

# Снижение кардиоваскулярного риска: в фокусе — блокаторы рецепторов ангиотензина II

**Б**локаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или антагонисты ангиотензиновых рецепторов 1 типа, или сартаны, — группа антигипертензивных препаратов, широко применяющихся в лечении артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности, а также во вторичной профилактике инсульта и диабетической нефропатии. Создание и разработка БРА является ярким примером современного рационального дизайна лекарственных препаратов и того, как такой дизайн можно использовать для получения новых знаний в физиологии.

**О роли БРА в снижении кардиоваскулярного риска рассказывает известный немецкий фармаколог, профессор Томас Унгер.**

— До создания ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в кардиоваскулярной терапии существовал ряд неудовлетворенных потребностей. Так, доступные на то время антигипертензивные препараты ассоциировались с большим количеством побочных эффектов и не снижали кардиоваскулярный риск далее контроля артериального давления (АД). Отсутствовали препараты, которые бы специфично и эффективно воздействовали на патологию сосудов — эндотелиальную дисфункцию, атеросклероз, утолщение сосудистой стенки и др. Кроме того, АГ-ассоциированные заболевания, такие как сахарный диабет (СД), нейропатии, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и инсульт, требовали более эффективной профилактики и лечения.

Появление ингибиторов РАС позволило осуществлять тканевую и органопротекцию уже на ранних стадиях кардиоваскулярного континуума.

## Исторический экскурс

В 1898 г. физиологи Tigerstedt и Bergmann в ходе эксперимента на кроликах ввели им экстракт почки. Полученные результаты свидетельствовали о том, что почки синтезируют белок (впоследствии он был назван ренином), повышающий АД. В 1930-х гг. Goldblatt в эксперименте на собаках установил, что почки в условиях ишемии секретируют вещество, вызывающее системную вазоконстрикцию. В 1939 г. было обнаружено, что ренин сам по себе не повышает АД, а способствует образованию ангиотензина I (АТ I) и, следовательно, ангиотензина II (АТ II). В 1970-х гг. ученые впервые установили, что высокие уровни АТ II оказывают негативное воздействие на сердце и почки и что у пациентов с высокими уровнями ренина в плазме повышен риск инфаркта миокарда и инсульта.

С появлением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в конце 1970-х гг. было подтверждено, что АТ II играет важную роль в регуляции АД и водно-электролитного баланса. Одним из первых экспериментальных исследований ИАПФ было наше наблюдение (Unger et al., 1979), показавшее наличие выраженного антигипертензивного эффекта у молекулы SQ 14.225, которая сегодня известна как каптоприл. Двадцать лет спустя в исследовании HOPE было установлено, что ИАПФ рамиприл, назначаемый в дозе 10 мг на фоне стандартной терапии (β-блокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых

каналов, аспирин, статины и т. д.), значительно снижал частоту комбинированной кардиоваскулярной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда, инсульт) и ее отдельных компонентов.

Обнаружение подтипов рецепторов АТ II способствовало созданию первого селективного блокатора АТ<sub>1</sub>-рецепторов лосартана, который в 1995 г. был одобрен для клинического использования в США. Впоследствии были разработаны еще шесть представителей класса БРА. Сегодня эти препараты стали одними из самых назначаемых антигипертензивных средств благодаря очень благоприятному профилю побочных эффектов, который в клинических исследованиях соответствовал или даже превосходил таковой плацебо.

## Пути ингибирования РАС

ИАПФ обладают серьезным недостатком: при их применении никогда невозможно достичь полной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В исследовании MacFayden и соавт. (1999) было продемонстрировано, что не менее чем у трети больных ХСН на фоне длительной терапии ИАПФ активный РААС плазмы не подавляется, что проявлялось в отсутствии снижения или даже в повышении плазменных уровней АПФ, АТ II и альдостерона. Объяснение этому кроется в несовершенном механизме действия ИАПФ.

Ренин — фермент, секретируемый юкстагломерулярным аппаратом почек, — превращает неактивный белок плазмы ангиотензиноген в АТ I, который, в свою очередь, под действием АПФ превращается в АТ II. Последний, связываясь с рецепторами различных типов, оказывает физиологические и патофизиологические эффекты. ИАПФ блокируют два АПФ-зависимых процесса — превращение АТ I в АТ II и распад брадикинина, однако при этом АТ II продолжает образовываться по АПФ-независимым путям, в частности с помощью химаз. В результате происходит «ускользание» РАС-ингибирующего эффекта ИАПФ, так как АТ<sub>1</sub>-рецепторы все так же подвергаются воздействию АТ II. Повышение уровней брадикинина, с одной стороны, приводит в вазодилатации, но с другой — к побочным эффектам, таким как сухой кашель и ангионевротический отек.

Качественно иным механизмом действия на РАС обладают БРА, избирательно блокирующие определенный тип рецепторов АТ II.

В настоящее время доказано существование по крайней мере четырех типов рецепторов АТ II.

АТ<sub>1</sub>-рецепторы обнаруживаются преимущественно в сердце, надпочечниках, головном мозге, печени и почках. Их основная роль состоит в регуляции АД и водно-электролитного баланса. Так, стимуляция АТ<sub>1</sub>-рецепторов сопровождается вазоконстрикцией, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, увеличением секреции альдостерона и тонуса симпатической нервной системы, задержкой натрия и воды, а также оказывает провоспалительный и проапоптотический эффект.

АТ<sub>2</sub>-рецепторы в высокой степени экспрессируются у развивающегося плода, а после рождения их количество резко снижается. У взрослых они представлены в сердце, надпочечниках, матке, яйчниках, почках и головном мозге. На сегодня установлено, что АТ<sub>2</sub>-рецепторы отвечают за реализацию множества благоприятных эффектов, в частности антипролиферативного, регенераторного, противовоспалительного, антиапоптотического и др. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов вызывает дифференциацию нейронов, регенерацию оптического и седалищного нерва и уменьшает неврологический дефицит после инсульта. Связываясь с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, БРА устраняют негативные эффекты АТ II и в то же время не препятствуют и даже способствуют проявлению его благоприятных эффектов через рецепторы 2 типа.

Интерес к положительным свойствам АТ<sub>2</sub>-рецепторов привел к созданию вещества 21 (Compound 21) — первого перорального селективного АТ<sub>2</sub>-агониста, который в настоящее время активно изучается. Первые эксперименты с данным препаратом убедительно подтвердили концепцию, что АТ<sub>2</sub>-рецептор является функциональным оппонентом АТ<sub>1</sub>-рецептора, а также выявили, что преобладающим благоприятным эффектом стимуляции АТ<sub>2</sub>-рецепторов является противовоспалительный эффект. В исследовании Rompe и соавт. (2010) было установлено, что сила противовоспалительного действия вещества 21 сопоставима с таковой глюкокортикоидного гормона гидрокортизона.

В настоящее время хроническое воспаление рассматривается как один из основных механизмов прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний, а воспалительный ответ на острые события, такие как инфаркт миокарда и инсульт, считается отягощающим патологическим



## Наша справка

Профессор Томас Унгер занимает должность заведующего кафедрой фармакологии и директора Института фармакологии Медицинского университета Шарите (г. Берлин, Германия), а также директора Института фармакологии и токсикологии (г. Берлин). Медицинской специальности Т. Унгер обучался в Великобритании и Германии, а докторскую степень получил в Хайдельбергском университете (Германия). Научные достижения профессора Т. Унгера отмечены премией Германского общества гипертензии за исследования в области АГ, лекторской премией Хельсинского университета (Финляндия), премией им. Бьорна Фолкова Европейского общества гипертензии (ESH) и премией им. Роберта Тигерштадта Международного общества гипертензии (ISH). Т. Унгер является членом Германских обществ фармакологии, кардиологии и гипертензии, ISH, ESH, Европейского совета по артериальному давлению и кардиоваскулярным исследованиям и Межамериканского общества гипертензии.

Профессор Т. Унгер — автор более 700 научных публикаций, он входит в состав редакционных коллегий ведущих журналов, освещающих проблемы физиологии и кардиоваскулярной медицины.

фактором. Таким образом, противовоспалительное действие, обеспечиваемое стимуляцией АТ<sub>2</sub>-рецепторов, позволяет влиять на течение кардиоваскулярного континуума на самых ранних его этапах. Область потенциального использования эффектов стимуляции АТ<sub>2</sub>-рецепторов не ограничивается кардиоваскулярной патологией и включает дерматологические и аутоиммунные заболевания (псориаз, склеродермию, артрит и др.), а также заболевания центральной и периферической нервной системы. Вероятно, существуют и другие потенциальные области применения данного инновационного терапевтического подхода, поскольку АТ<sub>2</sub>-рецепторы экспрессируются практически во всех поврежденных тканях организма.

Вещество 21 пока находится на ранних стадиях разработки, однако благоприятные эффекты стимуляции АТ<sub>2</sub>-рецепторов можно получать уже сегодня с помощью назначения БРА.

### Что выделяет телмисартан среди других БРА?

БРА формируют в значительной степени неоднородный класс лекарственных препаратов. По сравнению с другими представителями класса телмисартан характеризуется высокой степенью липофильности, проникновения в ткани и высокой аффинностью к АТ<sub>1</sub>-рецепторам. Кроме того, телмисартан имеет наибольший период полувыведения – около 24 ч, что обеспечивает стабильный контроль АД в течение суток. Эти фармакокинетические преимущества реализуются в клинические, что было показано в ряде исследований.

В открытом рандомизированном исследовании сравнивали антигипертензивную эффективность телмисартана 40-120 мг и амлодипина 5-10 мг (Freitag et al., 2001). На протяжении 24-часового междозового интервала оба препарата приводили к сопоставимому снижению среднего систолического и диастолического АД, однако в ночное время и в последние 4 ч перед приемом следующей дозы АД снижалось значительно сильнее в группе телмисартана ( $p < 0,05$ ).

В рандомизированном двойном слепом исследовании Mallion и соавт. (1999) проводили прямое сравнение 24-часового контроля АД при лечении телмисартаном и лосартаном. Телмисартан 40 и 80 мг по сравнению с лосартаном 50 мг ассоциировался со значительно большим снижением систолического и диастолического АД на протяжении всего междозового интервала и в последние 6 ч ( $p = 0,05$ ). Объединенный анализ двух исследований показал, что телмисартан обеспечивал достоверно лучший контроль систолического и диастолического АД в течение последних 6 ч перед приемом следующей дозы по сравнению с валсартаном как при нормальном приеме препаратов, так и в случае пропуска дозы ( $p = 0,006$  и  $p = 0,0004$  соответственно) (Lacourciere et al., 2004).

Эффективность телмисартана и рамиприла в обеспечении 24-часового контроля АД сравнивали в двух проспективных открытых 14-недельных исследованиях PRISMA I и II, включивших в общей сложности >1600 пациентов (Williams et al., 2006; Lacourciere et al., 2006). Участники получали телмисартан 80 мг или рамиприл с титрацией до 10 мг. В обоих исследованиях лечение телмисартаном ассоциировалось с достоверно более низким среднесуточным АД, более выраженным снижением среднесуточного АД по сравнению с исходным ( $p < 0,0001$ ) и значительно большим снижением систолического и диастолического АД на протяжении последних 6 ч междозового интервала ( $p < 0,01$ ). В группах рамиприла кашель развивался значительно чаще по сравнению

### Блокаторы рецепторов ангиотензина II...

- Являются эффективными и хорошо переносимыми кардиоваскулярными препаратами
- Действуют на уровне сосудистой стенки, центральной нервной системы и почек
- Улучшают эндотелиальную функцию
- Снижают гипертрофию левого желудочка
- Являются препаратами выбора для лечения диабетической и недиабетической нефропатии
- Снижают риск инсульта более эффективно по сравнению с традиционными антигипертензивными препаратами
- Уменьшают риск развития сахарного диабета и фибрилляции предсердий у пациентов с АГ
- По эффективности снижения смертности при систолической сердечной недостаточности сопоставимы с ИАПФ
- Обладают многочисленными плеiotропными эффектами
- Рекомендованы ведущими научными сообществами как антигипертензивные препараты первой линии

с группами телмисартана (5,7 и 10,1% vs 0,5 и 1,5%).

24-часовой контроль АД, включая ранние утренние часы перед приемом следующей дозы, имеет огромное клиническое значение. В ночное время АД в норме снижается, и отсутствие этого снижения ассоциируется с высоким риском повреждения органов-мишеней и кардиоваскулярных событий. В утренние часы после пробуждения наблюдается пик АД, совпадающий с повышением кардиоваскулярного тонуса, способности тромбоцитов к агрегации и других процессов, которые вносят вклад в повышение риска инфаркта миокарда и инсульта в эти часы суток.

#### Телмисартан – кардиометаболический БРА

При ишемической болезни сердца, ожирении, СД 2 типа и других кардиометаболических нарушениях макрофаги могут усиливать дезадаптивное воспаление и тромбогенные процессы путем аккумуляции окисленных липопротеинов низкой плотности, что приводит к формированию пенных клеток – ключевого гистологического субстрата атерогенеза. Рецептор гамма, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ), – ядерный транскрипционный фактор, играющий важную роль в метаболизме липидов и глюкозы, а также в воспалительном ответе. In vivo агонисты PPAR $\gamma$  ингибируют образование пенных клеток, снижают скорость этерификации холестерина и усиливают его эффлюкс из макрофагов, что оказывает благоприятное комплексное модулирующее действие на гомеостаз холестерина и атерогенез. У пациентов с СД 2 типа препараты, активирующие PPAR $\gamma$ , улучшают чувствительность к инсулину и снижают концентрации жирных кислот и триглицеридов.

Телмисартан в терапевтических дозах действует как активатор PPAR $\gamma$ . Этот эффект препарата не зависит от его способности связываться с АТ<sub>1</sub>-рецепторами и, по-видимому, обеспечивается липофильной структурой телмисартана, позволяющей ему проникать через клеточные и ядерные мембраны. По сравнению с полными агонистами PPAR $\gamma$  (тиазолидиндионами) телмисартан активирует PPAR $\gamma$  частично и модуляторно, что является благоприятной особенностью (отсутствие увеличения массы тела и минимизация риска побочных эффектов).

Как активатор PPAR $\gamma$  телмисартан способен влиять на атеросклеротические процессы на уровне эндотелия, проявляя противовоспалительный, антиоксидантный и антипролиферативный эффект.

В экспериментальных исследованиях лечение телмисартаном ассоциировалось с достоверным снижением сыровоточных уровней глюкозы, инсулина и триглицеридов по сравнению с лосартаном.

В исследовании Derosa и соавт. (2004) изучали влияние телмисартана и эпросартана на липидный профиль пациентов с СД 2 типа и АГ. После лечения в группах эпросартана и плацебо наблюдалась тенденция к снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, в то время как в группе телмисартана этот уровень повышался. Кроме того, телмисартан ассоциировался с достоверным снижением уровня триглицеридов.

Указанные дополнительные преимущества телмисартана могут иметь важное практическое значение у пациентов с СД 2 типа и АГ, а также позволяют рассматривать лечение этим препаратом как инновационный подход, направленный на коррекцию нескольких компонентов метаболического синдрома и, следовательно, профилактику развития и прогрессирования СД 2 типа.

### Комплаенс при долгосрочном лечении – ключ к успеху в ведении пациентов с высоким риском

Следует подчеркнуть, что благодаря появлению современных препаратов даже пациенты с высоким кардиоваскулярным риском имеют большую ожидаемую продолжительность жизни. Первичное сосудистое событие и терминальную стадию сердечной недостаточности могут разделять 30 лет и более. Следовательно, у таких больных необходимость в постоянной кардиопротекторной терапии может существовать на протяжении десятилетий. В этой ситуации на первый план выходит вопрос долгосрочного комплаенса, что, в свою очередь, заставляет фокусировать внимание на долгосрочной переносимости терапии.

Хорошо известно, что приверженность к лечению хронических заболеваний часто является очень низкой. В одном из крупных американских исследований было показано, что через 12 мес после старта антигипертензивной терапии ее продолжали принимать только 48% больных (Bloom et al., 1998). Самый высокий комплаенс отмечен при лечении БРА (64%), затем следовали ИАПФ (58%); приверженность к терапии диуретиками и  $\beta$ -блокаторами составила 38 и 43% соответственно.

Причины недостаточной приверженности к антигипертензивной терапии были изучены в исследовании Dusing и соавт. (1998), включившем 1603 пациента, которые сменили изначально назначенный препарат в предыдущие 6 мес. Ведущим фактором низкого комплаенса были побочные эффекты (30%) и неудовлетворенность лечением (20%).

Действительно, плохая переносимость является важнейшей причиной отказа от назначенного лечения. Это тем более справедливо для таких состояний, как АГ, которая обычно не сопровождается какими-либо симптомами. В многочисленных исследованиях было показано, что БРА характеризуются очень хорошим, сравнимым с плацебо профилем переносимости, что делает их препаратами выбора для долгосрочной кардиопротекторной терапии. В исследовании ONTARGET телмисартан по сравнению с рамиприлом ассоциировался со значительно более низкой частотой кашля и ангионевротического отека. В исследовании TRANSCEND, в котором участвовали пациенты с непереносимостью ИАПФ, до прекращения терапии вследствие побочных эффектов в группе телмисартана проходило больше времени, чем в группе плацебо.

В заключение следует напомнить, что на сегодня телмисартан – единственный БРА, одобренный в США и Европе для кардиоваскулярной протекции у пациентов высокого риска.

Подготовил **Алексей Терещенко**





## Мікардис – єдиний сартан для захисту Ваших пацієнтів із гіпертензією та ризиком серцево-судинних ускладнень<sup>1,2</sup>

Посилання: 1. The ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559 2. Committee for medical products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Micardis. Doc.Ref.EMA/CMP/67693/4/2009 (на січень 2011).  
 Реєстраційне свідоцтво: UA/2681/01/01, UA/0465/01/02.  
 Представництво компанії Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ:  
 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05.  
 MIC35/03/11



МІКАРДИС

ТЕЛМІСАРТАН

Сила та захист