

Свіщенко Є.П., Безродна Л.В.

**БЛОКАТОРИ
РЕЦЕПТОРІВ
ангіотензину II у лікуванні
артеріальної гіпертензії**



**Донецьк
Видавець Заславський О.Ю.
2012**

УДК 616.12-008.331.1-08
ББК 54.10
С24

Свіщенко Є.П., Безродна Л.В.

С24 Блокатори рецепторів ангіотензину II у лікуванні артеріальної гіпертензії. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — 72 с.
ISBN 978-617-632-018-0

У книзі розглянуто ефекти блокаторів рецепторів ангіотензину II — одного з основних класів препаратів для лікування артеріальної гіпертензії. Докладно описані не тільки антигіпертензивні властивості, але й кардіопротекторна, церебропротекторна, ренопротекторна дія блокаторів рецепторів ангіотензину II, а також їх метаболічні ефекти. Окрему главу присвячено позитивному впливу БРА II на сексуальну функцію.

УДК 616.12-008.331.1-08
ББК 54.10

ISBN 978-617-632-018-0

© Свіщенко Є.П., Безродна Л.В., 2012
© Видавець Заславський О.Ю., 2012

Зміст

Вступ	5
Глава 1. Ренін-ангіотензинова система та блокатори рецепторів ангіотензину II	11
Глава 2. Антигіпертензивна ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину II	23
Глава 3. Кардіопротекторна дія блокаторів рецепторів ангіотензину II	27
Глава 4. Церебропротекторна дія блокаторів рецепторів ангіотензину II	39
Глава 5. Ренопротекторна дія блокаторів рецепторів ангіотензину II	51
Глава 6. Метаболічні ефекти блокаторів рецепторів ангіотензину II	57
Глава 7. Антигіпертензивна терапія й сексуальна дисфункція	66

Список скорочень

А II — ангіотензин II

АГ — артеріальна гіпертензія

АТ — артеріальний тиск

АТ₁-рецептори — рецептори ангіотензину II 1-го типу

АТ₂-рецептори — рецептори ангіотензину II 2-го типу

БРА II — блокатори рецепторів ангіотензину II

ВР — відносний ризик

ГЛШ — гіпертрофія лівого шлуночка

ГХТ — гідрохлортіазид

ДАТ — діастолічний артеріальний тиск

ДІ — довірчий інтервал

ЕКГ — електрокардіограма

ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІМ — інфаркт міокарда

ІХС — ішемічна хвороба серця

ЛШ — лівий шлуночок

РАС — ренін-ангіотензинова система

САТ — систолічний артеріальний тиск

ЦД — цукровий діабет

СН — серцева недостатність

ТІА — транзиторна ішемічна атака

ФК — функціональний клас

ХНН — хронічна ниркова недостатність

ХСН — хронічна серцева недостатність

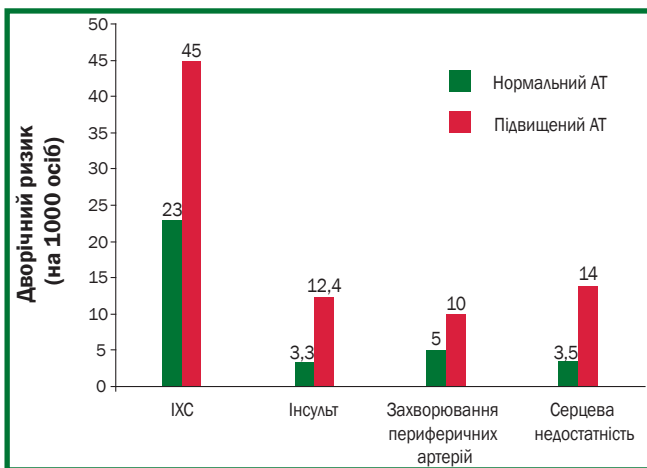
ЧСС — частота серцевих скорочень

PPAR-γ — гамма-рецептори активації проліферації пероксисом

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найбільш значимих стосовно ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань, що пояснюється її значною поширеністю й роллю в ураженні органів-мішеней: серця, мозку, нирок, сітківки. У більшості країн світу підвищення рівня артеріального тиску (АТ) реєструється у 20–30 % дорослого населення й істотно впливає на тривалість і якість життя. Поширеність АГ значно підвищується з віком: від 10 % у популяції осіб віком 18–29 років до 50–70 % серед осіб віком 50–60 років.

Наявність АГ значно погіршує життєвий прогноз індивідуума, негативно впливає на тривалість і якість його життя. За даними Фремінгемського дослідження, в осіб із підвищеним рівнем АТ віком 35–64 роки ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту й серцевої недостатності (СН) зростає залежно від статі у 2–4 рази (рис. 1).



Рисуюнок 1. Ризик розвитку серцево-судинних захворювань в осіб із підвищеним АТ віком 35–64 роки у Фремінгемському дослідженні

Одним із найважливіших наслідків серцево-судинного ремоделювання при АГ вважають гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), що є найбільш важливим незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень і смерті, значимість якого зростає пропорційно ступеню збільшення маси міокарда. За наявності електрокардіографічних ознак ГЛШ ризик розвитку ІХС підвищується у 3–5 разів, застійної СН — у 6–17 разів незалежно від рівня АТ [1] (табл. 1).

Таблиця 1. Підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань за наявності ЕКГ-ознак гіпертрофії лівого шлуночка за даними Фремінгемського дослідження

Серцево-судинні ускладнення	Підвищення ризику
ІХС	у 3–5 разів
Інфаркт міокарда	у 2–5 разів
Стенокардія	у 2–6 разів
Інсульт	у 6–10 разів
Застійна серцева недостатність	у 6–17 разів
Серцево-судинні захворювання	у 4–8 разів

Артеріальна гіпертензія передуює розвитку серцевої недостатності в 91 % випадків [3]. Значно прискорюють процес формування СН і обтяжують її перебіг поєднання АГ із цукровим діабетом (ЦД) і захворюваннями серця, із яких найбільше значення має перенесений ІМ, що передуює розвитку СН в 54 % чоловіків і 34 % жінок, далі йде стенокардія, яку спостерігають у 35 % осіб обох статей, і ЦД, що виявляється у 24 % чоловіків і 28 % жінок з ускладненим серцевою недостатністю перебігом АГ [4].

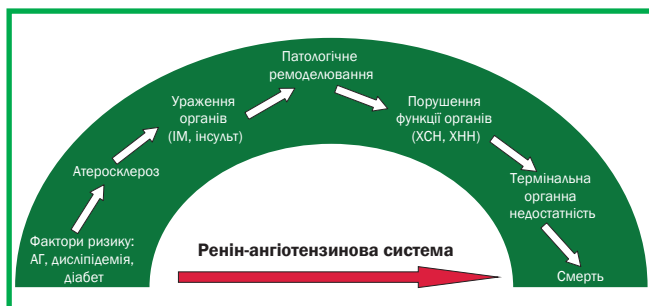
З основних причин, що призводять до СН (артеріальна гіпертензія, ІМ, ГЛШ, цукровий діабет, ураження клапанів серця, кардіоміопатія), АГ є найбільш істотним фактором ризику розвитку застійної СН [5].

Пошук терапевтичних підходів, здатних запобігти послідовному переходу пацієнта від одного етапу серцево-судинного континууму до іншого, є зараз пріоритетним напрямком у кардіології. Найбільш істотний позитивний результат у вирішенні цього завдання можна чекати від ефективного втручання на ранніх стадіях згаданого патологічного процесу, що передбачає вплив на фактори ризику й, у тому числі, нормалізацію АТ.

Доведено, що застосування антигіпертензивної терапії сприяє зниженню ризику розвитку інсульту на 30–40 %, ІМ — на 20 %, СН — на 50 % [6]. Важливе значення має здатність антигіпертензивних препаратів викликати зворотний розвиток ГЛШ, оскільки встановлено, що регрес ГЛШ запобігає розвитку серцево-судинних ускладнень, сприятливо позначається на прогнозі хвороби. За даними Фремінгемського дослідження, зворотний розвиток ГЛШ асоціюється зі значним зменшенням кількості випадків смерті від серцево-судинних захворювань та частоти розвитку інфаркту міокарда, інсульту, застійної СН [7].

Сполучною ланкою між АГ і розвитком серцево-судинних захворювань — субклінічного ураження органів-мішеней, атеросклерозу, ІХС, інсульту, хронічної серцевої недостатності (ХСН), термінальної органної недостатності — є надмірна активація ряду нейрогуморальних факторів

і систем, серед яких однією з найбільш важливих вважають ренін-ангіотензинову систему (РАС). Підвищення її активності значною мірою визначає прогресування патологічних змін у процесі серцево-судинного континууму (рис. 2).



Рисуюнок 2.
Серцево-судинний континуум (Dzau V., Braunwald E., 1991)

Ключову роль у реалізації більшості несприятливих ефектів РАС на всіх етапах континууму (від факторів ризику до застійної СН і летального кінця) відіграє ангіотензин II, відповідальний за вазоконстрикцію, вивільнення альдостерону й вазопресину, а також стимуляцію симптоадrenalової системи, процесів атерогенезу, гіпертрофії, проліферації й інших несприятливих трофічних ефектів (рис. 3).



Рисуюнок 3.
Патологічні ефекти ангіотензину II

Тому таке важливе значення в запобіганні розвитку серцево-судинних захворювань і їх лікуванні мають препарати, що блокують активність РАС на різних її рівнях, — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), прями інгібітори реніну, антагоністи альдостерону, із яких блокатори ангіотензинових рецепторів 1-го типу (AT_1) найбільш повноцінно пригнічують дію А II, перериваючи каскад реакцій РАС на кінцевому ступені.

Виявлено їх виражені церебропротекторні властивості, органопротекторна дія при цукровому діабеті, нефропатії, ГЛШ, доведена висока ефективність у лікуванні хворих з ІМ і серцевою недостатністю.

Механізм функціонування й ефекторні гормони ренін-ангіотензинової системи здавна привертала пильну увагу вчених. У 1898 році фізіологами Tiegerstedt і Bergman був відкритий ренін. Через майже півстоліття, у 1934 р., Goldblatt і співавт. на моделі ренінзалежної гіпертензії вперше довели ключову роль цього гормону в регуляції рівня АТ. Наступним кроком на шляху до розуміння фізіологічної ролі РАС став синтез дослідниками Helmer Braun-Menendez (1939) і, незалежно від них, Page (1940) ангіотензину II.

Першим синтетичним БРА II був пептид саралазин, синтезований у 1971 році, ще до створення іАПФ [8]. Однак він був придатний тільки для парентерального введення й, оскільки відрізнявся короткочасністю життя в організмі й мав властивості часткового агоніста, не знайшов застосування в клінічній практиці. Непептидні БРА, що отримані на основі імідазолінових похідних і стали прототипами сучасного покоління цих лікарських препаратів, були синтезовані набагато пізніше — у середині 80-х років XX століття. Вибіркова блокада ними АТ₁-рецепторів стала принципово новим підходом до усунення негативних ефектів активації ренін-ангіотензинової системи. Створення цих препаратів відкрило нові перспективи в церебропротекції, лікуванні АГ, серцевої недостатності, діабетичної нефропатії.

У клінічну практику БРА II були впроваджені в 1994 р., коли для лікування АГ був зареєстрований перший препарат цієї групи — лозартан. Потім були синтезовані валсартан, ірбесартан, кандесартан, телмісартан, епросартан, олмесартан і азилсартан.

Роль блокади РАС у запобіганні серцево-судинним ускладненням на даний час добре вивчена. У багатоцентрових дослідженнях показано, що препарати, які блокують РАС, знижують частоту розвитку ускладнень при цілому ряді патологічних станів — АГ, дисфункції ЛШ, нефропатії, ЦД II типу, ІХС, перенесеному ІМ і інсульті, СН (табл. 2).

Величезна доказова база (понад 100 тисяч хворих, обстежених у рандомізованих дослідженнях) свідчить про високу ефективність БРА II у запобіганні серцево-судинним ускладненням. Тривалий час ця група препаратів розглядалася як резерв при непереносимості ІАПФ, що було пов'язане з відсутністю вагомих доказів їх органопротекторних властивостей і високою вартістю. Тепер БРА II мають важливе самостійне значення завдяки отриманню у багатоцентрових дослідженнях даним про їх виражену органопротекторну дію й появі відносно дешевих якісних генериків.

Дослідження останніх років показали, що сартани не поступаються інгібіторам АПФ ні за антигіпертензивним ефектом, ні за здатністю запобігати серцево-судинним ускладненням [9], а з огляду на їх більш сприят-

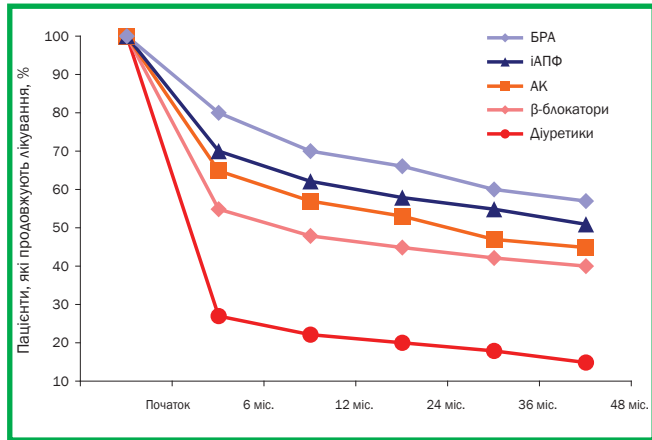
Таблиця 2. Позитивна роль блокади РАС у запобіганні серцево-судинним ускладненням, доведена в багатоцентрових дослідженнях (Volpe M. і співавт., 2005)

Патологія	Доведені переваги			Препарати
АГ з дисфункцією ЛШ або ЦД	↓ Смертність	↓ СН	↓ ІМ	ІАПФ, БРА ІІ
АГ із ГЛШ	↓ Поєднані кінцеві точки		↓ Інсульт	БРА ІІ
АГ у літніх осіб	↓ Поєднані кінцеві точки			ІАПФ, БРА ІІ
Пацієнти високого ризику	↓ Смертність	↓ СН	↓ ІМ	ІАПФ, БРА ІІ
ІХС без дисфункції ЛШ	↓ Смертність	↓ СН	↓ ІМ	ІАПФ
Гострий ІМ	↓ Смертність	↓ СН		ІАПФ, БРА ІІ
ІХС із дисфункцією ЛШ	↓ Смертність	↓ СН	↓ ІМ	ІАПФ, БРА ІІ
СН	↓ Смертність	↓ СН	↓ ІМ	ІАПФ, БРА ІІ
Нефропатія	↓ Частота розвитку кінцевої стадії ниркової недостатності/смертність	↓ СН	↓ ІМ	ІАПФ, БРА ІІ
Інсульт	↓ Смертність		↓ ІМ	ІАПФ, БРА ІІ
ЦД ІІ типу + нефропатія	↓ Первинні кінцеві точки			ІАПФ, БРА ІІ

ливий профіль переносимості й можливість комбінування з іншими препаратами, тривалу дію при однократному прийомі й високу прихильність до лікування ними хворих блокатори АТ₁-рецепторів мають ряд переваг порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами.

Блокатори рецепторів ангіотензину ІІ відповідають основним вимогам до антигіпертензивних препаратів: безпека, практична відсутність побічних ефектів при їх застосуванні, простота прийому, здатність справляти стабільний антигіпертензивний ефект, наявність органопротекторної дії. Усе це сприяє впливає на готовність хворих довгостроково продовжувати лікування при призначенні БРА ІІ. Із хворих, які отримували антигіпертензивну терапію препаратами різних класів, через 1 і 4 роки після початку лікування найбільше пацієнтів, які дотримувалися призначених рекомендацій, була серед тих, хто приймав блокатори рецепторів ангіотензину ІІ (рис. 4).

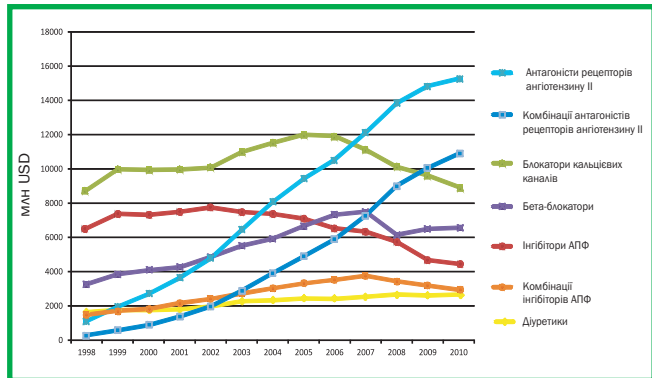
Рисунок 4. Прихильність хворих до лікування залежно від застосовуваного препарату (Conlin P.R. і співавт., 2001)



Тривалість дії БРА II дозволяє застосовувати їх один раз на добу, що підвищує прихильність хворих до лікування. Відомо, що кількість призначених препаратів і таблеток для щоденного застосування й частота їх прийому істотно впливають на готовність хворих до лікування і його тривалість.

На світовому фармацевтичному ринку БРА II на сьогодні — одна з груп препаратів, що найбільш динамічно розвиваються і є лідерами продажу серед всіх антигіпертензивних засобів (рис. 5).

Рисунок 5. Світовий ринок антигіпертензивних препаратів у 2010 р. (IMS World Review, 2011)



Темпи росту використання сартанів у лікуванні серцево-судинних захворювань випереджають темпи багатьох препаратів інших груп, застосовуваних із цією метою, а представник БРА II валсартан є лідером продажу на світовому ринку не тільки відносно інших сартанів, але й серед усіх препаратів для лікування артеріальної гіпертензії (IMS World Review, 2011).