

ВОЗМОЖНОСТИ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА В ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

Ж.М. Сизова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Проанализированы современные возможности блокаторов рецепторов АТ1 (БРА), в частности, кандесартана, в оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии у больных, перенесших инсульт. БРА являются оригинальными препаратами, которые позволяют не только вмешиваться в сложный баланс прессорных и депрессорных нейрогуморальных систем организма, но также обладают церебропротективным действием и являются препаратами выбора для первичной и вторичной профилактики инсульта у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, церебропротективное действие, блокаторы рецепторов АТ1, кандесартан.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):678-681

Possibility of angiotensin receptor blockers in optimizing of antihypertensive pharmacotherapy in patients after stroke

Z.M. Sizova*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Current possibilities of AT1 receptor blockers (ARBs), such as candesartan, for optimization of antihypertensive therapy in stroke patients are presented in the article. ARBs are original drugs that effect to the delicate balance of pressor and depressor neurohormonal systems. They also have cerebroprotective action and are the drugs of choice for primary and secondary prevention of stroke in hypertensive patients.

Key words: hypertension, stroke, cerebroprotective effect, angiotensin receptor blocker, candesartan.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(6):678-681

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sizova-klinfarma@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1, 2].

Согласно данным ГНИЦ профилактической медицины встречаемость АГ среди взрослого населения нашей страны достигает 39,5%; однако, только 78% больных знают, что они страдают АГ, но принимают антигипертензивные препараты и достигают целевых цифр артериального давления (АД) 59,4% и 21,5% больных, соответственно [1]. Одной из основных причин инвалидизации и смертности больных АГ в экономически развитых странах является неадекватный контроль АД (масштабное исследование здоровья жителей планеты Global Burden of Disease Study, 2004) [3]. В связи с этим оптимизация фармакотерапии АГ с целью снижения сердечно-сосудистых осложнений, особенно у больных, уже имеющих ассоциированные клинические состояния, остается актуальной проблемой для практического врача.

Сведения об авторе:

Сизова Жанна Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Артериальная гипертензия и инсульт

Особое значение при фармакотерапии больных АГ отводится профилактике ишемического инсульта, поскольку у 8% пациентов повторный инсульт развивается в течение 1 года [4], у 17% пациентов – в течение 5 лет [5]. Инсульт – одна из основных причин инвалидизации такой категории больных. Анализ годичных исходов острого нарушения мозгового кровообращения свидетельствует о том, что треть пациентов погибает, 22% больных становятся стойкими инвалидами, и лишь 45% больных реабилитируются.

Известно, что основным фактором риска развития инсульта является АГ [1, 5]. К настоящему времени накоплен достаточный опыт доказательной медицины, свидетельствующей о закономерной связи повышения АД с возникновением инсульта. Так, в частности, у больных, имеющих АД выше 160/90 мм рт.ст. риск развития инсульта увеличивается в 4 раза, у больных с показателем АД, превышающем 200/120 мм рт.ст. – в 13 раз. Повышение систолического и диастолического АД на 10 и 5 мм рт.ст., соответственно, у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, ассоциируется с увеличением риска развития инсульта в среднем на 34% [6]. Несмотря на наличие национальных рекомендаций по ведению больных АГ, отвечающих современным требованиям и имеющих высокую степень доказательности, качество медицинской помощи таким пациентам не является идеальным.

Проведение своевременной и адекватной антигипертензивной терапии – главное звено в первичной и вторичной профилактике инсульта.

Профилактика инсульта

Современные возможности вторичной профилактики инсульта включают немедикаментозные методы профилактики – уменьшение употребления поваренной соли и алкоголя, снижение избыточного веса, увеличение физических нагрузок и назначение лекарственной терапии, в частности, антиагрегантов, а при высоком риске кардиоэмболических осложнений – антикоагулянтов. Важная роль при этом отводится возможностям антигипертензивной терапии – наиболее эффективному направлению профилактики инсульта [1-5,7].

Возможности современной антигипертензивной фармакотерапии в отношении первичной профилактики цереброваскулярных осложнений АГ, в том числе, инсульта доказаны результатами многих клинических исследований. Так, в частности, мета-анализ результатов 17 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований показал, что адекватное лечение АГ снижает частоту развития инсульта в среднем на 35-40% [8].

Особое внимание следует уделять больным АГ пожилого возраста. Согласно Рекомендациям Европейского общества по АГ (2013) у больных АГ пожилого и старческого возраста с уровнем систолического АД ≥ 160 мм рт. ст. снижение САД должно быть постепенным и желательным – до 140-150 мм рт. ст. (класс рекомендаций – I, уровень доказательства – A) [9]. В целом, Европейские рекомендации по лечению АГ (2013) носят для практических врачей рекомендательный характер. В то же время, нет никаких сомнений, что АД более 140/90 мм рт.ст. увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта (60% пациентов остаются инвалидами в первый год после инсульта). В настоящее время вопрос о необходимости достижения целевого давления уровня АД уже практически не дискутируется, хотя и кажется не всегда достижимым. Исследования доказывают, что за 6-мес период антигипертензивной терапии суммарное количество сердечно-сосудистых осложнений снижается на 25%, частота инсультов – на 45%, частота госпитализации – на 36%. Это свидетельствует о том, что успешное лечение АГ – наиболее эффективная профилактика развития инсульта [10,11].

Следует отметить, что целесообразность проведения антигипертензивного лечения в качестве вторичной профилактики инсульта ранее ставилась под сомнение, поскольку снижение АД может способствовать ухудшению перфузии головного мозга при наличии хронической недостаточности ауторегуляции мозгового кровотока.

Однако благодаря проведению нескольких крупных рандомизированных исследований доказана очевидная польза снижения АД у больных, перенесших инсульт, даже в случаях с исходно нормальным уровнем АД.

Вопрос о том, имеются ли преимущества у какой-либо группы антигипертензивных препаратов в отношении профилактики инсульта, нельзя считать окончательным. В настоящее время для лечения АГ, в том числе у больных, перенесших инсульт, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами кальция (АК), β -адреноблокаторами и диуретическими лекарственными средствами рекомендованы и блокаторы рецепторов АТ1 (БРА).

Блокаторы рецепторов АТ1

Блокаторы рецепторов АТ1 – относительно новый класс лекарственных средств, который с момента появления на аптечном рынке завоевал широкое признание кардиологов. Основой антигипертензивного механизма действия блокаторов рецепторов АТ1 является ослабление эффектов АII в условиях селективной блокады АТ1-рецепторов и, как следствие, снижение гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Еще в конце 90-х годов в рекомендациях ВОЗ/МОАГ единственным показанием к назначению препаратов этой группы у больных АГ являлось появление кашля при приеме ингибиторов АПФ. В настоящее время БРА, наряду с ингибиторами АПФ, успешно применяются при различных клинических ситуациях: в лечении АГ, в том числе для первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных осложнений, при ХСН, у больных ИБС и перенесенным инфарктом миокарда, нефропатии при сахарном диабете (СД) II типа, диабетической микроальбуминурии, протеинурии и гипертрофии миокарда левого желудочка [12,13].

Основным направлением клинического применения БРА в настоящее время является их органопротективное действие. Прежде всего, следует отметить многообещающие результаты применения препаратов этого класса с целью предупреждения нарушений мозгового кровообращения. Церебропротективное действие БРА не связывают с влиянием блокады АТ1-рецепторов на центральную гемодинамику. Предполагается, что в основе церебропротективного действия БРА II лежат процессы, уменьшающие степень выраженности ремоделирования церебральных сосудов (вследствие этого улучшается кровоснабжение головного мозга), и косвенная стимуляция АТ2-рецепторов, которая приводит к дилатации мозговых артерий и регенерации нейронов в постишемическом периоде [12].

Возможности БРА уменьшать риск развития инсульта у больных АГ показана в нескольких исследованиях. По данным исследования LIFE, общее число

случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, развития нефатального инфаркта миокарда или инсульта в группе больных, получавших лозартан, через 4,8 года лечения оказалось достоверно (на 13%) меньше, чем в группе больных, получавших атенолол. В основном эта разница определялась снижением риска развития инсульта, который при лечении лозартаном был на 25% меньше, чем на фоне терапии атенололом [14].

Результаты Российского исследования ЭФФЕКТ (оценка эффективности и безопасности применения лозартана в лечении 7959 больных мягкой и умеренной АГ в условиях реальной клинической практики) показали, что в группе лозартана отмечалось снижение риска развития инсульта у пациентов АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка [15].

Исследование MOSES было первым сравнительным испытанием антигипертензивных средств по вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения, где БРА (эпросартан) сравнивался с блокатором кальциевых каналов (нитрендипин). Обоснованием выбора этих препаратов для сравнения стали экспериментальные данные о церебропротективном эффекте антагонистов рецепторов ангиотензина II и результаты исследования Syst-Europe, в котором нитрендипин достоверно снижал риск развития первичного инсульта и деменции у пожилых больных с изолированной систолической АГ [16].

В исследовании принимали участие больные, перенесшие в течение ближайших 24 мес ишемический или геморрагический инфаркт головного мозга. Результаты исследования показали, что на фоне лечения эпросартаном было выявлено снижение смертности и заболеваемости цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми событиями на 21%, и снижение заболеваемости только цереброваскулярными событиями – на 25% [16]. Результаты исследования MOSES могут быть использованы для выбора адекватной антигипертензивной терапии и проведения вторичной профилактики инсульта у больных АГ с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе.

Достоинством БРА является мягкое постепенное снижение АД без резких колебаний антигипертензивного эффекта. БРА удобны для длительного лечения у больных АГ, перенесших инсульт, с режимом приема 1-2 р/сут, что обеспечивает высокую степень сотрудничества пациента с лечащим врачом, низкую частоту необоснованных отказов от продолжения медикаментозного лечения и улучшения качества жизни такой категории больных.

Одним из БРА, хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике, в том числе в лечении больных АГ, является препарат кандесартан [12]. Кандесартан селективно блокирует AT1 рецепторы ангиотензина II,

образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией; предупреждает развитие эффектов ангиотензина II – вазоконстрикцию, повышение АД, стимуляцию синтеза и высвобождения альдостерона, вазопрессина, катехоламинов, реабсорбцию натрия, усиление сердечных сокращений; уменьшает ОПСС, повышает почечный кровоток, поддерживает (или повышает) клубочковую фильтрацию; вызывает компенсаторное увеличение активности ренина плазмы, концентрации ангиотензина I и II. Гипотензивный эффект развивается постепенно и длится до 24 ч. Выраженный терапевтический эффект обычно достигается через 2-4 нед после начала лечения [17]. Сродство кандесартана к AT1-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита (EXP-3174) [Abrahamsson, Linger]. Метаанализ результатов исследований антигипертензивного эффекта различных БРА II (лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана) показал, что на фоне длительной терапии наибольшее снижение уровня АД отмечается у больных АГ, получающих кандесартан. Сравнительная оценка степени выраженности гипотензивного эффекта выявила достоверную разницу между кандесартаном и валсартаном.

Влияние кандесартана на риск сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных АГ оценено в исследовании SCOPE. Результаты исследования показали, что в группе больных, получавших кандесартан, частота сердечно-сосудистых событий оказалась недостоверно (на 11%) меньше, чем у больных, получавших другие гипотензивные препараты, но снижение частоты нефатального инсульта было статистически значимым и достигало 28%. Кроме того, лечение кандесартаном препятствовало прогрессированию нарушения познавательных функций [18]. Результаты другого, относительно небольшого (342 больных) двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ACCESS также показали, что лечение кандесартаном в течение одного года больных с инсультом сопровождалось достоверным уменьшением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [19].

В настоящее время на Российском рынке появился препарат Ангиаканд (фармацевтическая компания ЗАО «Канонфарма продакшн»). Отличительной особенностью Ангиаканда является наличие основных двух зарегистрированных показаний – как и у оригинального кандесартана – АГ, ХСН и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%) для применения его в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ.

Использование дженериков при длительной терапии АГ позволяет значительно снизить затраты на лечение. В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов, и это может быть важно для практического врача при выборе назначаемого препарата. По результатам исследования на биоэквивалентность доказано, что Ангиаканд эквивалентен оригинальному кандесартану. Ангиаканд сочетает высокую эффективность и сравнительно невысокую стоимость, что делает препарат доступным для большинства пациентов.

Заключение

Таким образом, блокаторы рецепторов ангиотензина II являются оригинальными препаратами, которые позволяют не только вмешиваться в сложный баланс прессорных и депрессорных нейрогуморальных систем организма, но также обладают церебропротективным действием и являются препаратами выбора для первичной и вторичной профилактики инсульта у больных АГ.

Конфликт интересов. Автор сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV et al. Hypertension prevalence, awareness, antihypertensive drugs and treatment efficacy among the population of the Russian Federation. *Russian Cardiology Journal* 2006; (4): 45-50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский Кардиологический Журнал* 2006; (4): 45-50).
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision) . *Sistemnie Gypertensii* 2010 (3) : 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (четвертый пересмотр). *Системные гипертонии* 2010; (3): 5-26).
3. Ezzati M, Lopez A, Rodgers A, Vander Hoorn S et al. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. Lees KR, Bath PM, Naylor AR. ABC of arterial and venous disease. Secondary prevention of transient ischaemic attack and stroke. *BMJ* 2000; 320:991-4;
5. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463;
6. Drapkina OM, Mussina NP, Kozlova EV. Role in the prevention of stroke internist. *Russian Medical Journal* 2009; 18: 1198-205. Russian (Драпкина О.М., Мусина Н.П., Козлова Е.В. Роль интерниста в профилактике инсульта. *Русский Медицинский Журнал* 2009; 18: 1198-205).
7. Parfenov VA. Risk factors and secondary prevention of ischemic stroke. *Atmosphere. Nervous Diseases* 2007; (1): 2-8. Russian (Парфенов В.А. Факторы риска и вторичная профилактика ишемического инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни* 2007; (1): 2-8).
8. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 2nd ed., London : Science Press; 2000
9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357
10. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
11. Faulhaber HD. Results of the SYST-EUR study. Isolated systolic hypertension and calcium antagonists. *Fortschr Med* 1997;115(32):45-6.
12. Olbinskaya LI, Morozova TE, Sizova ZM, Vartanova OA. Pharmacotherapy and other chronic cardiovascular disease: a guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2006. Russian (Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Сизова Ж.М., Вартанова О.А. и др. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006).
13. Gorokhova SG, Sizova ZM. Pharmacotherapy of chronic heart failure in outpatient physician practice. Moscow: Medpraktika-M; 2008. Russian (Горохова С.Г., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинической практике врача. М.: Медпрактика-М; 2008).
14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
15. Drapkina OM, Kozlova EV. Fitting angiotensin receptor antagonists in treating cardiovascular diseases. The EFFEKT Study: Lorista use in patients with mild to moderate hypertension in a real clinical practice. *Russian Journal of Medicine* 2011; (8): 10-4. Russian (Драпкина О.М., Козлова Е.В. Место антагонистов рецепторов ангиотензина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование ЭФФЕКТ: применение Лористы у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией в условиях реальной клинической практики. *Российский Медицинский Журнал* 2011; (8): 10-4).
16. Schrader J, Luders S, Kulschewski A. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-26.
17. Wang OD, Sjoquist PO. Effects of the insurmountable angiotensin II AT1 receptor antagonist candesartan and the surmountable antagonist losartan on ischemia/reperfusion injury in rat hearts. *Eur J Pharmacol* 1999; 380: 13-21.
18. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1 -receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1175-80.
19. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.

Поступила: 02.12.2013

Принята в печать: 11.12.2013