

Антигипертензивная терапия на основе антагонистов рецепторов ангиотензина. История и перспективы

Г.Б. Селиванова, Т.Ж. Жалсараев

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Москва, Россия

Селиванова Г.Б. — д.м.н., профессор кафедры общей терапии ФУВ РГМУ; Жалсараев Т.Ж. — аспирант кафедры общей терапии ФУВ РГМУ.

Контактная информация: ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: galina.selivanova@rambler.ru (Селиванова Галина Борисовна).

Резюме

В настоящем обзоре отражены вопросы истории и современного состояния проблемы диагностики артериальной гипертензии и антигипертензивной терапии с использованием антагонистов рецепторов ангиотензина. На основе современных литературных данных представлены существующие подходы к терапии данного заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина, суточный мониторинг артериального давления, качество жизни.

Antihypertensive therapy based on angiotensin receptor antagonists. History and prospects

G.B. Selivanova, T.Zh. Zhalsaraev

Russian State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Russian State Medical University, st. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: galina.selivanova@rambler.ru (Galina B. Selivanova, MD, PhD, Professor at the General Medicine Faculty of Advanced Medical RSMU).

Abstract

This review addresses issues of history and current state of diagnosis of hypertension and antihypertensive therapy with angiotensin receptor antagonists. On the basis of modern literature the current approaches to therapy for this disease are presented.

Key words: hypertension, angiotensin receptor antagonists, the daily blood pressure monitoring, quality of life.

Статья поступила в редакцию: 08.12.10. и принята к печати: 04.02.11.

Российская Федерация, по данным Всемирной организации здравоохранения, занимает одно из первых мест по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди всех европейских стран [4].

При этом Россия существенно (в два–три раза) опережает по этому показателю такие страны, как Финляндия, Польша, Швеция, в которых сердечно-сосудистые заболевания также весьма распространены [1–2].

Артериальная гипертензия (АГ) в России — общепризнанный основной фактор риска развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Указанные заболевания занимают 40 % в структуре всех причин смерти взрослого населения и более 80 % в структуре всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Согласно данным проспективных исследований, «вклад» АГ в смертность людей трудоспособного возраста от сердечно-сосудистых заболеваний (далее — ССЗ) составляет 40 %, а в смертность от инсульта — 70–80 % [3–6].

В течение последних двух десятилетий достигнуты значительные успехи в медикаментозной терапии АГ. Тем не менее это заболевание остается серьезной медицинской проблемой во многих странах мира. В настоящее время АГ в России страдает 39 % мужчин и 41 % женщин. Данные проводимых в настоящее время исследований достоверно свидетельствуют о том, что распространенность АГ в ближайшие годы будет увеличиваться [2–3, 6].

АГ одновременно является одним из наиболее значимых факторов риска других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты эпидемиологических исследований показали значимую связь между АГ и ишемической болезнью сердца, мозговым инсультом, хронической сердечной недостаточностью и хронической почечной недостаточностью. Поэтому необходимость длительной терапии и контроля АГ для снижения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциируемой с ними смертности не вызывает сомнений [5–6].

Другой немаловажный аспект проблемы АГ — это информированность населения о наличии у них данного заболевания, которая в настоящее время достигает 58 % у женщин и 37,1 % у мужчин. При этом медикаментозное лечение проводится в 45,7 и 21,6 % случаев соответственно. Однако проводимая антигипертензивная терапия эффективна только у 17,5 % женщин и у 5,7 % мужчин [2, 6, 8].

Таким образом, несмотря на существование в настоящее время множества эффективных антигипертензивных препаратов, лечение АГ остается очень сложной проблемой. В ряде крупных международных исследований, в которых принимали участие больные АГ, достоверно показано, что снижение артериального давления приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В исследовании HOT был определен так называемый целевой уровень АД, то есть такие его значения, при которых риск развития сердечно-сосудистых осложнений сведен к минимуму. Результаты этих исследований вошли в европейские и отечественные рекомендации по лечению АГ [5, 7, 9].

Лечение данного заболевания осложняется еще и тем, что перечень факторов риска (далее — ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений достаточно большой. Оценка влияния каждого из факторов риска на развитие сердечно-сосудистых осложнений затруднительна, поскольку в большинстве случаев у одного человека имеется сочетание нескольких ФР [5–6, 21].

Однако знание врачами всех этих факторов, также как и широкие лечебно-диагностические возможности современной медицины, тем не менее не приводят к изменению ситуации в сторону повышения эффективности и результативности лечения больных АГ. Процент эффективно пролеченных пациентов не превышает 25–27 % даже в странах с высоким уровнем организации здравоохранения, а в России артериальное давление контролируется должным образом, как указано выше, лишь у 17,5 % женщин и 5,7 % мужчин [7–8, 12].

Таким образом, возникает объективная необходимость широкого внедрения в клиническую практику комплексного подхода к оценке состояния больных в процессе лечения и реабилитации с включением интегральных критериев оценки их субъективного состояния и собственного качества жизни как меры их физического, психического и социального благополучия.

Артериальная гипертензия является одним из распространенных хронических заболеваний, для которых в настоящее время целью терапии является не только достижение целевого уровня артериального давления и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, но и улучшение функционирования сердечно-сосудистой системы, направленное на предотвращение ремоделирования сердца и сосудов при удовлетворительном качестве жизни пациента.

При анализе качества жизни больных АГ выявлено достоверное снижение его уровня в сравнении со здоровыми лицами по всем шкалам опросника RAND-36, кроме показателя ролевых ограничений, обусловленных личными или эмоциональными проблемами (RE)

[5–6, 22]. Это может быть связано с некоторым снижением показателей, обусловленных изменениями в психоэмоциональной сфере, и в контрольной группе.

Качество жизни больных АГ значительно ниже, чем качество жизни практически здоровых людей, особенно в физической и социальной сферах, и это требует коррекции лечения и реабилитации. Общеизвестно, что на качество жизни больных АГ оказывают влияние возраст, пол и степень артериальной гипертензии [11, 20].

Цели антигипертензивной терапии на современном этапе включают увеличение продолжительности жизни больных за счет снижения риска развития осложнений АГ и улучшение качества жизни больных с уменьшением показателей клинической симптоматики и сведением к минимуму риска развития побочных эффектов терапии. Артериальная гипертензия сама по себе оказывает существенное негативное влияние на качество жизни больных. Однако, учитывая необходимость длительного применения антигипертензивных препаратов, крайне важно, чтобы лечение способствовало улучшению качества жизни [9, 11, 24].

Как мы знаем, АГ — гетерогенный клинический синдром. Существует множество механизмов подъема и поддержания высокого артериального давления: активация нейрогуморальных систем (симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и др.), нарушение эндотелиальной функции, развитие гиперволемии, и др., среди которых основными прессорными факторами являются: катехоламины; ренин-ангиотензин-альдостероновая система (далее — РААС); альдостерон; антидиуретический гормон, а депрессорными факторами — предсердный натрийуретический фактор; эндотелиальный гиперполяризующий фактор (основными компонентами которого являются оксид азота и простаглицлин); брадикинин и простагландины A₂, E₂, усиливающие натрийурез. Дисбаланс этих механизмов приводит к дестабилизации артериального давления [7, 13, 21]. Для того, чтобы определить ведущие звенья патогенеза АГ в каждом конкретном случае, требуется использование сложных и дорогостоящих биохимических и инструментальных методов [6–7].

В настоящее время существует шесть основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, альфа-блокаторы, которые назначаются как самостоятельно, так и в комбинации. Основываясь на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, можно полагать, что ни один из основных шести классов антигипертензивных препаратов не имеет значимого преимущества в снижении артериального давления и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений [7, 24].

Современные классы антигипертензивных препаратов во многом сопоставимы по клинической эффективности (достижение целевых уровней артериального давления, органопротекция и др.), поэтому результаты проводимой терапии у больных АГ должны быть оценены по другим параметрам, в том числе и по качеству жизни [6–7, 17].

Антагонисты рецепторов ангиотензина были рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения для длительного лечения АГ в 1999 г. С этого времени частота использования данного класса препаратов в кардиологической практике неуклонно росла [3, 6].

В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов лежат несколько механизмов — один прямой и по меньшей мере два косвенных (опосредованных) [11–12, 15].

Прямой механизм антигипертензивного действия блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов связан с ослаблением эффектов ангиотензина II, которые опосредуются AT_1 -ангиотензиновыми рецепторами. Блокируя AT_1 -рецепторы, AT_1 -ангиотензиновые блокаторы уменьшают вызываемую ангиотензином II артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию таких вазоконстрикторных и антинарийуретических веществ, как альдостерон, антидиуретический гормон, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов ослабляют пролиферативные эффекты ангиотензина II, а также альдостерона, антидиуретического гормона (аргинин-вазопрессина, AVP), эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток [5–6, 21, 24].

Косвенные механизмы фармакологических эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов связаны с реактивной гиперактивацией РААС в условиях блокады AT_1 -рецепторов, которая ведет, в частности, к повышенному образованию ангиотензина II и ангиотензина I–VII. Эти эффекторные пептиды РААС в условиях блокады AT_1 -рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию AT_2 - и AT_x -рецепторов. При АГ полезны по меньшей мере такие эффекты ангиотензина II и ангиотензина I–VII, как артериальная вазодилатация, натрийурез, антипролиферативное действие, которые опосредуются AT_2 - и AT_x -ангиотензиновыми рецепторами [8, 11, 23].

В почках благоприятными являются эффекты блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, связанные как с блокадой AT_1 -рецепторов, так и со стимуляцией AT_2 -рецепторов. Так, блокада AT_1 -ангиотензиновых рецепторов в эфферентных артериолах почечных клубочков приводит к снижению гидравлического давления в почечных клубочках, а стимуляция AT_2 -рецепторов в афферентных и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока [7, 10, 21].

Таким образом, прямой механизм благоприятных фармакологических эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов связан с блокадой AT_1 -рецепторов, а косвенные механизмы — со стимуляцией AT_2 - и AT_x -рецепторов.

Блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических AT_1 -

рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи. Способность блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов проникать через гематоэнцефалический барьер в значительной мере определяется их липофильными свойствами. Так, например, более высоколипофильные AT_1 -блокаторы (кандесартан) легче проникают через гематоэнцефалический барьер, чем менее липофильные препараты (лозартан). Благодаря способности проникать в головной мозг, эти AT_1 -блокаторы при системном введении могут ослаблять прессорное действие ангиотензина II, вводимого внутривенно, поэтому можно предположить, что центральный механизм антигипертензивного действия блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов у кандесартана более выражен, чем у лозартана [5, 9, 24].

В условиях AT_1 -блокады уменьшается высвобождение норадреналина, а значит, ослабевает стимуляция постсинаптических α_1 -адренергических рецепторов на клетках-мишенях, например, на мембранах нейронов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, поэтому нельзя исключить, что антигипертензивное действие блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов частично опосредуется их центральными и периферическими симпатолитическими эффектами [7, 9, 23].

Кроме того, достоверно известно, что антагонисты AT_1 -рецепторов обладают благоприятным профилем побочных эффектов, близким к плацебо. Препараты этого класса не влияют на метаболизм кининов, поэтому не приводят к появлению кашля. Частота развития кашля в плацебо-контролируемых клинических исследованиях антагонистов AT_1 -рецепторов составляет от 1 до 4,6 %. Частота других побочных эффектов, потенциально связанных с активностью кининовой системы (ангионевротический отек, сыпь), не превышает 1 %. Эффект «первой дозы» (головокружение, слабость, постуральная гипотония, обмороки) у антагонистов AT_1 -рецепторов менее выражен — частота гипотонии менее 1 %. В отличие от ингибиторов АПФ, антагонисты AT_1 -рецепторов не приводят к клинически значимой задержке калия (частота развития гиперкалиемии менее 1,5 %). В отношении этих препаратов не отмечен синдром отмены [15, 25].

Патогенетическая обоснованность применения АРА в клинической практике подтверждается еще и тем, что еще в конце 1980-х гг. было установлено, что лишь 15–25 % ангиотензина II образуется под влиянием АПФ. Продукцию же основного количества этого вазоактивного гормона катализирует ряд других ферментов, которые активируются при использовании ингибиторов АПФ, что объясняет невозможность полной блокады образования ангиотензина II, формирование альтернативных путей его образования, возникновение эффекта «ускользания» и недостаточной терапевтической эффективности при лечении данным классом препаратов [9–10, 24].

Главное их преимущество, определенно влияющее на качество жизни пациентов трудоспособного возраста, — это, во-первых, значительно лучшая переносимость. Они

значительно реже вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции. АРА являются метаболически нейтральными, не влияют на сердечный ритм, бронхиальную проходимость, эректильную функцию по сравнению с такими лидерами в лечении АГ, как β -адреноблокаторы. Сартаны действуют вне зависимости от возраста, пола, расы, при любом варианте гемодинамики, что также выгодно отличает их от других классов антигипертензивных препаратов. Максимальный гипотензивный эффект сартанов проявляется через достаточно длительное время применения — этот срок колеблется от 2 до 4–5 недель в зависимости от препарата. Зато является стойким, а толерантность или ускользание эффекта наблюдается значительно реже [15, 25–26].

Кроме того, важным преимуществом АРА (например, кандесартана) является способность при приеме 1 раз в день эффективно снижать артериальное давление на протяжении более 24 ч. и предотвращать его повышение в ранние утренние часы. При приеме кандесартана внутрь в дозе 16 мг/сут. его антигипертензивный эффект сохраняется до 36–48 ч. [12, 15, 18, 23].

Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного действия лекарственных препаратов в последние годы используют отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту. Считается, что величина отношения остаточного эффекта к наибольшему (ОЭ/НЭ) для новых антигипертензивных препаратов должна быть не меньше 50 % (или 0,50).

По мнению Р. Meredith, в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна превышать 60 %. Чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100 % (или 1,0), тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток, что явно отражается на качестве жизни пациента, а значит, меньше вариабельность артериального давления, которая, как известно, является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По сводным данным контролируемых исследований, средние значения отношения ОЭ/НЭ для диастолического артериального давления у АРА приближаются к 100 % (кандесартан). Это указывает на то, что АРА обеспечивают равномерное снижение артериального давления на протяжении суток. В контролируемых исследованиях о достижении оптимального антигипертензивного эффекта обычно говорят, если диастолическое артериальное давление удается снизить ниже 90 мм рт. ст. или не менее чем на 10 мм рт. ст. При терапии АРА оптимальный антигипертензивный эффект достигается более чем у половины больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни (по сравнению с 20–25 % при назначении плацебо) [5, 7, 22, 24].

Таким образом, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов оказывают выраженное антигипертензивное действие, которое сохраняется более 24–36 ч. и не зависит от пола, возраста и массы тела больных. При длительном применении АРА (например, кандесартан) вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, оказывают ренопротективное действие

и предупреждают развитие мозгового инсульта. Наряду с высокой антигипертензивной эффективностью, АРА отличаются превосходной переносимостью, которая служит основанием для их широкого применения при лечении АД [5, 9, 15].

Однако, несмотря на достаточно широкое применение АРА в клинической практике, проблема оптимизации антигипертензивной терапии на основе АРА до конца не изучена, так как в доступной литературе до сих пор нет конкретных данных о влиянии АРА на качество жизни у больных АГ, не приводятся подробные данные сравнительного анализа влияния различных представителей данного класса антигипертензивных средств по влиянию на суточный профиль артериального давления, с учетом прогностического значения отдельных его параметров в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что требует проведения исследований в данном направлении.

Литература

1. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Артериальная гипертония в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения // Качество жизни. Медицина. — 2005. — № 3 (10). — С. 10–6.
2. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Артериальная гипертензия: перспективы современной фармакотерапии и значение высокоселективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов // Рус. мед. журн. — 2009. — № 8. — С. 589–594.
3. Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология: реалии и перспективы. Материалы конгресса // Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». — 2009. — № 8 (6). — С. 5–7.
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А. и др. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья // Междунар. мед. журн. — 2003. — № 9. — С. 16–21.
5. McInnes G., Burke T.A., Carides G. Cost-effectiveness of losartan-based therapy in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: A UK-based economic evaluation of the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study // J. Hum. Hypertens. — 2006. — Vol. 20. — P. 51–58.
6. Национальные клинические рекомендации // Сб. — 2-е изд. — М.: «Силиция-Полиграф», 2009. — 528 с.
7. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила // Клинич. фармакол. и тер. — 2002. — № 1 — С. 92–96.
8. Полосьянц О.Б. Сартаны в кардиологической практике // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 11. — С. 1593–1598.
9. Глезер М.Г. Комбинированная терапия — современная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертонией // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 11. — С. 1579–1586.
10. Bauer J.H., Reams G.P. The angiotensin II type 1 receptor antagonists: a new class of antihypertensive drugs // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 1361–1368.
11. Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Петина М.М. Современные взгляды на лечение артериальной гипертонии // Ремедиум. — 2007. — № 9. — С. 22–25.
12. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 11. — С. 1609–1615.
13. Мустафина М.Х., Цветкова О.А. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 8. — С. 600–605.
14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Побочные эффекты блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов // Кардиология. — 2002. — № 3. — С. 88–94.
15. Сидоренко Б.А., Посава П.К., Киктев В.Г. и др. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов // Клинич. фармакол. — 1999. — № 6. — С. 64–69.

16. Kang P.M., Landau A.J., Eberhardt R. T. et al. Angiotensin II receptor antagonist: A new approaches to blockade of the renin-angiotensin system // *Am. Heart. J.* — 1994. — Vol. 127. — P. 1388–1401.

17. Сидоренко Б.А., Преображенский А.В. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов при лечении артериальной гипертензии // *Consilium provisorum.* — 2002. — № 6. — P. 19–21. [Электронный ресурс] // URL: <http://www.old.consilium-medicum.com/media/provisor/> (дата обращения: 05.10.2010 г.)

18. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов // *Журн. НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ России.* — 2000. — С. 250.

19. Chung O., Csikys T., Linger T. Angiotensin 11 receptor pharmacology and АТ1-receptorblockers. // *J. Hum. Hypertens.* — 1999. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 11–20.

20. De Leeuw P.W. How do angiotensin 11 receptor antagonists affect blood pressure? // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — № 84 (Suppl 2A). — P. 5K–6K.

21. Delacrelaz E., Nussberger J., Biollaz J. et al. Characterization of the angiotensin 11 receptor antagonist (TCV-116) in healthy volunteers // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 25. — P. 14–21.

22. Hubner R., Hogemann A.M., Sunzel M. et al. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers // *J. Hum. Hypertens.* — 1997. — Vol. II, Suppl 2. — P. 19–25.

23. Inada Y., Ojima M., Kanagawa R. et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil — possible mechanisms of long-term antihypertensive action // *J. Hum. Hypertens.* — 1999. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 75–80.

24. Linger T. Differences among angiotensin 11 type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil // *Blood Pressure.* — 2000. — Vol. 9, Suppl. 1. — P. 14–18.

25. McClellan K.J., Goa K.L. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension // *Drugs.* — 1998. — Vol. 56, № 5. — P. 847–869.

26. Nishikawa K., Naka T., Chalani P. et al. Candesartan cilexetil: a review of its preclinical pharmacology // *J. Hum. Hypertens.* — 1997. — Vol. II, Suppl. 2. — P. 9–17.