# Исследование Puig – эпросартан против лозартана<sup>49</sup>



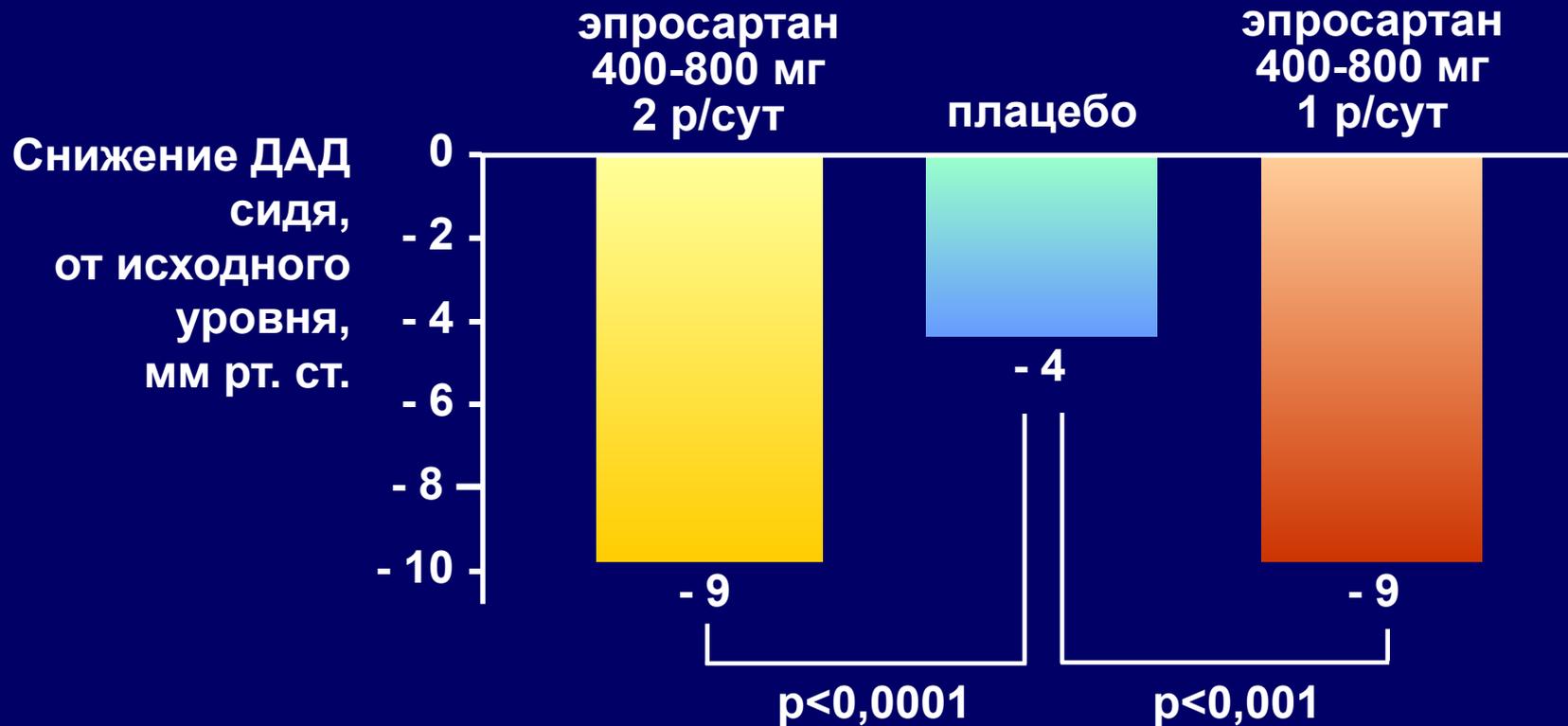
- Двойное слепое, рандомизированное исследование у 60 амбулаторных больных с легкой или умеренной гипертонией, проведенное с целью сравнения эффектов терапии эпросартаном (600 мг/сут) или лозартаном (50 мг/сут) в течение 4 недель
- Среднее АД в положении сидя снизилось на 12,4/12,7 мм рт. ст. в группе эпросартана на 9,6/10,9 мм рт. ст. в группе лозартана (Н.Д.)
- На момент завершения исследования количество больных, отвечавших на лечение, составляло в группе эпросартана 73%, в группе лозартана 53% (Н.Д.)



# Исследование Hedner – эпросартан против плацебо<sup>50</sup>



Снижение ДАД в положении сидя, по сравнению с исходным уровнем, через 13 недель терапии эпросартаном 400-800 мг 2 р/сут или 1 р/сут или плацебо;  
243 больных с легкой или умеренной гипертонией



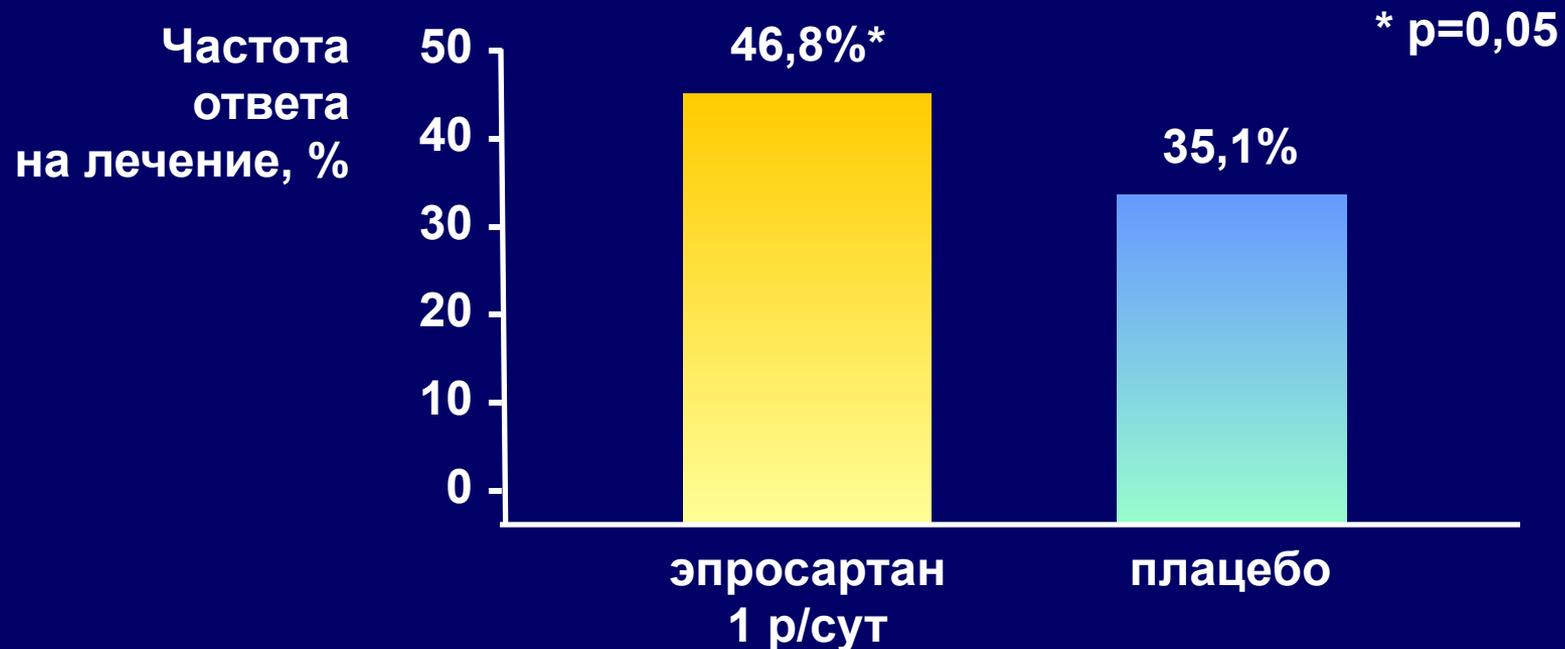


# Исследование Hedner – эпросартан против плацебо<sup>50</sup>



Общая частота ответа на лечение через 13 недель терапии  
эпросартаном 400-800 мг 2 р/сут или 1 р/сут, по сравнению  
с плацебо;

243 больных с легкой или умеренной гипертонией

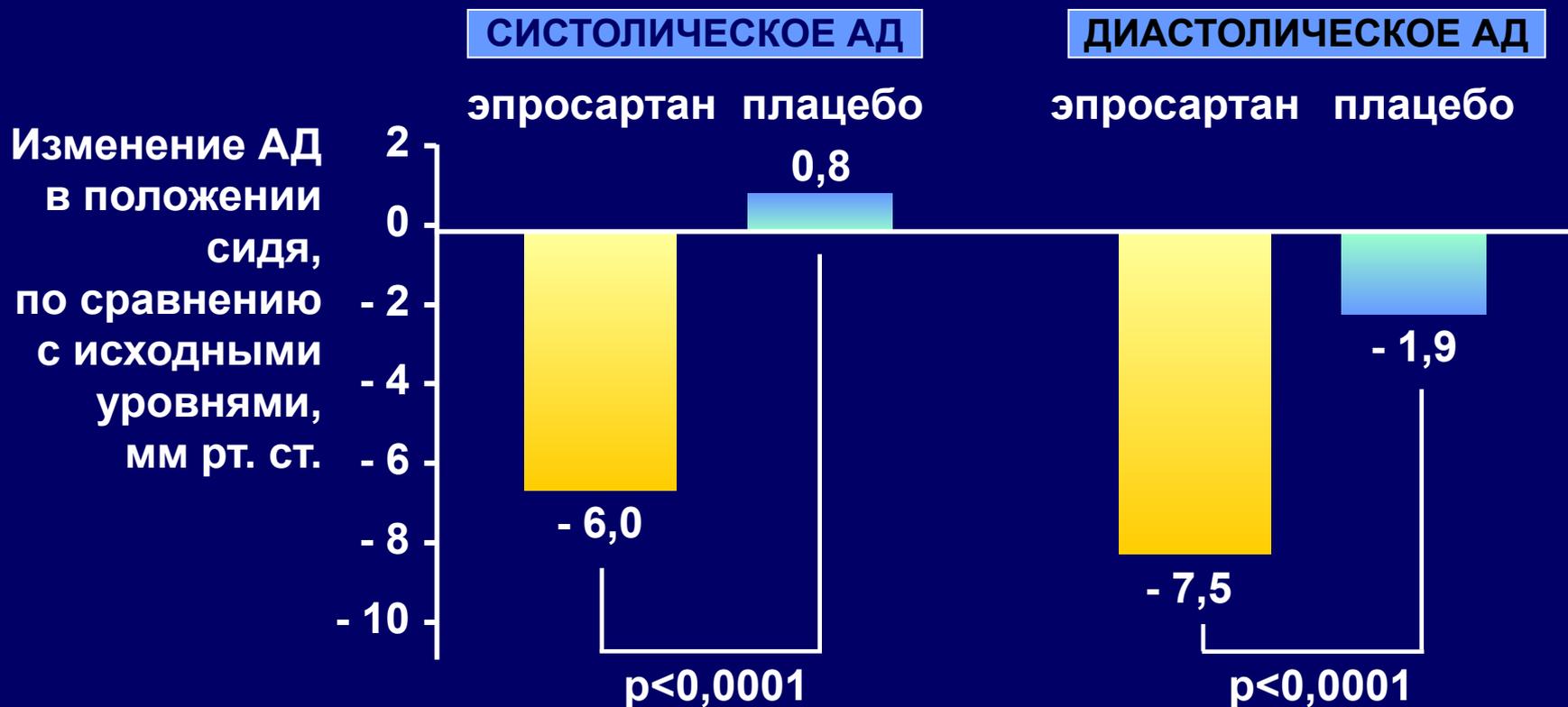




# Исследование Gradman – эпросартан против плацебо<sup>51</sup>



Изменение средних уровней САД и ДАД в положении сидя, по сравнению с исходными уровнями, через 8 недель терапии эпросартаном 600 мг/сут или плацебо у 243 больных с легкой или умеренной гипертонией



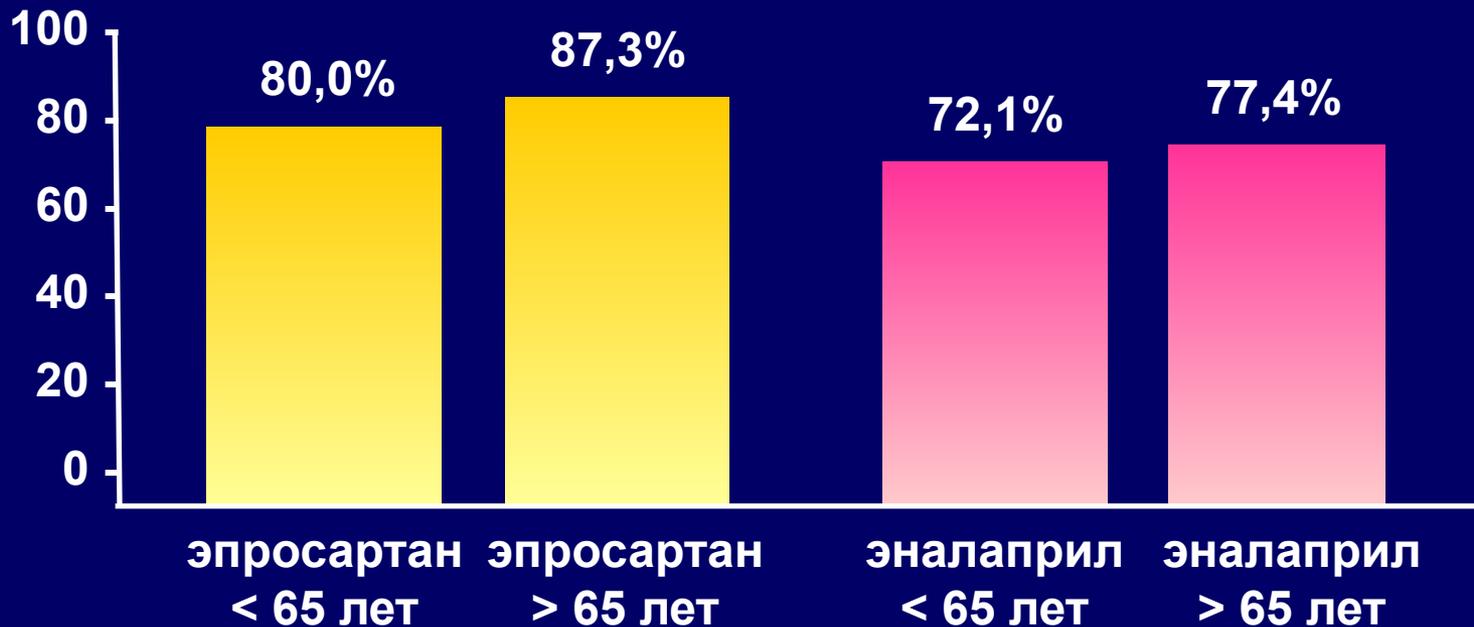


# Исследование Argenziano – эпросартан у пожилых больных<sup>52</sup>



Процент пожилых и молодых больных с легкой или умеренной гипертонией, отвечавших на лечение, через 26 недель терапии эпросартаном (400-600 мг/сут) и эналаприлом (5-20 мг/сут)

% больных,  
отвечавших  
на лечение



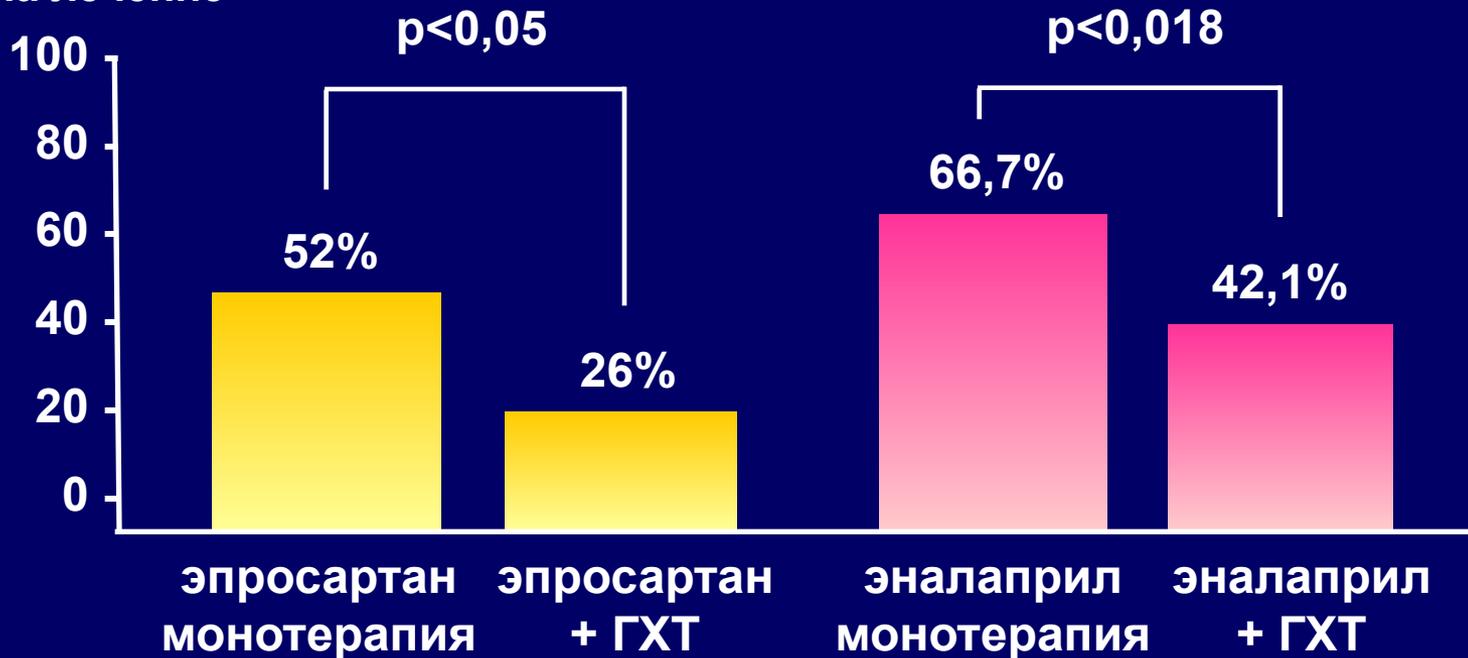


# Исследование Levine – эпросартан у больных негроидной расы<sup>53</sup>



Частота ответа на терапию у больных легкой или умеренной гипертонией, принадлежащих к негроидной расе, через 26 недель терапии эпросартаном (400-600 мг/сут) или эналаприлом (5-20 мг/сут), как с добавлением гидрохлоротиазида, так и без

% ответивших на лечение

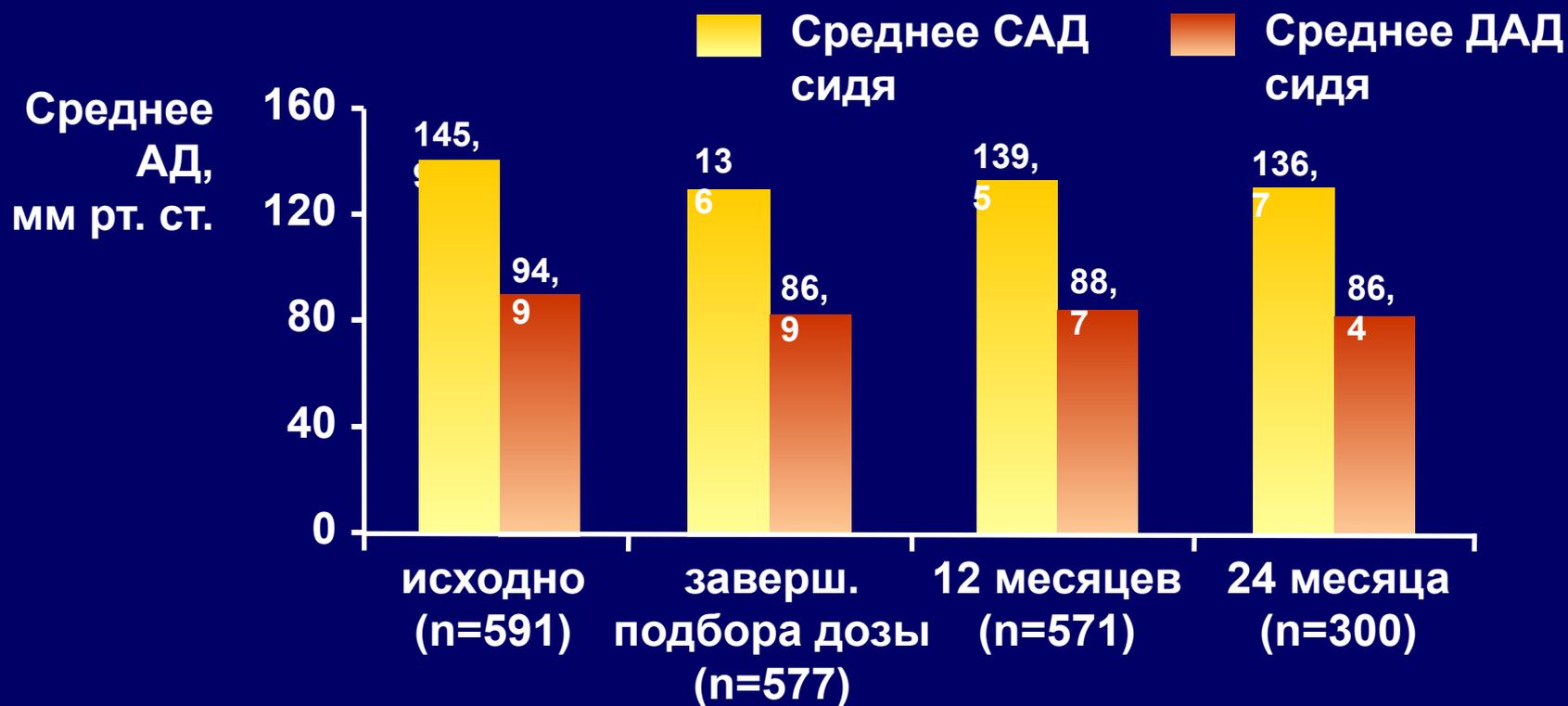




# Исследование Levine – долгосрочные эффекты эпросартана<sup>54</sup>



Среднее САД и ДАД в положении сидя у больных с легкой или умеренной гипертонией, получавших в течение 24 месяцев эпросартан (400-800 мг/сут), как в виде монотерапии, так и при комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) (12,5-25 мг/сут)

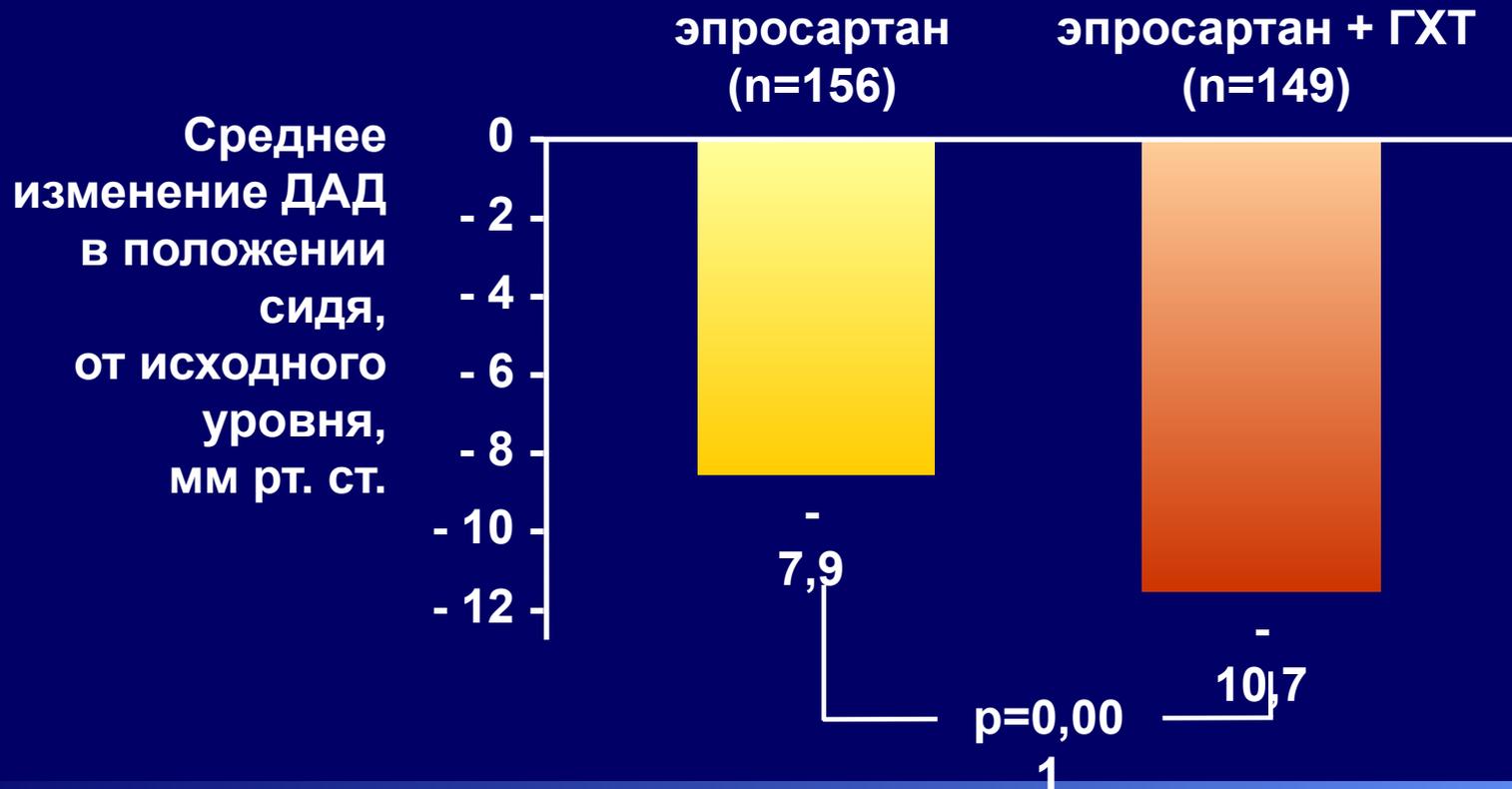




# Исследование Sachse – комбинация эпросартана и ГХТ<sup>55</sup>



Среднее изменение ДАД в положении сидя, по сравнению с исходным уровнем, через 8 недель лечения эпросартаном 600 мг/сут в виде монотерапии или при комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) 12,5 мг/сут

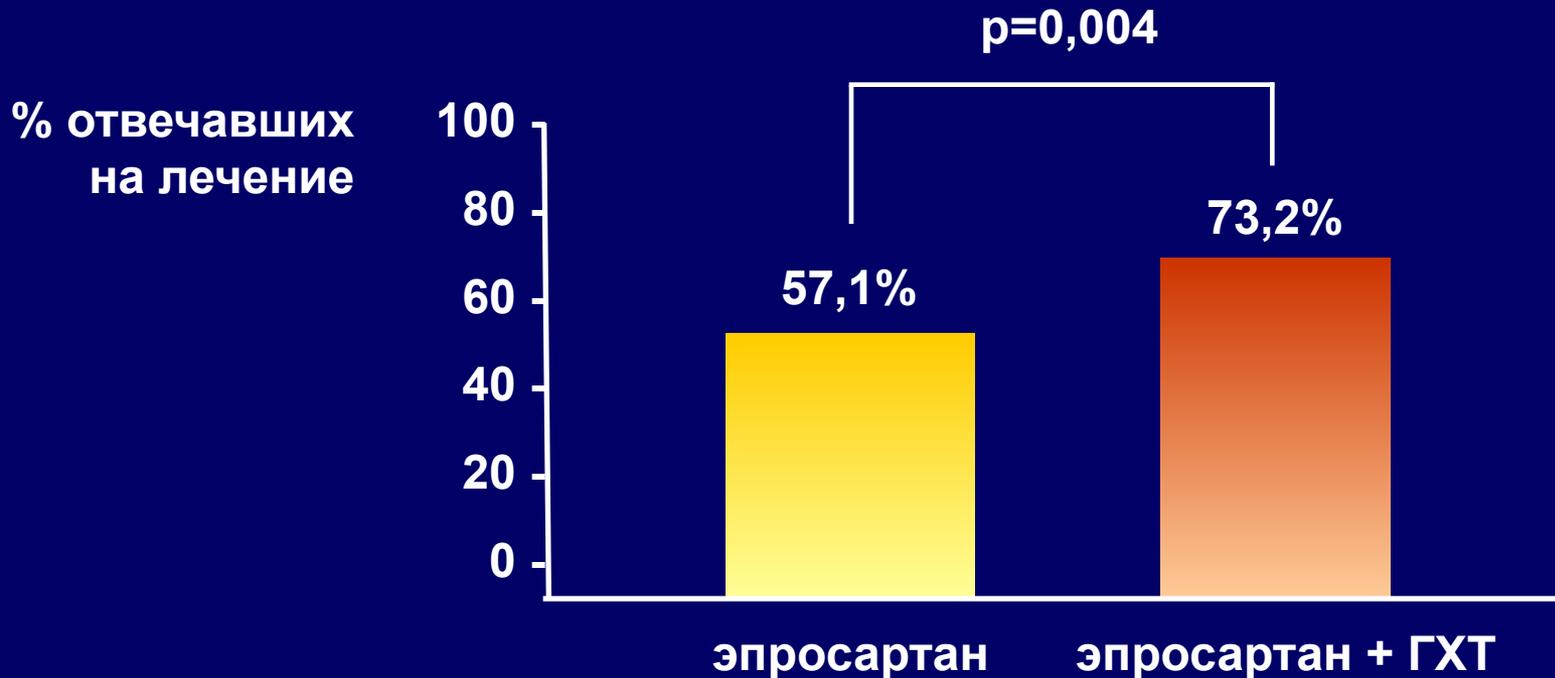




# Исследование Sachse – комбинация эпросартана и ГХТ<sup>55</sup>



Количество больных, отвечавших на лечение, через 8 недель терапии эпросартаном 600 мг/сут в виде монотерапии или при комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) 12,5 мг/сут





# Вторичная профилактика инсульта (исследование MOSES)<sup>6</sup>



- Эпросартан (n=710) против нитрендипина (n=695) (антагонист кальция, который в исследовании Syst-Eur приводил к снижению риска инсульта)
- В исследование включались больные с артериальной гипертонией, имевшие подтвержденную ишемию головного мозга, ТИА/ПОИНД или кровоизлияние в мозг в течение предшествующих 24 месяцев

**MO**rbitidity and mortality after **S**troke - **E**prosartan compared with nitrendipine for **S**econdary prevention

(Заболеваемость и смертность после инсульта – Эпросартан по сравнению с нитрендипином в отношении вторичной профилактики )



# Вторичная профилактика инсульта (исследование MOSES)<sup>6</sup>



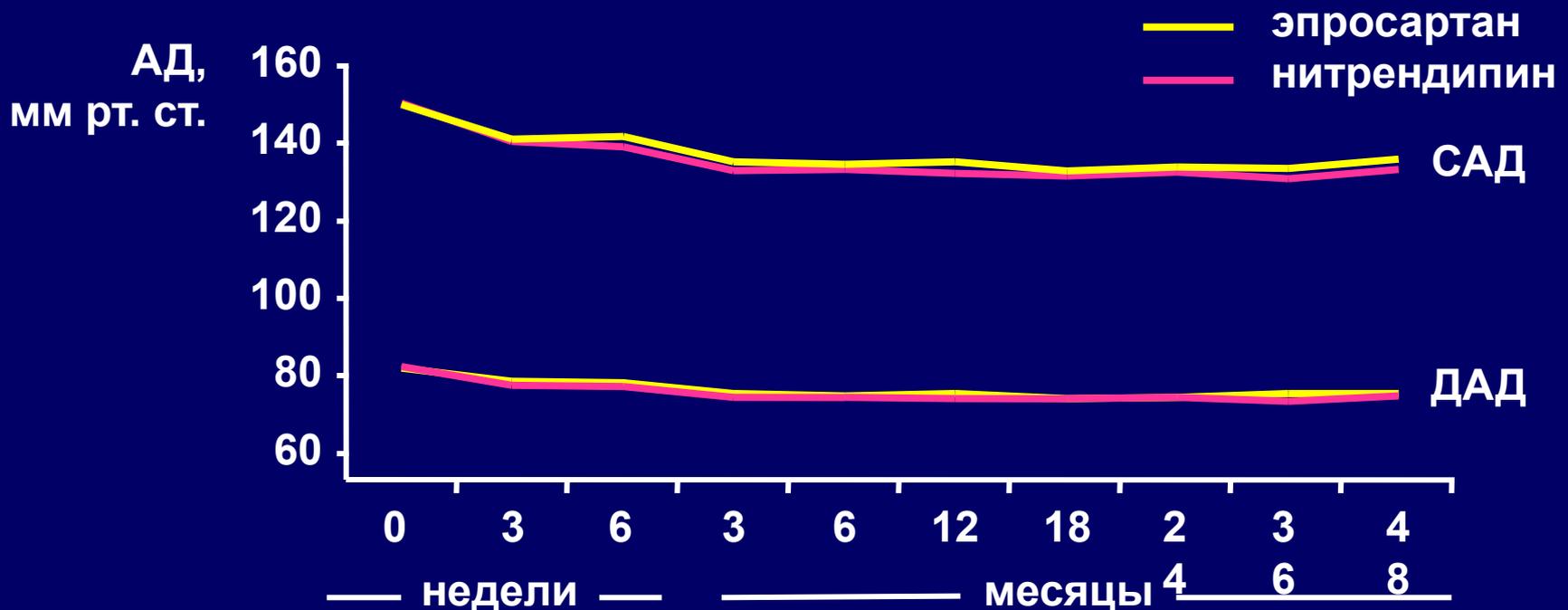
- Комбинированная первичная конечная точка: общая смертность + общая частота кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий, включая все случаи рецидивов
- Вторичные конечные точки: отдельные показатели комбинированной первичной точки, а также оценка функционального статуса и когнитивной функции
- Средняя продолжительность: 2,5 года
- Средние дозы: эпросартан - 623 мг/сут  
нитрендипин - 16 мг/сут



# Исследование MOSES – изменения артериального давления



Влияние эпросартана и нитрендипина на уровни АД  
у больных с гипертонией и инсультом /ТИА/ ПОИИД в анамнезе



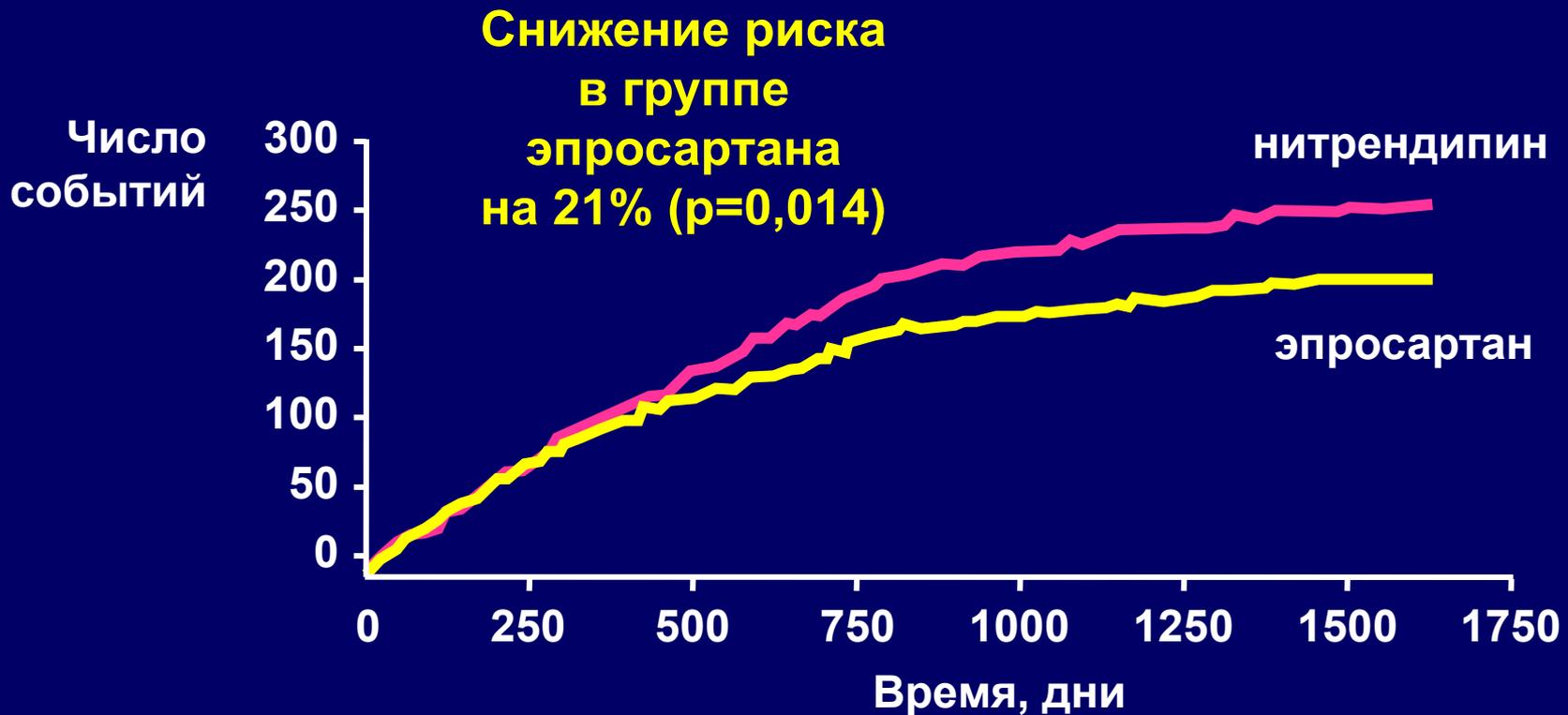
Нормализация АД отмечалась у 76% больных в группе эпросартана. Данный эффект был более выражен, чем в исследованиях LIFE (46%) и VALUE (64%).



# Исследование MOSES – первичная конечная точка



Снижение общей смертности, частоты кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий на фоне терапии эпросартаном или нитрендипином у больных с артериальной гипертонией, имеющих инсульт/ТИА/ПОИНД в анамнезе

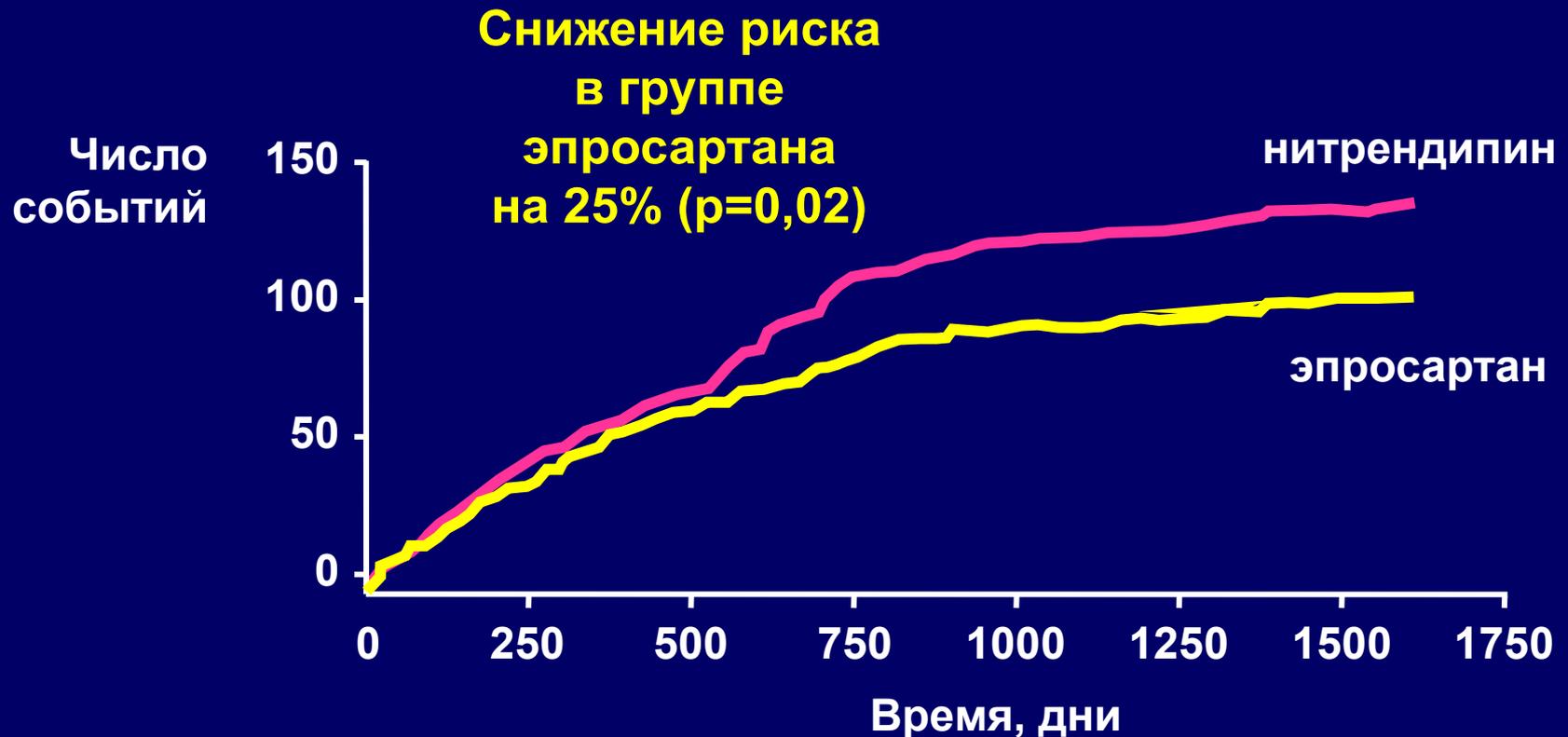




# Исследование MOSES – повторный инсульт



Снижение частоты повторного инсульта на фоне терапии эпросартаном или нитрендипином у больных с гипертензией, перенесших инсульт/ТИА/ПОИИД в анамнезе





# Исследование MOSES – другие данные по эффективности



- Эпросартан показал тенденцию к снижению риска фатальных/нефатальных сердечных событий ( $p=0,06$ )
- Отмечалось статистически достоверное различие в пользу эпросартана по частоте первичных сердечно-сосудистых событий ( $p=0,03$ )
- Отсутствие различий между группами эпросартана и нитрендипина в отношении общей смертности
- Отсутствие различий между группами по влиянию на функциональный статус или когнитивные функции



# Исследование MOSES – заключение



- Таким образом, оба препарата одинаково эффективно снижали уровни АД
- Снижение частоты цереброваскулярных и кардиоваскулярных событий у больных, получающих эпросартан, свидетельствует о том, что препарат проявляет дополнительные защитные эффекты, связанные не только с его антигипертензивным действием



# Влияние на тромбоциты/фибринолиз



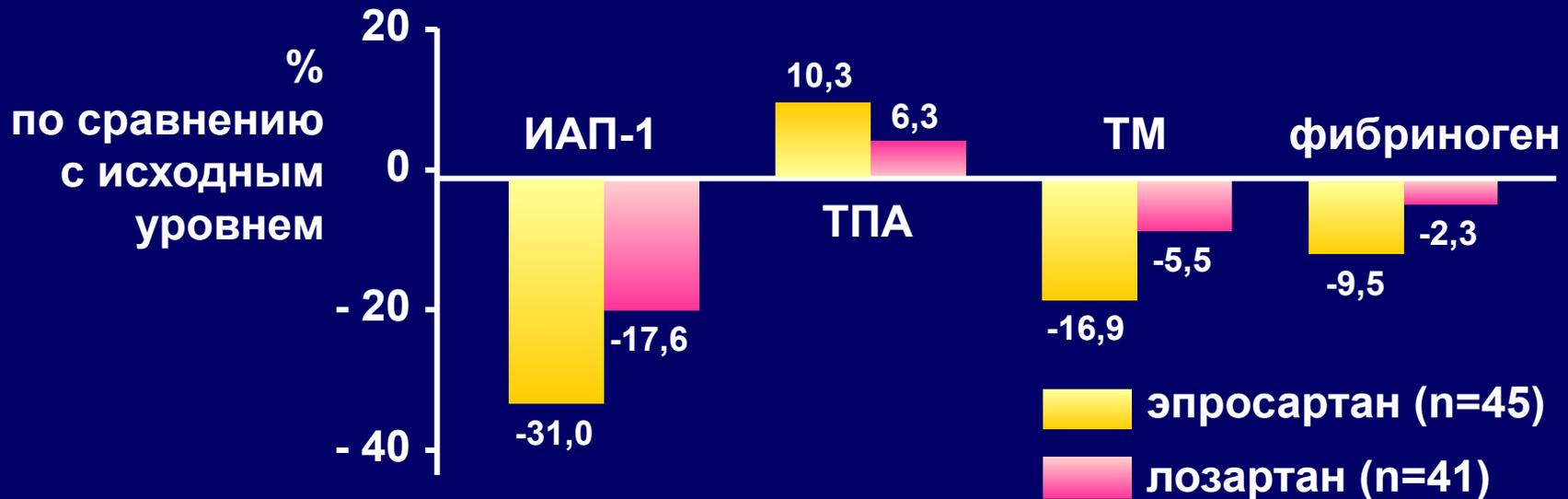
- Гипертония часто сопровождается неблагоприятными изменениями функции тромбоцитов<sup>59</sup>
- Нарушения в системе коагуляции/фибринолиза могут предрасполагать к прокоагулянтному состоянию, которое повышает риск сердечно-сосудистого заболевания<sup>60</sup>
- Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции фибринолитического равновесия и гемостатической функции<sup>60</sup>



# Исследование Makris – влияние на тромбоциты/фибринолиз<sup>60</sup>



Относительное изменение уровней гемодинамических и гемостатических факторов через 6 месяцев терапии эпросартаном 600 мг/сут или лозартаном 100 мг/сут, по сравнению с исходными, у 86 больных с гипертензией; различия между препаратами статистически достоверны.



ИАП-1 (РАI-1): ингибитор активатора плазминогена-1    ТМ: тромбомодулин

ТПА (tPA): антиген тканевого активатора плазминогена



# Исследование Labios – влияние на функцию тромбоцитов<sup>59</sup>



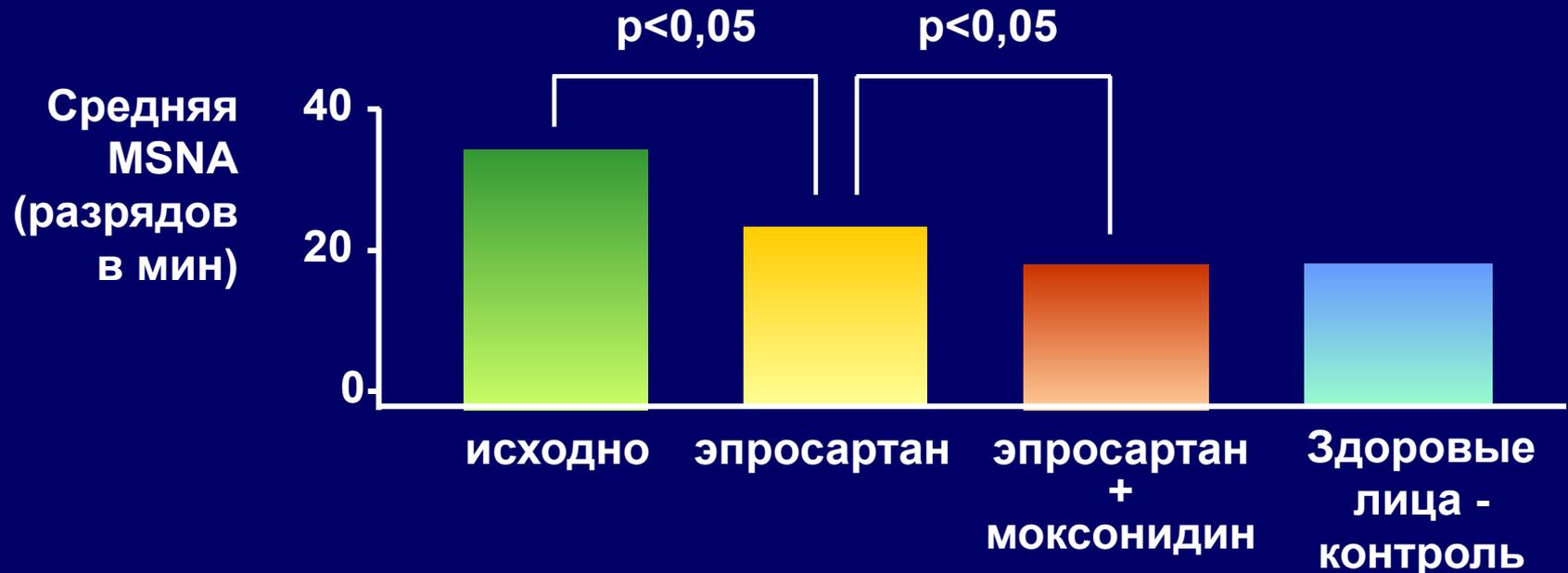
- У 30 больных с легкой или умеренной степенью гипертонии проводилась оценка функций тромбоцитов до лечения и через 8 недель применения эпросартана 600 мг/сут
- Отмечалось значительное снижение содержания тромбоцитов после механического воздействия на кровь ( $p < 0,01$ ) и после гемолиза, вызванного ионами кальция в присутствии ионофора ( $p < 0,05$ )
- Эпросартан уменьшал тенденцию тромбоцитов к более легкой активации у больных с артериальной гипертонией



# Исследование Neumann – ренопротективные эффекты<sup>61</sup>



Средняя мышечная симпатическая нервная активность (MSNA) у 9 больных с гипертонией и хронической почечной недостаточностью, получавших в течение 6 недель эпросартан в виде монотерапии или при комбинации с симпатолитиком центрального действия моксонидином





# Исследование Frank – ренопротективные эффекты<sup>63</sup>



- Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эпросартана (600 мг/сут в течение 7 дней) у 10 нормотензивных лиц и 14 больных с пограничной артериальной гипертонией
- У больных, получающих эпросартан, раздражение сердечно-легочных барорецепторов путем создания отрицательного давления в нижней части тела не приводило к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ)
- СКФ была достоверно снижена у больных, получавших плацебо ( $p < 0,05$ )



# Побочные эффекты, возникающие на фоне лечения эпросартаном



- Опыт применения эпросартана в настоящее время составляет во всем мире более 300 миллионов пациенто-дней
- Препарат хорошо переносился в контролируемых исследованиях – большинство побочных эффектов были легко или умеренно выраженными и не зависели от дозы<sup>7</sup>
- Частота побочных эффектов не зависит от возраста, пола или расовой принадлежности
- Частота развития импотенции, периферических отеков, покраснения лица, утомляемости и головокружения аналогична данным для приема плацебо<sup>7</sup>



# Побочные эффекты, указанные в «Общих Характеристиках Препарата»



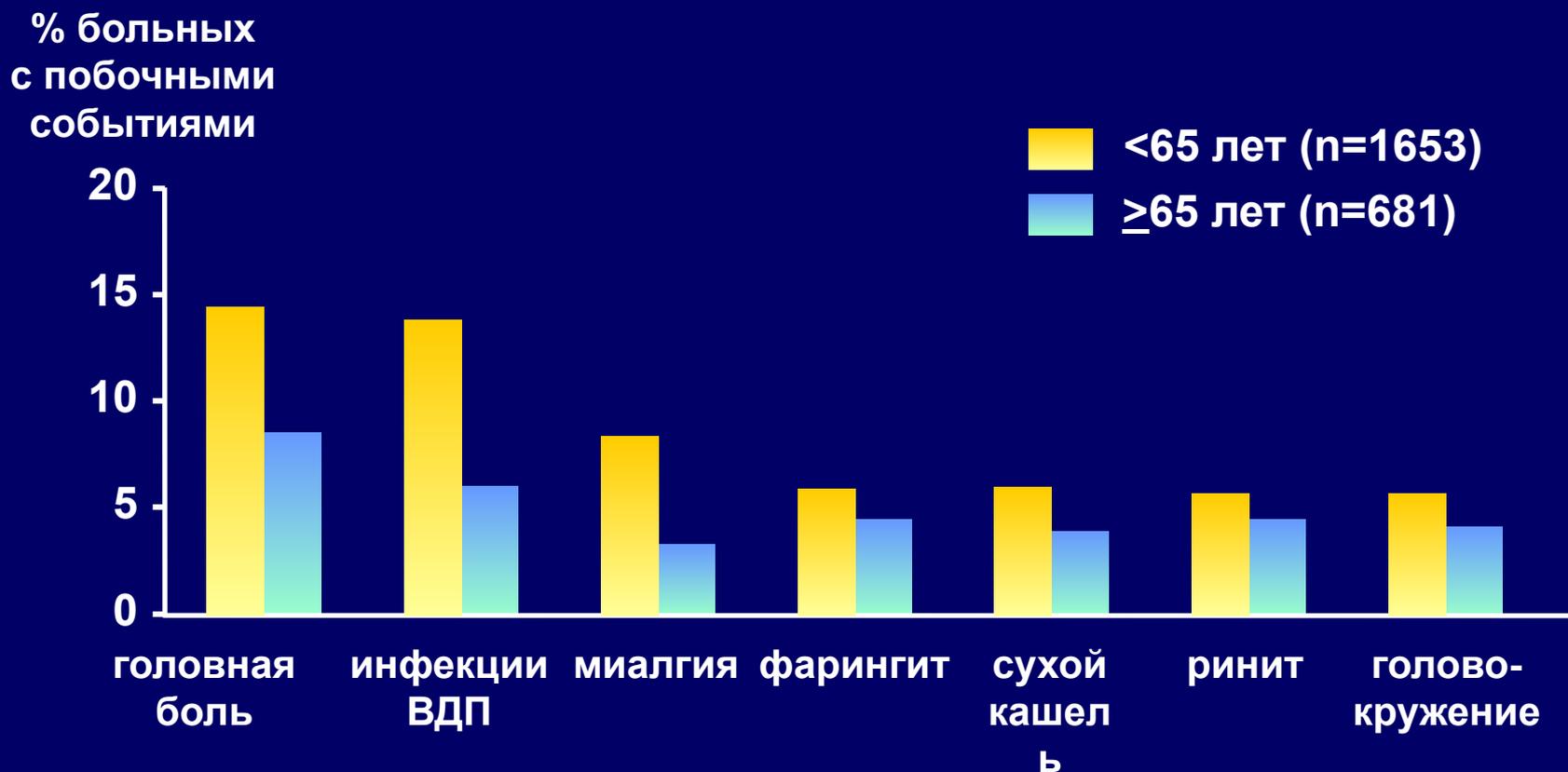
<b>Неврологические расстройства</b>	<b>Редко:</b>	<b>Головная боль, головокружение</b>
<b>Сосудистые расстройства</b>	<b>Крайне редко:</b>	<b>гипотензия, в т.ч. постуральная гипотензия</b>
<b>Кожные и подкожные побочные реакции</b>	<b>Редко:</b>	<b>Кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница)</b>
	<b>Крайне редко:</b>	<b>Отек лица, ангионевротический отек</b>
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения препарата</b>	<b>Редко:</b>	<b>астения</b>



# Побочные эффекты у пожилых лиц<sup>66</sup>



Наиболее частые побочные эффекты (>5%), связанные с терапией эпросартаном, в зависимости от возраста; по результатам 15 исследований (n=2 334)

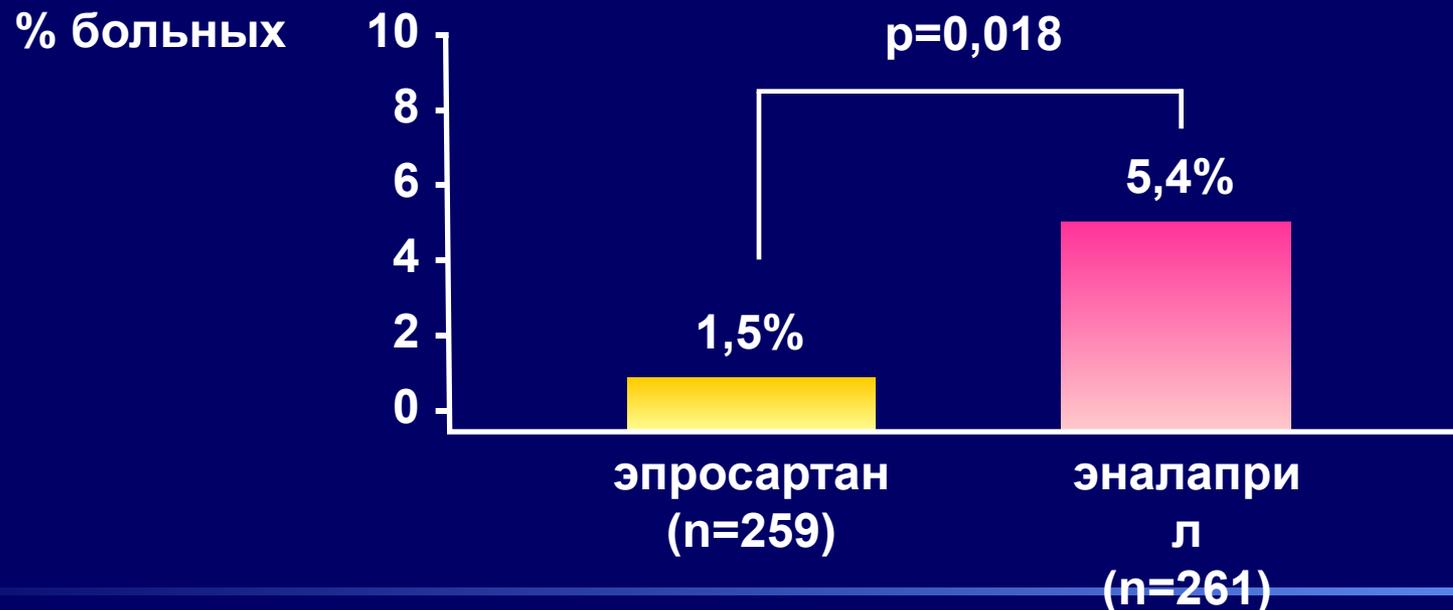




# Низкая частота развития сухого кашля, характерного для ингибиторов АПФ<sup>8</sup>



Частота появления стойкого сухого кашля (не обусловленного инфекцией верхних дыхательных путей) в первые 12 недель лечения эпросартаном или эналаприлом. Низкая частота развития сухого кашля подтверждалась в других исследованиях,<sup>9</sup> в том числе у пожилых больных<sup>41,52</sup> и больных негроидной расы<sup>53</sup>



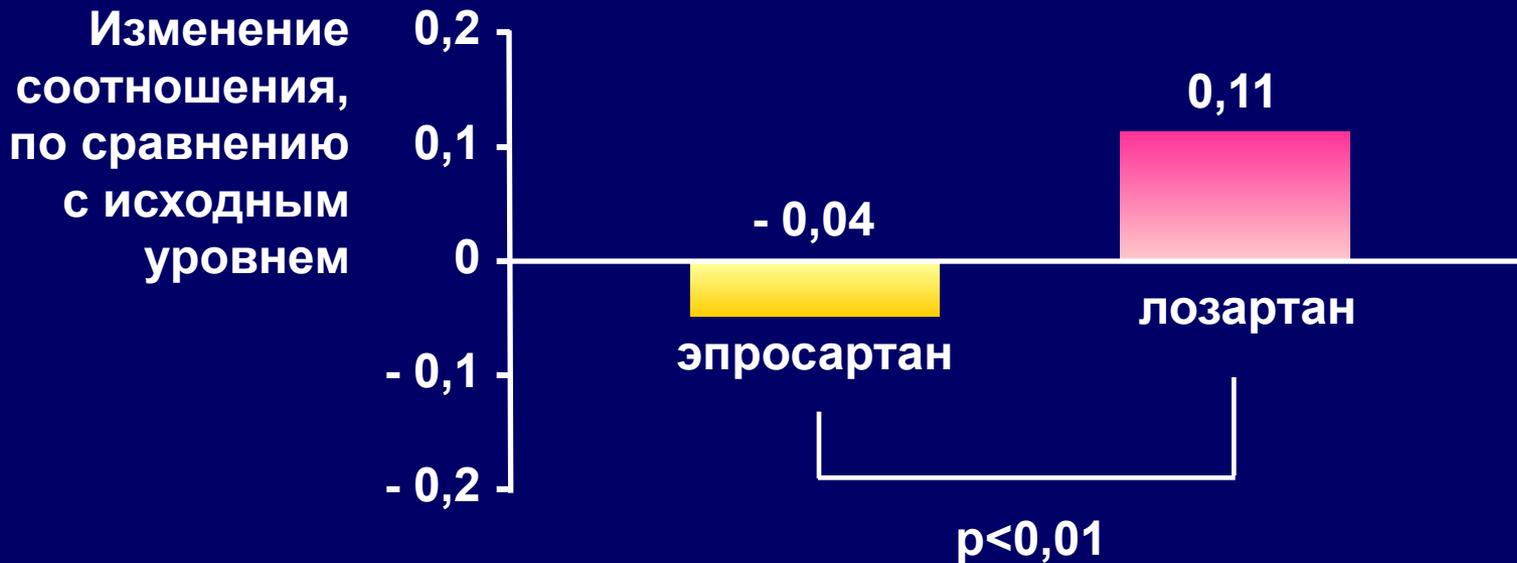
8. Elliott WJ, et al. J Hum Hypertens 1999;13:413-417., 9. Oparil S. Curr Ther Res 1999;60(1):1-14., 41. Ruilope L, et al. Blood Pressure 2001;10:223-229., 52. Argenziano L, Trimarco B. Curr Med Res Opin 1999;15(1):9-14., 53. Levine B. Curr Med Res Opin 1999;15:25-32



# Эпросартан не влияет на экскрецию мочевого кислоты<sup>49</sup>



Изменение соотношения мочевого кислота/креатинин в моче, по сравнению с исходным, через 4 недели терапии эпросартаном (600 мг/сут) или лозартаном (50 мг/сут) в двойном слепом исследовании у 60 амбулаторных больных с гипертонией легкой или умеренной степени



# Эпросартан хорошо переносится при комбинации с гидрохлоротиазидом<sup>70</sup>



- Метаанализ 17 исследований (n=1 899 )
- Комбинации Эпросартан / ГХТ хорошо переносились больными с артериальной гипертонией любой степени тяжести
- В контролируемых исследованиях наиболее частными сообщаемыми побочными явлениями были: головная боль, головокружение, миалгия, инфекция верхних дыхательных путей
- Головокружение может быть в большей степени связано с приемом гидрохлоротиазида (ГХТ)



# Низкий потенциал лекарственного взаимодействия



- **В условиях *in vitro* Эпросартан не подавляет изоферменты цитохрома P450 (CYP1A, CYP2A6, CYP2C9/8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E и CYP3A) при его применении в терапевтических концентрациях**
- **Препарат не влияет на фармакокинетику дигоксина, варфарина, глибенкламида, ранитидина, флуконазола и кетоконазола**
- **Препарат назначался совместно с тиазидами, антагонистами кальция и гипогликемическими средствами (напр., статинами), при этом каких-либо признаков неблагоприятного лекарственного взаимодействия не отмечалось**



# Применение в особых группах больных



- При назначении препарата пожилым больным каких-либо различий по эффективности и безопасности не отмечалось; коррекция дозы препарата, как правило, не требуется
- У больных с почечной недостаточностью тяжелой степени площадь под кривой AUC и максимальная концентрация  $C_{\max}$  были на 30-50% выше, в связи с чем суточная доза эпросартана у таких больных не должна превышать 600 мг
- У больных с нарушением функции печени отмечалось увеличение площади под кривой AUC (однако  $C_{\max}$  не повышалась); в этих случаях коррекции дозы препарата, как правило, не требуется

В некоторых странах утвержденные рекомендации по дозированию могут отличаться от приведенных выше – обратитесь, пожалуйста, к инструкции по назначению, принятой в Вашей стране



# Режим дозирования и путь назначения



- Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата составляет 600 мг 1 раз в день; препарат рекомендуется принимать утром
- Максимальное снижение АД развивается обычно через 2-3 недели
- Клинические исследования показали эффективность терапии эпросартаном в дозах до 1200 мг/сут в течение 8 недель, при этом какого-либо влияния высоких доз препарата на частоту побочных событий не отмечалось





# Эпросартан – польза для больных (1)



- **Систолический компонент АД является лучшим предиктором цереброваскулярного и кардиоваскулярного риска, чем диастолический компонент**
- **У большинства больных артериальной гипертонией в возрасте старше 50 лет имеется преимущественно систолическая гипертония**
- **Эпросартан приводит к достоверно более выраженному снижению систолического АД, по сравнению с эналаприлом**



## Эпросартан – польза для больных (2)



- **Повторный инсульт является основной причиной смертности и инвалидности у больных с гипертонией. Исследование MOSES показало, что эпросартан достоверно более эффективен, чем антагонист кальция, в снижении риска повторного инсульта у больных с гипертонией**
- **Сухой кашель является частой проблемой при лечении ингибиторами АПФ. Лечение эпросартаном сопровождается более низкой частотой (сопоставимой с плацебо) стойкого сухого кашля, чем лечение эналаприлом.**



## Эпросартан – польза для больных (3)



- **Эпросартан эффективен у лиц афрокарибской популяции, которые могут в меньшей степени отвечать на некоторые другие антигипертензивные препараты, такие как ингибиторы АПФ**
- **Эпросартан приводит к 24-часовому контролю гипертонии; при этом эффективная начальная и поддерживающая доза у большинства больных составляет 600 мг один раз в день. При необходимости, препарат может назначаться при комбинации с другими антигипертензивными средствами, например, гидрохлоротиазидом**
- **Для больных, принимающих сопутствующие препараты, лекарственное взаимодействие с эпросартаном маловероятно, поскольку он не влияет на активность ферментов цитохрома P450**

Теветен®



Теветен Плюс

