

Свищенко Е.П., Безродная Л.В.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии



Донецк
Издатель Заславский А.Ю.
2012

УДК 616.12-008.331.1-08
ББК 54.10
С24

Свищенко Е.П., Безродная Л.В.

С24 Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2012. — 72 с.
ISBN 978-617-632-017-3

В книге рассмотрены эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II — одного из основных классов препаратов для лечения артериальной гипертензии. Подробно описаны не только антигипертензивные свойства, но и кардиопротекторное, церебропротекторное, ренопротекторное действие блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также их метаболические эффекты. Отдельная глава посвящена положительному влиянию БРА II на сексуальную функцию.

УДК 616.12-008.331.1-08
ББК 54.10

ISBN 978-617-632-017-3

© Свищенко Е.П., Безродная Л.В., 2012
© Видавец Заславський О.Ю., 2012

Содержание

Введение.....	5
Глава 1. Ренин-ангиотензиновая система и блокаторы рецепторов ангиотензина II	11
Глава 2. Антигипертензивная эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II	23
Глава 3. Кардиопротекторное действие блокаторов рецепторов ангиотензина II	27
Глава 4. Церебропротекторное действие блокаторов рецепторов ангиотензина II	39
Глава 5. Ренопротекторное действие блокаторов рецепторов ангиотензина II	51
Глава 6. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II	57
Глава 7. Антигипертензивная терапия и сексуальная дисфункция	66

Список сокращений

- АП** — ангиотензин II
- АГ** — артериальная гипертензия
- АД** — артериальное давление
- АК** — антагонисты кальция
- АТ₁-рецепторы** — рецепторы ангиотензина II 1-го типа
- АТ₂-рецепторы** — рецепторы ангиотензина II 2-го типа
- БРА II** — блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ГБ** — гипертоническая болезнь
- ГЛЖ** — гипертрофия левого желудочка
- ГХТ** — гидрохлортиазид
- ДАД** — диастолическое артериальное давление
- ДИ** — доверительный интервал
- иАПФ** — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС** — ишемическая болезнь сердца
- ИМ** — инфаркт миокарда
- ЛЖ** — левый желудочек
- ЛП** — левое предсердие
- ОР** — относительный риск
- РАС** — ренин-ангиотензиновая система
- САД** — систолическое артериальное давление
- СД** — сахарный диабет
- СН** — сердечная недостаточность
- ТИА** — транзиторная ишемическая атака
- ФВ** — фракция выброса
- ФК** — функциональный класс
- ХПН** — хроническая почечная недостаточность
- ХСН** — хроническая сердечная недостаточность
- ЧСС** — частота сердечных сокращений
- ЭКГ** — электрокардиограмма
- PPAR-γ** — гамма-рецепторы активации пролиферации пероксисом

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее значимых в отношении риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, что объясняется ее широкой распространенностью и ролью в поражении органов-мишеней: сердца, мозга, почек, сетчатки. В большинстве стран мира повышение уровня артериального давления (АД) регистрируется у 20–30 % взрослого населения и существенно влияет на продолжительность и качество жизни. Распространенность АГ значительно повышается с возрастом: от 10 % в популяции лиц в возрасте 18–29 лет до 50–70 % среди лиц в возрасте 50–60 лет.

Наличие АГ значительно ухудшает жизненный прогноз индивидуума, отрицательно влияет на длительность и качество его жизни. По данным Фремингемского исследования, у лиц с повышенным уровнем АД в возрасте 35–64 лет риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и сердечной недостаточности (СН) возрастает в зависимости от пола в 2–4 раза (рис. 1).

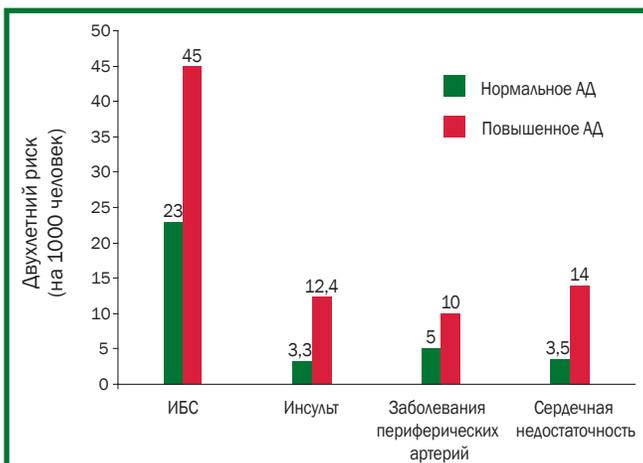


Рисунок 1.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с повышенным АД в возрасте 35–64 лет во Фремингемском исследовании

Одним из наиболее важных последствий сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ считают гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), являющуюся наиболее важным независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, значимость которого возрастает пропорционально степени увеличения массы миокарда. При наличии электрокардиографических признаков ГЛЖ риск развития ИБС повышается в 3–5 раз, застойной СН — в 6–17 раз независимо от уровня АД [1] (табл. 1).

Таблица 1. Повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при наличии ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка по данным Фремингемского исследования

Сердечно-сосудистые осложнения	Повышение риска
ИБС	в 3–5 раз
Инфаркт миокарда	в 2–5 раз
Стенокардия	в 2–6 раз
Инсульт	в 6–10 раз
Застойная сердечная недостаточность	в 6–17 раз
Сердечно-сосудистые заболевания	в 4–8 раз

Артериальная гипертензия предшествует развитию сердечной недостаточности в 91 % случаев [3]. Значительно ускоряет процесс формирования СН иотягощает ее течение сочетание АГ с сахарным диабетом (СД) и заболеваниями сердца, из которых наибольшее значение имеет перенесенный ИМ, предшествующий развитию СН у 54 % мужчин и 34 % женщин, далее следует стенокардия, которую наблюдают у 35 % лиц обоих полов, и СД, выявляемый у 24 % мужчин и 28 % женщин с осложненным сердечной недостаточностью течением АГ [4].

Из основных причин, приводящих к СН (артериальная гипертензия, ИМ, ГЛЖ, сахарный диабет, поражение клапанов сердца, кардиомиопатия), АГ является наиболее существенным фактором риска развития застойной СН [5].

Поиск терапевтических подходов, способных предотвратить последовательный переход пациента от одного этапа сердечно-сосудистого континуума к другому, является в настоящее время приоритетным направлением в кардиологии. Наиболее существенный положительный результат в решении этой задачи можно ожидать от эффективного вмешательства на ранних стадиях упомянутого патологического процесса, что предусматривает воздействие на факторы риска, и в том числе нормализацию АД.

Доказано, что применение антигипертензивной терапии способствует снижению риска развития инсульта на 30–40 %, ИМ — на 20 %, СН — на 50 % [6]. Важное значение имеет способность антигипертензивных препаратов вызывать обратное развитие ГЛЖ, поскольку установлено, что регресс ГЛЖ предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений, благоприятно сказывается на прогнозе заболевания. По данным Фремингемского исследования, обратное развитие ГЛЖ ассоциируется со значительным уменьшением количества смертей от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты случаев развития инфаркта миокарда, инсульта, застойной СН [7].

Связующим звеном между АГ и развитием сердечно-сосудистых заболеваний — субклинического поражения органов-мишеней, атеросклероза, ИБС, инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), терминальной органной недостаточности — является чрезмерная активация ряда нейрогуморальных факторов и систем, из которых одной из наиболее важных считают ренин-ангиотензиновую систему (РАС). Повышение ее активности в значительной степени определяет прогрессирование патологических изменений в процессе сердечно-сосудистого континуума (рис. 2).

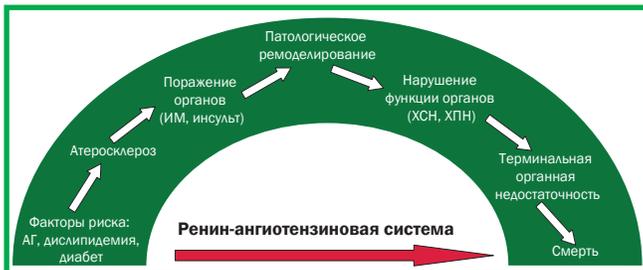


Рисунок 2. Сердечно-сосудистый континуум (Dzau V., Braunwald E., 1991)

Ключевая роль в реализации большинства неблагоприятных эффектов РАС на всех этапах континуума (от факторов риска до застойной СН и летального исхода) принадлежит ангиотензину II (АII), ответственному за вазоконстрикцию, высвобождение альдостерона и вазопрессина, а также стимуляцию симпатoadренальной системы, процессов атерогенеза, гипертрофии, пролиферации и других неблагоприятных трофических эффектов (рис. 3).



Рисунок 3. Патологические эффекты ангиотензина II

Поэтому такое важное значение в предотвращении развития сердечно-сосудистых заболеваний и их лечении имеют препараты, блокирующие активность РАС на различных ее уровнях, — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), прямые ингибиторы ренина, антагонисты альдостерона, из которых блокато-

ры ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AT_1) наиболее полноценно подавляют действие АП, прерывая каскад реакций РАС на конечной его ступени.

Выявлены их выраженные церебропротекторные свойства, органопротекторное действие при сахарном диабете, нефропатии, ГЛЖ, доказана высокая эффективность в лечении больных с ИМ и сердечной недостаточностью.

Механизм функционирования и эффекторные гормоны ренин-ангиотензиновой системы издавна привлекали пристальное внимание ученых. В 1898 году физиологами Tiegerstedt и Bergman был открыт ренин. Спустя почти полвека, в 1934 г., Goldblatt и соавт. на модели ренинзависимой гипертензии впервые доказали ключевую роль этого гормона в регуляции уровня АД. Следующим шагом на пути к пониманию физиологической роли РАС стал синтез исследователями Helmer Braun-Menendez (1939) и, независимо от них, Page (1940) ангиотензина II.

Первым синтетическим БРА II был пептид саралазин, синтезированный в 1971 году, еще до создания иАПФ [8]. Однако он был пригоден только для парентерального введения и, поскольку отличался кратковременностью жизни в организме и обладал свойствами частичного агониста, не нашел применения в клинической практике. Непептидные БРА, полученные на основе имидазольных производных и явившиеся прототипами современного поколения этих лекарственных препаратов, были синтезированы гораздо позже — в середине 80-х годов XX века. Их избирательная блокада AT_1 -рецепторов явилась принципиально новым подходом к устранению негативных эффектов активации ренин-ангиотензиновой системы. Создание этих препаратов открыло новые перспективы в церебропротекции, лечении АГ, сердечной недостаточности, диабетической нефропатии.

В клиническую практику БРА II были внедрены в 1994 г., когда для лечения АГ был зарегистрирован первый препарат этой группы — лозартан. Затем были синтезированы валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, эпросартан, олмесартан и азилсартан.

Роль блокады РАС в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений в настоящее время хорошо изучена. В многоцентровых исследованиях показано, что препараты, блокирующие РАС, снижают частоту развития осложнений при целом ряде патологических состояний — АГ, дисфункции ЛЖ, нефропатии, СД II типа, ИБС, перенесенном ИМ и инсульте, СН (табл. 2).

Огромная доказательная база (более 100 тысяч больных, обследованных в рандомизированных исследованиях) свидетельствует о высокой эффективности БРА II в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Длительное время эта группа препаратов рассматривалась в качестве резерва при непереносимости иАПФ, что было связано с отсутствием веских доказательств их органопротекторных свойств и высокой стоимостью. Сейчас БРА II имеют важное самостоятельное значение благодаря полученным в многоцентровых исследованиях данным об их выраженном органопротекторном действии и появлению относительно дешевых качественных генериков.

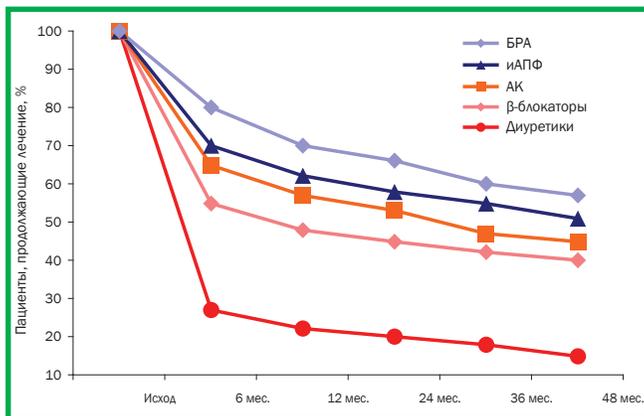
Таблица 2. Положительная роль блокады РАС в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, доказанная в многоцентровых исследованиях (Volpe M. и соавт., 2005)

Патология	Доказанные преимущества			Препараты
АГ с дисфункцией ЛЖ или СД	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	иАПФ, БРА II
АГ с ГЛЖ	↓ сочетанные конечные точки		↓ инсульт	БРА II
АГ у пожилых	↓ сочетанные конечные точки			иАПФ, БРА II
Пациенты высокого риска	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	иАПФ, БРА II
ИБС без дисфункции ЛЖ	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	иАПФ
Острый ИМ	↓ смертность	↓ СН		иАПФ, БРА II
ИБС с дисфункцией ЛЖ	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	иАПФ, БРА II
СН	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	иАПФ, БРА II
Нефропатия	↓ частота развития конечной стадии почечной недостаточности/смертность	↓ СН	↓ ИМ	иАПФ, БРА II
Инсульт	↓ смертность		↓ ИМ	иАПФ, БРА II
СД II типа + нефропатия	↓ первичные конечные точки			иАПФ, БРА II

Исследования последних лет показали, что сартаны не уступают ингибиторам АПФ ни по антигипертензивному эффекту, ни по способности предотвращать сердечно-сосудистые осложнения [9], а учитывая их более благоприятный профиль переносимости и широкую возможность комбинирования с другими препаратами, длительное действие при однократном приеме и высокую приверженность к лечению ими больных, блокаторы АТ₁-рецепторов имеют ряд преимуществ в сравнении с другими антигипертензивными препаратами.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II отвечают основным требованиям к антигипертензивным препаратам: безопасность, практически отсутствие побочных эффектов при их применении, простота приема, способность оказывать стабильный антигипертензивный эффект, наличие органопротекторного действия. Все это благоприятно влияет на готовность больных длительно продолжать лечение при назначении БРА II. Из больных, получавших антигипертензивную терапию препаратами разных классов, через 1 и 4 года после начала лечения наибольшее количество пациентов, которые придерживались назначенных рекомендаций, было среди тех, кто принимал блокаторы рецепторов ангиотензина II (рис. 4).

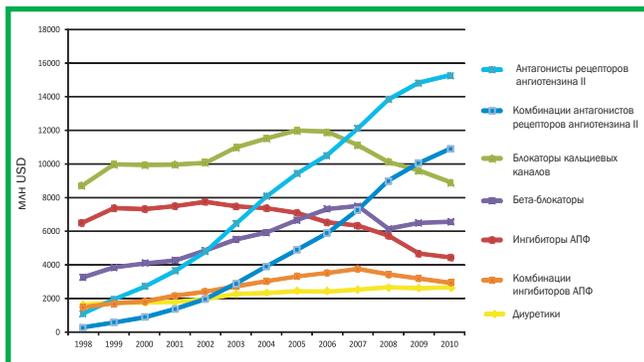
Рисунок 4. Приверженность больных к лечению в зависимости от используемого препарата (Conlin P.R. и соавт., 2001)



Длительность действия БРА II позволяет применять их один раз в сутки, что повышает приверженность больных к лечению. Известно, что количество назначенных препаратов и таблеток для ежедневного применения и частота их приема существенно влияют на готовность больных к лечению и его длительность.

На мировом фармацевтическом рынке БРА II являются сегодня одной из наиболее динамично развивающихся групп препаратов и лидерами по продажам среди всех антигипертензивных средств (рис. 5).

Рисунок 5. Мировой рынок антигипертензивных препаратов в 2010 г. (IMS World Review, 2011)



Темпы роста использования сартанов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний опережают таковые многих препаратов других групп, применяемых с этой целью, а один из представителей БРА II, валсартан, лидирует на мировом рынке по продажам не только относительно других сартанов, но и среди всех препаратов для лечения артериальной гипертензии (IMS World Review, 2011).