

Современная ангигипертензивная терапия: взгляд на Ирбесартан

Тяпкова С.Е.

Городская клиническая больница №7, г. Алматы

Диуретиктер, бета-блокаторлар, АФФ және кальций арналарының тежегіштерімен бірге ангиотензин-II рецепторларының таңдалуы қарсыласы (АРТҚ) артериалды гипертензиясы бар науқастарды емдуде қолданылатын алғашқы дәрілер болып есеттеледі. АРТҚ өзінің тиімділігін тек артериалды қысымды төмендетуде ғана емес, сонымен бірге керекті органдардың бұзылуын баяулатуда немесе тоқтатуда және өлім сияқты жайсыз нәтижелердің пайда болу қаупін төмендетуде де көрсеткен.

Қазіргі кезде Қазақстан аумағында Нобел АФФ шығарған ирбесартан «IRBESAN 150» төмен бағасымен, жоғарғы тиімділігі және қауіпсіздігімен қызықшылық тудыруда.

Вторая половина XX века ознаменовалась прорывом как в фундаментальных исследованиях в медицине, так и в развитии практической фармакологии. Среди важнейших достижений можно привести разработку циклооксигеназной концепции воспаления, открытие роли хеликобактерной инфекции в патогенезе пептической язвы, понимание роли ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и др. С другой стороны, отмечается скачок в создании новых лекарственных препаратов на основе знания механизма развития болезни. Среди них можно выделить кардиологические препараты, которые не только характеризуются высокой эффективностью и безопасностью, но и позволяют решать проблемы лечения и профилактики таких наиболее значимых патологий, как артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, сердечная недостаточность (СН), острый коронарный синдром. Это в первую очередь такие группы, как ингибиторы ГМГ-коэнзим-А-редуктазы, или статины, селективные β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) или сартаны.

Последняя группа особенно интересна, так как в отношении нее продемонстрировано, как изучение механизма развития патологии привело к созданию препаратов, непосредственно на этот механизм влияющих.

Начало изучения функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) связано с именами двух исследователей — R. Tigerstedt и P. Bergman, которые в 1898 году выделили из почек вещество, названное ими ренином, и связали его действие с регуляцией артериального давления (АД). Этот год памятен еще и тем, что немецким химиком Ф. Нoffsman была открыта ацетилсалициловая кислота. Оба эти открытия привели в дальнейшем к развитию медицины именно в том виде, в котором мы ее знаем теперь.

Следующая важная веха связана с выделением, но уже не из экстракта почки, а из почечной артерии при ее пережатии другого, отличного по составу от ренина прессорного агента двумя независимыми лабораториями в Аргентине (E. Mendez) и Индианаполисе (I. Page) в 1935 году. Данное вещество получило компилятивное название «ангиотензин» (от ангиотонин + гипертензин). Тогда же был сделан вывод о стимуляции ренином образования ангиотензина — мощного, но короткодействующего вазоконстриктора. Таким образом, именно в это время начала формироваться единая теория, названная в дальнейшем

Receptor blockers to angiotensin II (BRA), referred to as first-line drugs in the treatment of patients with arterial hypertension, along with diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and calcium antagonists. ARB proven to be effective not only in terms of reducing blood pressure (BP), but also the ability to prevent or slow the damage target organs and reduce the risk of adverse outcomes, including death.

At the Kazakhstan market the great interest presents generic irbesartan production «IRBESAN 150», produced by Nobel Almaty Pharmaceutical Factory, which has a reasonable price and have shown high efficiency and safety.

теорией о ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Последнее ее звено — альдостерон — было открыто в 1958 году М. Gross, его исследование и позволило красиво завершить данную теорию, обосновав пути поддержания сосудистого тонуса и возникновения артериальной гипертензии (АГ).

В настоящее время концепция РААС представлена в следующем виде. Под воздействием ренина почек, образующегося при снижении АД и гипоксии, обусловленной, например, кровопотерей, ангиотензиноген (полипептид, не обладающий прессорной активностью) гидролизуется, образуя также неактивный декапептид — ангиотензин I, который в дальнейшем под действием ангиотензинпревращающего фермента превращается уже в ангиотензин II — октапептид, являющийся высокоактивным соединением, реализующий свои эффекты через специфические ангиотензиновые (АТ) рецепторы. При этом наблюдается сильное сосудосуживающее действие, быстрое повышение АД, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях увеличивает секрецию антидиуретического гормона, вызывающего повышение реабсорбции натрия и воды и симпатическую активацию. Все эти эффекты также способствуют развитию гипертензии. [1]

В дальнейшем ангиотензин II с помощью различных аминопептидаз метаболизируется с образованием активных метаболитов, также участвующих, хотя и в меньшей степени, в различных физиологических процессах.

Помимо компонентов РААС, циркулирующих в системном кровотоке, имеются тканевые, которые обеспечивают долгосрочные эффекты на сосудистый тонус, вызывают такие изменения во внутренних органах-мишенях, как гипертрофия миокарда, гломерулосклероз, пролиферативные изменения сосудистой стенки, стимулируют развитие атеросклероза, активируют факторы роста.

Кроме классического пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II при помощи АПФ, существует дублирующая система с участием различных протеаз, основными в которой являются химазы. Если в системном кровотоке преобладает путь метаболизма ангиотензинов с участием АПФ, то в тканях преобладает химазный путь. Поэтому эффекты РААС, приводящие к развитию патологических процессов (например, в миокарде), не могут быть полностью нивелированы только при применении ингибиторов АПФ. Этим также может объясняться феномен «ускользания»

Таблица. Эффекты ангиотензина II, реализующиеся при стимуляции рецепторов AT₁ и AT₂ [2]

Точка приложения эффекта	Ангиотензиновые рецепторы	
	AT ₁	AT ₂
Сосудистая стенка	Вазоконстрикция Увеличение общего периферического сопротивления Повышение АД Провокация дисфункции эндотелия Индукция гипертрофии сосудистой меди с последующим фиброзом и постепенной утратой эластических свойств	Вазодилатация Снижение общего периферического сопротивления Снижение АД Оптимизация функции эндотелия Торможение гипертрофии меди сосудов, улучшение эластических свойств сосудистой стенки
Миокард	Гипертрофия миокарда Миокардиальный фиброз Аритмогенез	Торможение миокардиальной гипертрофии и фиброза Блокада фиброгенеза
Почка	Торможение экскреции натрия Внутрипочечная гипертензия Нарастание альбуминурии Блокада дифференцировки структур почечной ткани в пренатальном онтогенезе	Усиление натрийуреза Снижение давления в почечном клубочке Уменьшение альбуминурии Дифференцировка структур почечной ткани в пренатальном онтогенезе
Надпочечники	Стимуляция синтеза альдостерона и экспрессии тканевых рецепторов к нему (в т.ч. «эктопической» - миокард, сосудистая стенка)	Блокада синтеза альдостерона и тканевой экспрессии его рецепторов
Медиаторы тканевого воспаления и фиброза	Увеличение экспрессии трансформирующего фактора-бета (TGF-β) Индукция синтеза профиброгенных хемокинов (например, моноцитарного хемотаксического протеина типа 1 (MCP-1)) Активация эндотелийзависимого звена гемостаза Продукция эндотелиальных медиаторов вазоконстрикции (эндотелин-1)	Уменьшение экспрессии трансформирующего фактора-бета (TGF-β) Блокада синтеза профиброгенных хемокинов Торможение активации эндотелийзависимого звена гемостаза Снижение продукции эндотелиальных медиаторов вазоконстрикции

эффекта при их длительном применении.

В настоящее время установлено, что существует несколько подтипов AT-рецепторов (AT₁, AT₂, AT₃, AT₄ и др.), располагающихся в различных органах и тканях. Наибольшее значение имеют подтипы AT₁ и AT₂. Негативные эффекты ангиотензина II в основном реализуются посредством его воздействия на AT₁-рецепторы. В первую очередь это вазоконстрикция, как прямая, так и за счет стимуляции образования других вазоактивных веществ (вазопрессина, эндотелина, катехоламинов), дальнейшая стимуляция образования ренина за счет спазма почечных артериол, ремоделирование сердца и сосудов вследствие пролиферации гладкомышечных клеток, гипертрофия миокарда и др. Эти эффекты лежат в патогенезе таких болезней, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сосудистые поражения головного мозга, нефроартериолосклероз и др.

Значение стимуляции AT₂-рецепторов в настоящее время еще до конца не выяснено. Предполагается, что при этом возникают эффекты, противоположные таковым при стимуляции AT₁-рецепторов (вазодилатация, подавление сосудистой пролиферации и т.д.). Известно, что число AT₂-рецепторов резко увеличивается при повреждении органов и репаративных процессах, например, при инфаркте миокарда (см. таблицу). [1]

Устранение прессорного действия ангиотензина II (AII) – основного эффекторного пептида ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – в кровяном русле достигается при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов. Вместе с тем АПФ является неспецифическим ферментом и его ингибиторы препятствуют катаболизму других биологически активных пептидов (таких как брадикинин, субстанция Р, простагландины), что в некоторых случаях может приводить к возникновению побочных эффектов (кашель, ангионевротический отек).

Новый класс препаратов, обладающих специфическим эффектом блокады действия AII на уровне AT₁-рецепторов, при равной с ИАПФ антигипертензивной эффективности отличается хорошей переносимостью и отсутствием указанных побочных эффектов, что объясняется большей селективностью и специфичностью блокады РАС по сравнению с ИАПФ. В недавних исследованиях установлено, что помимо циркулирующей РАС существуют локальные – тканевые РАС (в сердце, сосудистой стенке, почках). В тканях образование AII происходит альтернативным путем без участия ренина и АПФ.

Блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов тормозят фармакологические эффекты AII независимо от пути его образования: основного – под действием АПФ или альтернативного – под действием химазы и, таким образом, более эффективно, чем ИАПФ, подавляют неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты AII.

В клинической практике в настоящее время используются различные блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов, обладающие выраженным и длительным антигипертензивным действием. Представляет интерес анализ эффективности применения отдельных представителей класса блокаторов

AT₁-ангиотензиновых рецепторов у больных АГ для обеспечения адекватного снижения артериального давления (АД) и благоприятного воздействия на состояние органов-мишеней.

Одним из представителей блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов является ирбесартан. Антигипертензивный эффект этого препарата длительного действия проявляется в течение первой недели и достигает своего максимума через 4-6 нед. Длительное применение блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов обеспечивает не только стабильный антигипертензивный эффект, но и ослабляет пролиферативные эффекты AII в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток. [3]

В ряде рандомизированных исследований изучаются гемодинамические и негемодинамические эффекты блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов по обеспечению органопротекции у больных АГ. Установлено, что большинство кардиальных эффектов AII реализуется через AT₁-рецепторы.

Клинический интерес представляет изучение способности блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов влиять на обратное развитие гипертрофии миокарда левого же-

лудочка (ГЛЖ) у больных АГ.

Как известно, ГЛЖ является предиктором сердечно-сосудистых заболеваемости и смертности в общей популяции и особенно у лиц, страдающих АГ. Способность антигипертензивных препаратов обеспечить регрессию ГЛЖ позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В двойном слепом рандомизированном исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) изучали способность блокатора АТ₁-ангиотензиновых рецепторов ирбесартана в сопоставлении с бета-адреноблокатором атенололом влиять на ГЛЖ у больных АГ.

У 115 больных АГ с эхокардиографическими признаками ГЛЖ на протяжении 48 нед применяли ирбесартан в суточной дозе 150 мг или атенолол в дозе 50 мг в день.

Монотерапию указанными препаратами проводили в течение 12 нед, после чего при диастолическом АД, равном 90 мм рт. ст. или более к терапии присоединяли гидрохлортиазид в дозе 12,5–25 мг/день или фелодипин в дозе 5–10 мг/день. К 48-й неделе исследования монотерапию удалось провести у 40% больных, получавших ирбесартан, и 49% больных, получавших атенолол. Антигипертензивная эффективность обоих препаратов существенно не различалась между группами: критерий нормализации диастолического АД < 90 мм рт. ст. через 48 нед лечения был достигнут у 77 и 74% больных, получавших ирбесартан и атенолол, соответственно.

При оценке влияния обоих препаратов на обратное развитие ГЛЖ установлено, что через 48 нед лечения достоверно уменьшился индекс массы миокарда у 16 и 9% пациентов, получавших ирбесартан и атенолол, соответственно.

Таким образом, в данном исследовании при равной степени снижения АД влияние блокатора АТ₁-ангиотензиновых рецепторов ирбесартана на обратное развитие ГЛЖ было более эффективным в сопоставлении с атенололом, что подтверждает важную роль АП в формировании ГЛЖ и обуславливает необходимость медикаментозной блокады эффектов АП.

При анализе состояния органов-мишеней у больных АГ важное место отводится анализу состояния почек. Особого внимания заслуживает оценка функционального состояния почек по уровню микроальбуминурии в группах риска – в первую очередь у больных сахарным диабетом (СД) и АГ.

Диабетическая нефропатия выявляется у 40% всех больных СД типа 2 и в 25–42% случаев ведет к развитию хронической почечной недостаточности.

Наличие микроальбуминурии у больных СД – показатель сосудистой дисфункции – сочетается с 10–20-кратным повышением риска развития диабетической нефропатии и рассматривается в качестве независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. [3]

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства ренопротективного действия ИАПФ у больных с диабетической нефропатией, что объясняется способностью этих препаратов эффективно снижать не только системное АД, но и внутриклубочковое гидравлическое давление.

Сходство почечных эффектов ИАПФ и блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов может служить обоснованием применения последних для обеспечения нефропротекции. Благоприятные почечные эффекты блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов могут быть связаны как с блокадой АТ₁-рецепторов в эфферентных артериолах почечных клубочков, что приводит к снижению в них гидравлического давления, так и с дополнительной стимуляцией АТ₂-рецепторов афферентных и эфферентных почечных

клубочков, что сопровождается увеличением эффективного почечного плазматочка.

Ренопротективную эффективность блокаторов рецепторов АТ₁ изучали в ряде рандомизированных исследований.

Интерес представляют исследования по анализу способности ирбесартана препятствовать развитию диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии, а также его ренопротективная эффективность в плане замедления развития хронической почечной недостаточности.

Предпринятое исследование PRIME (Program for Irbesartan Mortality/Morbidity Evaluation) состояло из двух клинических испытаний, целью являлась демонстрация ренопротективных эффектов ирбесартана у больных СД типа 2 с АГ на ранней (исследование IRMA II) и поздней (исследование IDNT) стадиях диабетической нефропатии.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании IRMA II (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria) анализировали ренопротективную эффективность ирбесартана у больных СД типа 2 с микроальбуминурией. Так, 590 больных СД типа 2 с микроальбуминурией на протяжении 2 лет получали 150, 300 мг ирбесартана в день или плацебо. Уровень АД на фоне лечения достоверно не различался между группами. В группе больных, получавших ирбесартан в дозе 150 и 300 мг/сут, уровень мочевого экскреции альбумина снизился на 24 и 38% соответственно, тогда как на фоне плацебо этот показатель достоверно не изменялся. Ирбесартан в дозе 300 мг/сут оказывал оптимальный ренопротективный эффект: достижение нормоальбуминурии отмечено у 34% больных на фоне 300 мг/сут, тогда как на фоне 150 мг препарата – только у 24% больных.

Отмечена хорошая переносимость препарата: наличие побочных эффектов наблюдали в 22,8% на фоне плацебо и только в 15,4% на фоне ирбесартана.

Для более четкой дифференциации ренопротективного и антигипертензивного эффектов ирбесартана в подгруппе из 43 больных СД типа 2, АГ и персистирующей микроальбуминурией в раннем исследовании IRMA 2 проведен анализ показателей суточного мониторирования АД: исходно и через 2 ч, на фоне терапии. Высказывалось предположение о возможной роли выраженности снижения АД в ночное время в улучшении функционального состояния почек. Показано, что параметры среднего АД за 24 ч, за дневное и ночное время снизились по сравнению с исходными, однако достоверно не различались во всех трех группах, тогда как динамика изменения альбуминурии при этом составила в группе плацебо 0%, на фоне терапии ирбесартаном в дозе 150 мг/сут 38% и в дозе 300 мг/сут 73%.

Таким образом, продемонстрирована эффективность ирбесартана в плане замедления или предотвращения развития диабетической нефропатии у больных СД типа 2, причем ренопротективное действие препарата проявлялось вне зависимости от его антигипертензивной активности.

В другом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании (IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) проводили сравнительный анализ эффективности ирбесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у больных СД типа 2 с нефропатией.

Предполагалась оценка способности обоих препаратов препятствовать прогрессированию диабетической нефропатии вне связи с антигипертензивной активностью того и другого препарата. В исследование были включены 1715 больных с АГ и протеинурией более 900 мг/сут, которые после рандомизации получали ирбесартан (300 мг/сут), амлодипин (10 мг/сут) или плацебо (допускалось примене-

ние антигипертензивных препаратов, не входящих в группу ИАПФ или блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов и блокаторов кальциевых каналов).

В качестве первичных конечных точек анализировали такие параметры, как удвоение концентрации сывороточного креатинина, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смертельный исход. Средняя длительность наблюдения составила 2,6 года. Риск удвоения концентрации сывороточного креатинина у больных, получавших ирбесартан, был на 37% ниже, чем в группе больных, получавших амлодипин, а относительный риск развития терминальной стадии почечной недостаточности в группе ирбесартана был на 23% ниже по сравнению с двумя другими группами (амлодипин и плацебо). Объяснить эти различия только снижением АД на фоне проводимой терапии не представлялось возможным, поскольку средний уровень АД на фоне терапии ирбесартаном и амлодипином достоверно не различался, что может свидетельствовать о независимом от степени снижения АД благоприятном действии ирбесартана на функциональное состояние почек. Таким образом, продемонстрирована способность ирбесартана обеспечивать ренопротекцию у больных АГ с диабетической нефропатией на разных стадиях заболевания. [3]

На сегодняшний день ирбесартан входит в рекомендации Европейского кардиологического Общества по лечению АГ - ESH/ESC (2007) [4], рекомендации Американской Коллегии Кардиологов/Американской Ассоциации Сердца по лечению АГ и Фибрилляции Предсердий (2006) [5], рекомендации ВНОК/Российского Медицинского Общества по АГ (2008) [6], а также рекомендации МЗ Британской Колумбии по лечению Сердечной Недостаточности (2008) [7] и рекомендации Канадской Ассоциации Диабета (2008) [8].

На рынке Казахстана большой интерес представляет

«генерический» ирбесартан отечественного производства «Ирбесан 150», выпускаемый компанией «НОБЕЛ Алматинская Фармацевтическая Фабрика», обладающий доступной стоимостью и показавший высокую эффективность и безопасность. «Ирбесан 150» – современный антигипертензивный препарат, который может с успехом применяться для длительной терапии больных артериальной гипертонией, в том числе у пациентов с сопутствующей микроальбуминурией и сахарным диабетом 2 типа в амбулаторных или стационарных условиях.

Список литературы

1. О.Б. Полосьянц. *Сартаны в кардиологической практике. «Русский медицинский журнал. Кардиология», 2008, Т. 16, № 11.*
2. В.В. Фомин, М.М. Курашов. *От сарлазина к сартанам: история фармакологической блокады ангиотензиновых рецепторов. Клиническая нефрология 2009; 4: 63-70.*
3. Н.М. Чихладзе, И.Е. Чазова. *Эффективность воздействия блокатора АТ₁-ангиотензиновых рецепторов ирбесартана на органы-мишени у больных артериальной гипертонией. «Consilium Medicum», 2004, Т.6, №2, 2004.*
4. Mancia G, Laurent St, Agabiti-Rosei E et al. *Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.*
5. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.
6. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов, III пересмотр. Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2008; 7(6).*
7. *British Columbia 2008 guidelines for the management of patients with Heart Failure.*
8. *Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.*