

# СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлен анализ эффективности блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии.

## Ключевые слова:

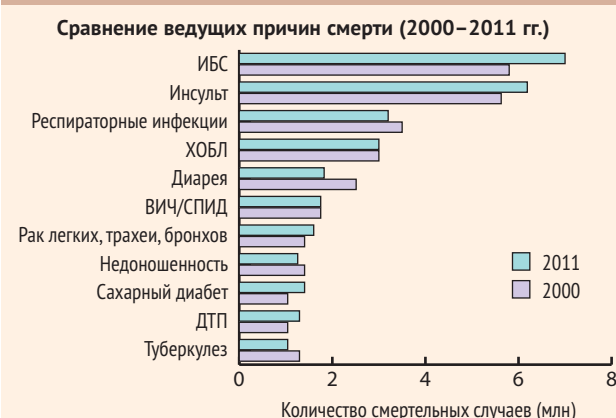
артериальная гипертензия  
ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны)

Артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (по некоторым данным, каждый четвертый житель нашей планеты от 15 до 64 лет страдает от повышенного артериального давления), так и тем, что АГ является важней-

шим фактором риска в развитии основных сердечно-сосудистых осложнений – инфарктов и инсультов, приводящих к длительной потере трудоспособности, инвалидности и летальному исходу (рис. 1). Согласно статистике, в среднем возрасте (50–59 лет) гипертоники умирают от заболеваний сердца и сосудов в 2–3 раза чаще, чем больные с нормальным давлением. Если же они курят или страдают избыточным весом, то смертность возрастает более чем в 6 раз. По данным НИИ неврологии РАМН, у 78,2% больных, перенесших инсульт, ранее наблюдалось стойкое повышенное артериального давления (рис. 2).

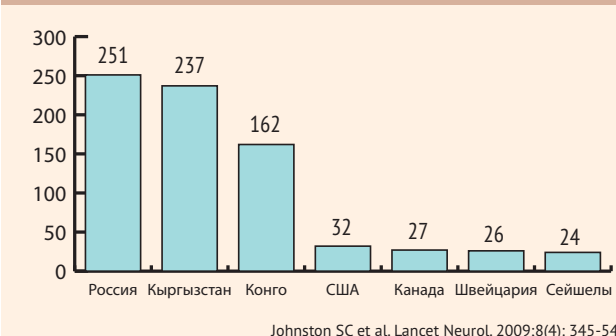
**Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний связано с нарастанием активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которое проявляется увеличением содержания в крови и тканях ее главного пептида – ангиотензина II**

Рисунок 1. Основные причины смерти в мире в 2011 г.



Информационный бюллетень №310, июль 2013 г. // Всемирная организация здравоохранения [электронный ресурс], 27 февраля 2014 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>

Рисунок 2. Смертность от инсульта на 100 тыс. населения в год в разных странах мира

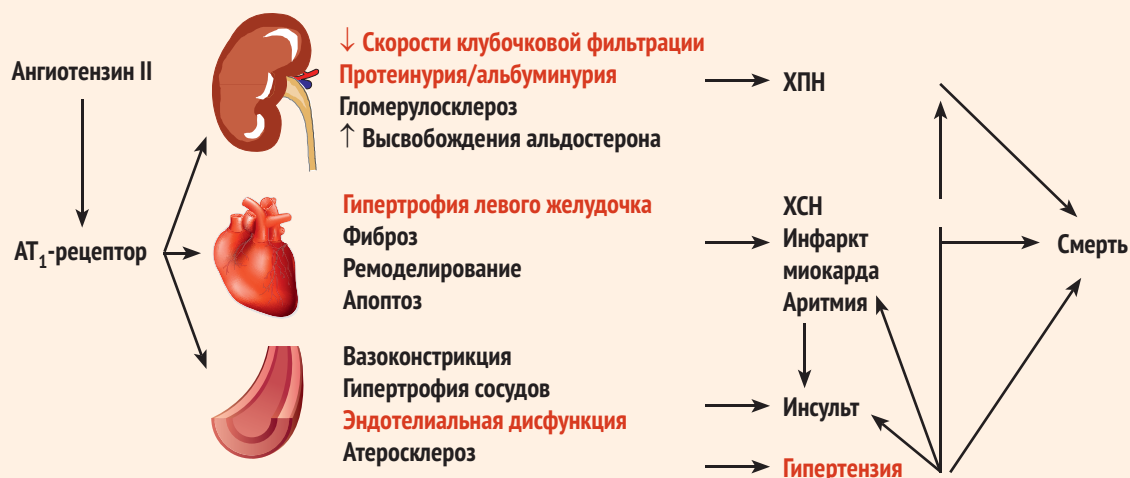


По материалам обследования, проведенного в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», осведомленность больных АГ о наличии у них заболевания составляет 83,9–87,1%. Принимают гипотензивные препараты 69,5% больных АГ, из них эффективно лечатся 27,3%, а контролируют АД на целевом уровне 23,2% пациентов. В то же время снижение систолического АД даже на 2 мм рт. ст. связано с уменьшением смертности от ишемической болезни сердца на 7% и от мозгового инсульта – на 10%.

Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний связано с нарастанием активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Хроническая активация РААС проявляется увеличением содержания в крови и тканях ее главного пептида – ангиотензина II. Ангиотензин воздействует на рецепторы 1 и 2 типов. Большинство влияний, связанных с активацией РААС, функциональных и структурных изменений в сердце, сосудах и почках обусловлено влиянием ангиотензина II на ангиотензин-1-рецепторы (рис. 3, 4).

Блокаторы рецепторов ангиотензина II – один из современных классов антигипертензивных препаратов. Первые их представители были синтезированы в начале 90-х гг. XX столетия и к настоящему времени заняли прочные позиции в рекомендациях по лечению АГ (рис. 5). Одним из представителей этой группы является кандесартан. Высокая антигипертензивная эффективность кан-

Рисунок 3. Прямые и опосредованные эффекты ангиотензина II, ведущие к повреждению органов



десартана, по всей вероятности, связана с особенностями связывания кандесартана с рецепторами ангиотензина II. В отличие от других молекул сартанов (лозартана, валсартана) кандесартан имеет наибольшее количество точек связывания с AT<sub>1</sub>-рецептором. Кандесартан конкурентно взаимодействует с AT<sub>1</sub>-рецептором и медленно диссоциирует из связи с рецептором. Избыток ангиотензина II не может вытеснить кандесартан из связи с AT<sub>1</sub>-рецепторами. Это дает основание предполагать, что кандесартан, в отличие от лозартана и эпросартана, вызывает необратимую (непреодолимую) блокаду AT<sub>1</sub>-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с AT<sub>1</sub>-рецепторами.

Исследование в условиях *in vitro* показали, что сродство кандесартана к рецептору в 80 раз выше, чем у лозартана, и в 10 раз выше, чем у активного метаболита лозартана EXP 3174.

В Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии сказано, что: «Оптимальным является 24-часовая

активность препарата при однократном приеме. При этом к концу 24-часового интервала активность препарата не должна быть ниже 50% от максимальной».

«Более предпочтительны препараты с длительностью действия, превышающей 24 часа, поскольку многие пациенты непреднамеренно пропускают прием по крайней мере 1 дозы препарата в неделю».

Длительный антигипертензивный эффект кандесартана продемонстрирован в многоцентровом двойном слепо-м плацебо-контролируемом сравнительном исследовании Y. Lacourciere, в котором оценивалась антигипертензивная эффективность и безопасность кандесартана и лозартана у 268 пациентов с эссенциальной АГ легкой и средней степени. В ходе эксперимента пациенты были разделены на три группы сравнения, получавшие 8–16 мг/сут кандесартана, 50–100 мг/сут лозартана и плацебо в течение 8 нед. наблюдения. АД оценивалось через каждые 36 и 48 ч после приема последней дозы препарата. В ходе исследования были сделаны выводы, что через 8 нед. терапии снижение систолического и диастолического

Рисунок 4. Эффекты ангиотензина II, опосредуемые AT<sub>1</sub>-рецепторами

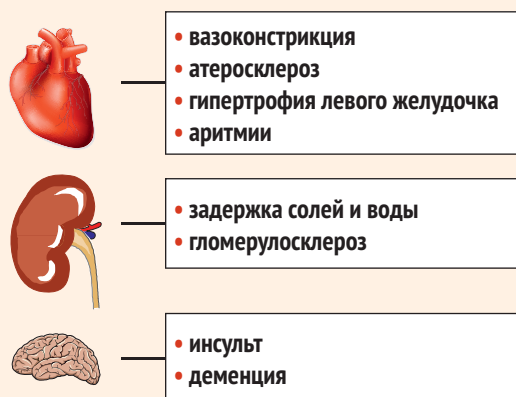


Рисунок 5. Частота назначения антагонистов рецепторов ангиотензина

**Частота назначения АРА**  
**увеличилась в 15 раз за последние 5 лет**  
*(исследование ПИФАГОР II, 2002–2003 гг., опрос 3 798 пациентов  
 ПИФАГОР III, 2008 г., опрос 3 030 пациентов)*

| Классы препаратов               | ПИФАГОР II | ПИФАГОР III |
|---------------------------------|------------|-------------|
| Ингибиторы АПФ                  | 72,6       | 68,7        |
| Бета-блокаторы                  | 33,8       | 41,9        |
| Диуретики                       | 31,9       | 40,8        |
| Антагонисты кальция             | 22,8       | 27,7        |
| АРА                             | <b>0,4</b> | <b>6,3</b>  |
| Альфа-блокаторы                 | 13         | 6,0         |
| Препараты центрального действия | 14         | 0,4         |

Рисунок 6. Метаанализ, основанный на результатах отчетов по применению новых лекарственных препаратов, США

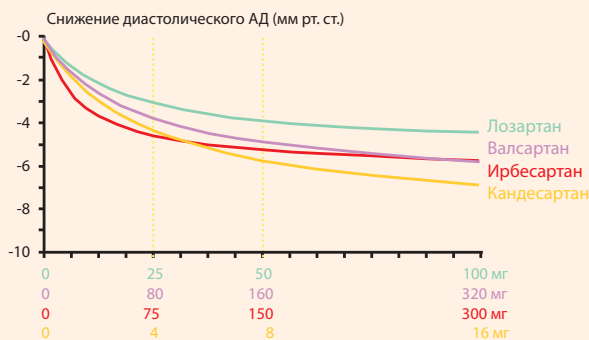
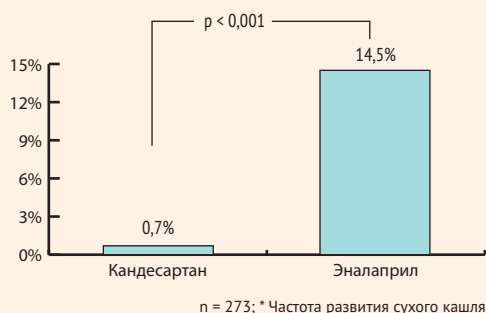


Рисунок 7. Более высокая переносимость канделсартана по сравнению с энналаприлом



го АД в группе канделсартана (16 мг) почти в 2 раза превышало снижение этих показателей в группе лозартана (100 мг). Канделсартан в дозе 16 мг вызывал более выраженное снижение АД в течение 23-го и 24-го часа после приема дозы, чем лозартан в дозе 100 мг. В случае пропущенной дозы канделсартан проявлял антигипертензивный эффект не менее 36 ч.

В двойном слепом исследовании CANDLE также сравнивали эффективность и переносимость канделсартана и лозартана. Было включено 334 больных с АГ с диастолическим АД (ДАД) 94–114 мм рт.ст. В течение 8 нед. пациенты получали канделсартан в дозе 8–16 мг в сутки, лозартан 50 мг или плацебо. В результате исследования канделсартан по гипотензивному эффекту превосходил лозартан (3,7 мм рт. ст.). Доля больных, у которых ДАД нормализовалось или снизилось, у канделсартана на 64% выше, чем у лозартана, побочные эффекты у канделсартана – в 1,9% случаев, у лозартана – в 6,5% случаев.

Специалистами FDA были подготовлены соответствующие отчеты об оценке четырех первых антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (лозартана, валсартана, ирбесартана и канделсартана). С учетом этих данных было проведено исследование зависимости гипотензивного эффекта указанных препаратов от их дозы. В это исследование были включены доступные данные из всех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с параллельными группами, в кото-

рых участвовали взрослые пациенты мужского и женского пола с преимущественно диастолической артериальной гипертензией легкой или средней степени тяжести (рис. 6).

Это исследование показало, что по сравнению с валсартаном канделсартан значительно эффективнее снижает ДАД. Кроме этого, полученные данные подтверждают результаты предыдущих прямых сравнений препаратов, которые показали, что канделсартан в рекомендованных дозах оказывает более выраженное гипотензивное действие, чем лозартан. Следовательно, антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа отличаются по эффективности друг от друга. Учитывая насколько важно достижение и поддержание нормального артериального давления, эти различия следует принимать во внимание при выборе препаратов данного класса для пациентов с артериальной гипертензией.

У многих больных применение ряда групп гипотензивных препаратов ограничивается за счет возникновения побочных эффектов, особенно сухого кашля при приеме ингибиторов АПФ. Например, в исследовании STOP-Hypertension-2 около 30% больных сообщили о развитии кашля как о побочном эффекте применения ингибиторов АПФ (рис. 7).

**Антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа отличаются по эффективности друг от друга. Учитывая, насколько важно достижение и поддержание нормального артериального давления, эти различия следует принимать во внимание при выборе препаратов данного класса для пациентов с артериальной гипертензией**

В данном сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании проводили оценку эффективности и переносимости терапии канделсартаном в дозах 8–16 мг и амлодипином в дозах 5–10 мг у пациентов с легкой и умеренной степенью АГ (рис. 8). Препараты показали сопоставимую эффективность, однако в группе амлодипина отмечалось статистически значимое большее количество побочных эффектов (преимущественно периферические отеки голеней) и достоверно больше пациентов должны были отменить терапию из-за развития побочных эффектов (6%) по сравнению с пациентами на терапии канделсартаном (1%).

При анализе Шведского регистра пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2000–2009 гг. ( $n = 5\,139$ ) по оценке влияния канделсартана и лозартана на общую смертность через год применения препаратов было установлено, что выживаемость пациентов, принимавших канделсартан ( $n = 2\,639$ ), составляла 90%, в то время как в группе принимавших лозартан ( $n = 2\,500$ ) – 83%. Пятилетняя выживаемость составила 61% в группе канделсартана и 44% – в группе лозартана ( $p < 0,001$ ). Таким образом, канделсартан продемонстрировал лучшую выживаемость у пациентов ХСН.

Рисунок 8. Сравнение переносимости кандесартана и амлодипина

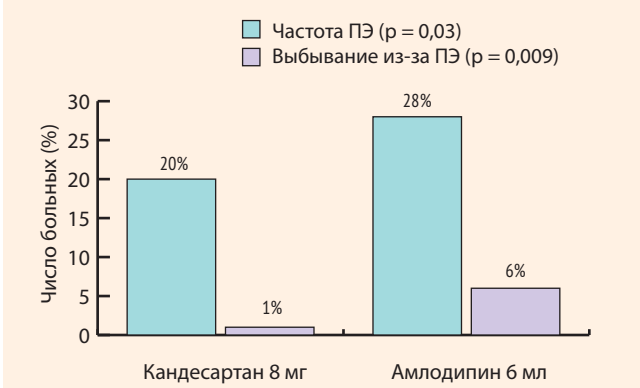
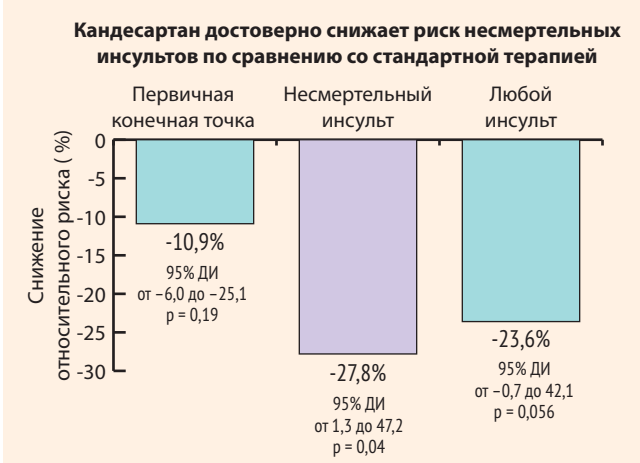


Рисунок 9. Результаты исследования SCOPE



В рандомизированном двойном слепом исследовании SCOPE участвовали 4 937 пожилых людей с АГ, которые наблюдались в течение 3–5 лет. Включались мужчины и женщины в возрасте 70–89 лет, получавшие либо не получавшие антигипертензивную терапию. Предшествующая антигипертензивная терапия сводилась к гидрохлоротиазиду в дозе 12,5 мг/сут, САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст. Исследование проводилось в 527 центрах в 15 странах мира. Сравнивались группы кандесартана и контрольной группы, в которой пациенты получали антигипертензивную терапию. В результате исследования получили: существенное снижение АД в обеих группах, незначимое снижение комбинированного показателя сердечно-сосудистой смертности, частоты развития несмертельного инсульта и несмертельного инфаркта миокарда на 11% в группе кандесартана ( $p = 0,19$ ), незначимое снижение риска любого инсульта на 24% в группе кандесартана, значимое снижение риска несмертельного инсульта в группе кандесартана, значимое снижение риска смертельного и несмертельного инсульта на 42% у пациентов с изолированной систолической АГ в группе кандесартана (рис. 9).

Таким образом, кандесартан имеет ряд фармакокинетических особенностей. Кандесартан прочно связывается с АТ1-рецепторами и медленно диссоциирует из образовавшейся связи с ними. Этим, по всей видимости, можно объяснить выраженное и длительное антигипертензивное действие в течение 36 ч даже в случае пропущенной дозы. Благодаря ряду исследований доказано несомненное преимущество кандесартана в сравнении с препаратами других групп в плане развития побочных эффектов, наряду с сохранением стойкого гипотензивного эффекта и снижением риска такого грозного сосудистого осложнения, как инсульт.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ESH/ESC 2013 года по лечению артериальной гипертензии.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*, 2012, 3: 5–26.
3. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкин Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*, 2009, 12: 39–42.
4. Леонова М.В. *Системные гипертензии*, 2010, 2.
5. Белоусов Ю.Б., Шляхто Е.В. *Качественная клиническая практика*, 2004; 1: 1–26.
6. Lewington S, Clarke R, Qizibash N et al. *Lancet*, 2002, 360: 1903–1913.
7. Vauquelin G, Fierens FLP, Verhelij I et al. *JRAAS*, 2001, 2(1): 24–31.
8. Linger T. *Blood Pressure*, 2000, 9: Suppl 1:14–18.
9. Van Liefde L et al. *Molecular and Endocrinology*, 2009; 302:237–243.
10. Y. Lacourcier et al. *Am J Hypertens*, 1999, 12: 1181–1187.
11. Maria Eklind-Cervenka. *JAMA*, 2011, 305(2): 175–182.
12. Elmfeldt et al. *Blood press.*, 2002, 11: 293–301.
13. Himmelmann A. *Blood Pressure*, 2001, 10: 43–51; Arakawa K, et al. *Rinso Iyaki* 1996; 12(12): 2613–61.
14. Imbs J-L, et al. *Int J Clin Pract*, 2005, 59: 78–84.
15. Lithell H, et al. *J Hypertens*, 2003, 21: 875–886.