

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В КАРДИОЛОГИИ

Кировская государственная медицинская академия

Y.A. Mordanov

ANTAGONISTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTORS IN CARDIOLOGY

Kirov state medical academy

Высокая смертность от осложнений гипертонической болезни вынуждает искать новые эффективные и безопасные препараты. Одной из лучших групп на сегодняшний день являются антагонисты рецепторов ангиотензина II. Относительно редкие побочные действия и осложнения, сочетающиеся с высокой эффективностью и большим разнообразием представителей, позволяют подобрать терапию индивидуально каждому больному.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевые уровни артериального давления, антигипертензивные препараты, ангиотензин, ингибиторы АПФ, сартаны.

High mortality from complications of hypertension make people search for new effective and safe drugs. One of the best bands of the present days are the antagonists of angiotensin II receptors. Relatively few side-effects and complications, coupled with the high efficiency and big variety of representatives, allow to pick up therapy individually for each patient.

Key words: arterial hypertension, target levels of blood pressure, antihypertensive drugs, ACE, ACE inhibitors, antagonists of angiotensin II receptors.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в экономически развитых странах занимает лидирующее положение среди всех причин смерти, превышая другие причины, вместе взятые [1]. Таким образом, проблема артериальной гипертензии (АГ) в современном обществе очень актуальна. При АГ повышение артериального давления (АД) обусловлено не потребностями организма, а разбалансировкой регуляторных механизмов. Согласно общепринятым нормам, АД молодых людей должно быть ниже 130/85 мм рт.ст., АД пожилых - ниже 140/90 мм рт.ст. Для категорий больных, имеющих хроническую патологию, существуют свои целевые уровни АД: больные с сахарным диабетом и протеинурией <1 г/сутки должны поддерживать АД меньше 130/85 мм рт.ст., если сахарный диабет сочетается с протеинурией >1 г/сутки - меньше 120/75 мм рт.ст. и в случае, если у пациента наблюдается комбинация АГ с хронической печёночной недостаточностью, - меньше 120/75 мм рт.ст.

По данным исследований показано, что снижение систолического (АД) на 12-13 мм рт.ст. приводит к достоверному уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 21-37% [4]. Неправильно полагать, что снижение АД необходимо лишь при плохом самочувствии. 70% перенесших инсульт страдали мягкой формой АГ. К неблагоприятным прогностическим факторам АГ относятся мужской пол, АД у родственников, начало заболевания в молодом возрасте.

В первую очередь необходимо использовать не медикаментозные методы лечения. Однако они не всегда приносят желаемый результат, и тогда приходит очередь медикаментозной терапии. Но и в этом случае снижение массы тела, физическая активность, отказ от курения и алкоголя приносят свои плоды, позволяя снизить дозу принимаемого препарата.

На сегодняшний день в арсенале кардиолога присутствуют следующие группы лекарственных средств: бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы, центральные симпатолитики, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, агонисты имидазольных рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартан). У каждой из групп есть свои плюсы и минусы в отношении терапии АГ. Часто лечащему врачу приходится комбинировать их между собой. Допустимые комбинации: тиазидный диуретик и бета-адреноблокатор; ингибитор АПФ и диуретик; сартан и диуретик; бета-адреноблокатор и блокатор кальциевых каналов; ингибитор АПФ и сартан; бета-адреноблокатор и альфа-адреноблокатор [2].

Одной из последних групп антигипертензивных препаратов является класс антагонистов рецепторов ангиотензина II или сартанов. Они появились в 90-е годы XX века. Сартаны появились как альтернатива ингибиторам АПФ (для пациентов, у которых наблюдался кашель при приёме этих средств). В первое время их роль была второстепенной. За прошедшие годы они доказали свою эффективность и безопасность в лечении АГ.

В XX веке была сформирована теория ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Суть её заключается в том, что при снижении АД и гипоксии (например, после кровопотери) ангиотензин (полипептид, у которого нет прессорного эффекта) под воздействием ренина почек гидролизует. В результате образуется неактивный декапептид - ангиотензин I. Он, реагируя с АПФ, превращается в октапептид - ангиотензин II. Данное вещество, реагируя со специфическими ангиотензиновыми рецепторами, вызывает сильное сосудосуживающее действие, быстрое повышение АД, повышение общего периферического сосудистого сопротивления. В дополнение ко всему перечисленному ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, а в больших концентрациях увеличивает секрецию антидиуретического гормона, который повышает реабсорбцию натрия и воды. Всё это также приводит к повышению давления [3, 5].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II по химической структуре делятся на четыре группы:

ОБЗОРЫ

- бифениловые производные тетразола (лозар- тан, ирбесартан, кандесартан, тозасартан);

-небифениловые производные тетразола (тел- нисартан);
-небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан);
-негетероциклические соединения (валсар-

тан).

Первым препаратом из группы сартанов был лозартан. Он был синтезирован в конце 90-х годов XX века. Несмотря на то, что в настоящее время созданы другие представители сартанов, лозартан остаётся широко применяемым препаратом.

Общепризнанными показаниями для назначения сартанов являются лечение гипертонической болезни (в том числе и реноваскулярной гипертензии и гипертензии, возникающей вследствие транс плантации почки), лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) вследствие систолической дисфункции левого желудочка (в случае противопоказания или плохой переносимости ингибиторов АПФ), лечение и вторичная профилактика диабетической нефропатии.

Потенциальные показания для назначения сартанов: лечение артериальной гипертензии, развивающейся на рабочем месте; лечение ХСН с сохранённой систолической функцией левого желудочка (вместо или вместе с ингибиторами АПФ); профилактика постинфарктной дисфункции левого желудочка; лечение недиабетических заболеваний почек; профилактика рестенозов после коронарной ангиопластики; первичная профилактика АГ у лиц с высоким нормальным АД; первичная и вторичная профилактика инсульта; профилактика ССЗ атеро-склеротического генеза у лиц с высоким риском; профилактика сахарного диабета II типа у лиц с высоким риском.

Лозартан (оригинальный препарат - *козаар*, производитель - Merck Sharp&Dohme B.V.; лозап, производитель - Zentiva; лориста - производитель KRKA; вазотенз - Actavis) в дозе 50-100 мг в сутки однократно может контролировать уровень АД в течение 24 часов. Это показано в контролируемых многоцентровых клинических исследованиях. В среднем лозартан снижает САД на 10-20% и ДАД на 6-18%. При приёме препарата в дозе 25 мг его следует назначать 2 раза в сутки. К препарату не развивается толерантность при использовании в течение 3 лет. Общая частота побочных эффектов при применении лозартана меньше, чем при применении плацебо. Лозартан не влияет на уровень липидов, глюкозы и другие метаболические параметры. Показана принципиальная возможность использования лозартана не только у взрослых, но и у детей и подростков, что сделало возможным включение этого средства в перечень, рекомендуемый для лечения этого контингента больных. Основные исследования LIFE, RENAAL, ELITE II, OPTIMAAL.

Валсартан (оригинальный препарат - *дио- ван*, производитель - Novartis; валз - производитель Actavis; валсафорс - ОАО Синтез) обладает самостоятельной фармакологической активностью.

Эффективен в дозах 80-160 мг. При применении в дозе 80 мг валсартан обеспечивает коррекцию САД и ДАД более чем у 70% больных. Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Концентрация валсартана достигает максимума через 2 часа после приёма. Переносимость валсартана хорошая. В целом частота нежелательных эффектов не отличается от плацебо. Валсартан не влияет на уровень холестерина, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови. Имеются данные о способности валсартана вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, препарат успешно используется при сердечной недостаточности, почечной нефропатии, сахарном диабете. Основные исследования VALUE, NAVIGATOR, MARVAL.

Эпросартан (оригинальный препарат - *теве- тен*, производитель - Abbott Laboratories; навитен - производитель Solvay Pharmaceuticals) может применяться однократно в дозе 600-1200 мг при лечении больных с мягкой и умеренной гипертензией. По результатам некоторых исследований эпросартан способен снижать ДАД на 20% и САД на 29%. Он обладает хорошей переносимостью. Частота побочных эффектов сопоставима с плацебо. Имеются данные о двойном эффекте эпросартана - сочетании блокады рецепторов ангиотензина II с симпатолитическим эффектом.

Телмисартан (оригинальный препарат - *ми- кардис*, производитель - Boehringer Ingelheim) при артериальной гипертензии назначается в дозе 40-160 мг. Характеризуется наиболее длительным действием и максимальным показателем отношения остаточный эффект/пиковый эффект. Контролирует АД в течение более чем 24 часа. У телмисартана выявлено постепенное начало действия с достоверным снижением АД через одну неделю. Его можно использовать при лечении больных с АГ в сочетании с метаболическим синдромом. Основные исследования ONTARGET и PROTECTION.

Ирбесартан (оригинальный препарат - *apro- вель*, производитель - Sanofi Aventis) при артериальной гипертензии назначают в дозе 150-300 мг один раз в сутки. В клинических исследованиях было показано, что препарат обеспечивает надёжный контроль АД более чем у 70% пациентов. Показана эффективность препарата у больных с поражением почек, а также при сахарном диабете. Максимальный эффект ирбесартана наблюдается через 3-6 часов после приёма. Антигипертензивный эффект ирбесартана наблюдается в течение года и более. Как и лозартан, рекомендуется к применению не только у взрослых, но и у детей и подростков. Основные исследования IDNT, IRMA 2, ACTIVE.

Кандесартан (оригинальный препарат - *ата- канд*, производитель - AstraZeneca) также применяется в терапии АГ. Максимальный эффект развивается к 4-8 часу, а продолжительность действия составляет более 24

часов. Начальная доза составляет 4 мг 1 раз в день с последующим увеличением дозы до 8-16 мг в сутки. По данным крупных плацебо-контролируемых исследований, антигипертензивный эффект кандесартана дозозависимый. Антигипертензивный эффект наблюдается у 81% пациентов, а полная нормализация ДАД у 74% больных. Основные исследования RESOLVD, CHARM, SCOPE.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II различаются по наличию или отсутствию активных метаболитов. Во-первых, некоторые антагонисты рецепторов ангиотензина II сами по себе обладают фармакологической активностью (валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан). Во-вторых, другие препараты (кандесартан) становятся активными лишь после ряда метаболических превращений в печени. Наконец, у таких активных препаратов, как лозартан и тозасартан, есть активные метаболиты, которые обладают более сильным и продолжительным действием.

Как оказалось по результатам экспериментальных исследований, у эпросартана, как сказано выше, имеется дополнительный механизм вазодилатирующего действия, нехарактерный для других антагонистов ангиотензина II в терапевтических дозах: он блокирует пресинаптические рецепторы ангиотензина I в симпатической нервной системе. Благодаря этому эпросартан тормозит высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон и тем самым уменьшает стимуляцию адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов.

В настоящее время продолжается клиническое изучение значимости структурнообусловленных различий между препаратами данной группы, а так же долгосрочных эффектов терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II у больных АГ и сердечной недостаточностью.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II по сравнению с ингибиторами АПФ ограничиваются плохой переносимостью. Однако высокая стоимость лечения этими препаратами не позволяет широко использовать их в клинической практике.

Таблица №1

Сравнение эффектов сартанов и ингибиторов АПФ	
Сартаны	Ингибиторы АПФ
Селективная блокада рецепторов ангиотензина II	Неселективная блокада рецепторов ангиотензина II
Полное блокирование негативного действия ангиотензина II	Неполная блокада синтеза ангиотензина II
Стимуляция защитных эффектов ангиотензина II	Одновременное снижение защитных эффектов ангиотензина I
Нарушение деградации на брадикинин	Отсутствие влияния брадикинина
Органопротекторное действие	

Список литературы

1. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. 1232 с.
2. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2001. 7(1). Приложение: 4-16.
3. Giles T.D., Bakris G.L., Smith D.H.G., Davidai G., Weber M.A. Defining the antihypertensive properties of the angiotensin receptor blocker telmisartan by a practice-based clinical trial // Am J Hypertens. 2003. 16. P. 460-466.
4. Kannel W.B., Dawler T.R., Mac Gee D.L. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study // Circulation. 1985. Vol. 61. P. 1179-1182.
5. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease // Pharmacol. Rev. 2007. September. 59 (3). P. 251-287.

Сведения об авторе

Морданов Юрий Алексеевич - Кировская государственная медицинская академия, ассистент кафедры фармакологии. E-mail: yu-mor77@mail.ru.

