

## ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

©В. М. Мерецький

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

**РЕЗЮМЕ.** Артеріальна гіпертензія на сьогодні є провідною причиною серцево-судинних ускладнень (інфаркт, інсульт) і, як наслідок, смертності пацієнтів. Зниження захворюваності та смертності від серцево-судинних ускладнень є головною метою лікування пацієнтів, які страждають на підвищений артеріальний тиск. Перспективним є застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II – препаратів з плейотропними фармакологічними властивостями, які мають багатокomпонентну антигіпертензивну ефективність, добру переносимість, різнопланову органопротекцію, є безпечними, здатними покращити віддалений прогноз для хворих на артеріальну гіпертензію.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, блокатори рецепторів ангіотензину II, азилсартана медоксоміл.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) в сучасному світі стала проблемою глобального масштабу: боротьба з цим грізним захворюванням включена в національні програми охорони здоров'я всіх розвинених і багатьох країн, що розвиваються. Підвищена увага до АГ заснована на результатах масштабних епідеміологічних і клінічних досліджень, які неодноразово демонстрували несприятливий вплив підвищеного артеріального тиску (АТ) на ризик кардіоваскулярних подій, у тому числі смерті від серцево-судинних причин [1, 2, 3].

В Україні в 2011 р. було зареєстровано більше 12,1 млн хворих на АГ, що склало 32,2 % усього дорослого населення. В цілому, поширеність АГ в країнах Європи знаходиться в діапазоні 30–45 % загальної популяції, з різким зростанням в міру старіння (щонайменше 60 % осіб у віці старше 60–65 років мають підвищений АТ або отримують антигіпертензивну терапію). Серед осіб у віці 55–65 років вірогідність розвитку АГ, за даними Фремінгемського дослідження, становить більше 90 %. Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає АГ як найбільш важливу з потенційних причин смерті в світі, яким можна запобігти. АГ асоційована зі збільшенням серцево-судинної смертності та ризику серцево-судинних ускладнень у всіх вікових групах; серед літніх осіб ступінь цього ризику має прямий зв'язок з рівнем систолічного АТ і зворотний зв'язок з рівнем діастолічного АТ. Описана тісна залежність між поширеністю АГ і смертністю від інсульту. У країнах Заходу відзначається тенденція до зниження частоти інсультів і динаміки смертності від нього, на відміну від східноєвропейських країн, де смертність від інсульту явно зростає [1, 2, 4].

**Матеріали і методи дослідження.** Пошук терапевтичних підходів, здатних запобігти послідовному переходу пацієнта від одного етапу серцево-судинного континууму до іншого, є зараз пріоритетним напрямком у кардіології. Найістотнішого позитивного результату у вирішенні цього завдання можна чекати від ефективного втручання на

ранніх стадіях згаданого патологічного процесу, що передбачає вплив на фактори ризику й, у тому числі, нормалізацію АТ [4, 5]. Зниження захворюваності та смертності від серцево-судинних ускладнень, як і раніше, є головною метою лікування пацієнтів, які страждають на підвищений АТ. Для досягнення цільового рівня артеріального тиску в арсеналі лікарів є п'ять основних класів антигіпертензивних препаратів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), антагоністи кальцію, β-адреноблокатори, діуретики. Результатами багаточисельних рандомізованих досліджень доведено, що жоден з них не має істотної переваги з точки зору вираженості антигіпертензивного ефекту. Вибір антигіпертензивного препарату в конкретній клінічній ситуації часто складний і визначається комплексом факторів. Серед них наявність факторів ризику; уражень органів-мішеней; асоційованих клінічних станів, метаболічного синдрому, цукрового діабету; супутніх захворювань; можливі індивідуальні реакції хворого на антигіпертензивні препарати різних класів в анамнезі; ймовірність лікарських взаємодій; соціально-економічні фактори, включно вартість лікування АГ [2, 4, 6].

Відповідно до сучасних уявлень, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) грає найважливішу роль у регуляції артеріального тиску. Ангіотензин II (АТ II) як ключовий ефекторний гормон РААС через вазоконстрикцію, збільшення післянавантаження лівого шлуночка, затримку натрію і води підвищує АТ і сприяє стабілізації АГ. Довгострокові ефекти підвищеного рівня ангіотензину II, особливо в тканинах, призводять до серцевого і судинного ремоделювання, ураження нирок, що й сприяє через органні порушення підвищенню ризику серцево-судинних захворювань і ниркової недостатності [6, 7].

**Результати й обговорення.** Першим препаратом, який блокує РААС, став неселективний пептидний антагоніст рецептора до АТ II, який отримав назву «саралазін». Цей пептид, структурно схо-

жий з АТ II, діяв як конкурентний інгібітор ангіотензину. Препарат не набув поширення, оскільки вводився тільки парентерально, міг застосовуватися короткими курсами і викликав дозозалежний АТ II-подібний ефект. Негативний досвід застосування саралазіну на багато років загальмував пошук блокаторів рецепторів АТ II. У той же час швидко розвивалися дослідження ще одного класу препаратів – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Перший препарат групи БРА II, дозволений до клінічного застосування, – лозартан, був синтезований в 1995 р. Він є імідазоліновим, а не пептидним похідним, з високою вибірковістю до АТ1-рецепторів. Клас препаратів отримав назву «сартани» [8, 9].

В даний час клас БРА II (сартанів) представлений 8 препаратами (лозартан, валсартан, кандесартан, телмісартан, епросартан, ірбесартан, олмесартан, азилсартан). На підставі результатів великих клінічних досліджень можна стверджувати про наявність у всіх сартанів загальних класових ефектів. Головним з них є стабільний і тривалий контроль артеріального тиску. Крім того, в цілому ряді досліджень були отримані додаткові АТ-незалежні органопротективні ефекти сартанів: кардіопротекція (LIFE, JIKI-HEART), нефропротекція (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL), нейропротекція (MOSES, ACCESS), покращення глікемічного контролю (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR) [2, 3, 10].

У структуру практично всіх сартанів входить імідазолове кільце, яке забезпечує основний гіпотензивний клас-ефект. Клас-ефект препаратів пов'язаний з блокадою всіх фізіологічно значущих впливів АТ II, що реалізуються через АТ1-рецептори. Специфічна антагоністична дія відносно АТ1-рецепторів за механізмом негативного зворотного зв'язку призводить до збільшення концентрації реніну та АТ II, зниження концентрації альдостерону в плазмі крові. БРА II не інгібують АПФ і, отже, не впливають на метаболізм брадикініну, не викликають кашель. Сартани можна поділити на дві групи: проліки з активними метаболітами і ліки. До проліків належать лозартан, кандесартан, олмесартан і азилсартан [6, 8].

Дуже важлива властивість сартанів – здатність зменшувати ступінь гіпертрофії міокарда шлуночків серця і піддавати зворотному розвитку його ремоделювання, які вважаються одними з основних предикторів ранньої серцево-судинної захворюваності та смертності. За наявності електрокардіографічних ознак гіпертрофії міокарда лівого шлуночка ризик розвитку ішемічної хвороби серця підвищується у 3–5 разів, застійної серцевої недостатності – у 6–17 разів незалежно від рівня АТ [4]. БРА в останні роки все ширше використовують при лікуванні пацієнтів з пароксизмами фібриляції передсердь (ФП), крім протиаритмічних препаратів.

Зменшення ризику розвитку ФП при лікуванні БРА II забезпечується також за рахунок їх позитивного впливу на симпатoadреналову систему, показники варіабельності серцевого ритму, кардіоміоцити провідної системи серця, а також на системну і внутрішньосерцеву гемодинаміку. Зі здатністю БРА II зменшувати частоту пароксизмів ФП можна пов'язати найбільш виражене зниження ризику розвитку інсультів (до 49 %) у пацієнтів з ФП. Встановлено також, що сартани сприяють уповільненню прогресування коронарного атеросклерозу і в деяких дослідженнях, присвячених профілактиці рестенозів і нових уражень коронарних артерій у пацієнтів після стентування, продемонстрували перевагу перед інгібіторами АПФ [11]. Не менш важливими є нефропротективні властивості БРА II. Клінічними дослідженнями ROADMAP, MARVAL, PRIME, IDNT, DETAIL, PROTECTION та іншими було показано, що терапія БРА II сповільнює прогресування хронічної хвороби нирок як у хворих на гіпертонічну хворобу, так і на цукровий діабет 2 типу, знижуючи ризик розвитку мікроальбумінурії, віддаляючи наступ термінальної ниркової недостатності і збільшуючи тривалість додіалізного періоду [9, 10, 12].

Одним з важливих препарат-специфічних аспектів застосування сартанів є зниження частоти розвитку цукрового діабету 2 типу. БРА II є частковими агоністами PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ) – центрального регулятора метаболізму інсуліну й глюкози, що підвищує чутливість тканин до інсуліну. Внаслідок стимулюючого ефекту підвищується плазмовий рівень адипонектину, зменшується вираженість жирового стеатозу печінки, дисліпідемії. Крім того, описані церебропротекторні властивості, протизапальні ефекти сартанів, що реалізуються за допомогою зниження рівня прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин  $\alpha$  та інтерлейкіну-6 в плазмі пацієнтів, які страждають на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з АГ [8, 13, 14].

Фармацевтична компанія «Такеда», яка створила препарат кандесартан, розробила сучасний блокатор рецепторів ангіотензину II, що володіє поліпшеною фармакокінетикою, препарат азилсартана медоксоміл під торговою назвою «Едарбі».

Після прийому всередину азилсартана медоксоміл шляхом ефірного гідролізу в шлунково-кишковому тракті і печінці перетворюється в активну форму – азилсартан, високоселективний БРА. Біодоступність препарату становить 60 %, він досягає максимальної концентрації в крові за 1,5–3 год. Період напіввиведення становить 11 год, що дає можливість приймати препарат 1 раз на день. Більше 99 % препарату зв'язується з білками плазми, переважно з сироватковим альбуміном. Азилсартан метаболізується за допомогою цитохрому CYP2C9

з утворенням двох неактивних метаболітів (M I і M-II). 55 % препарату виводиться з організму через шлунково-кишковий тракт, 42 % нирками [3, 15, 16].

Азілсартан є конкурентним реверсивним (оборотним) антагоністом АТ1-рецепторів. Азілсартану медоксоміл в експериментах продемонстрував мінімальну, порівняно з іншими сартанами, середню інгібуючу концентрацію (IC50), необхідну для 50 % інгібування зв'язку з рецептором [8]. Це практично повністю позбавляє ангіотензин II можливості зв'язуватися з АТ1-рецепторами, що веде до вираженого інгібування роботи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Як наслідок, розвивається гіпотензивний ефект, який у азілсартану більш швидкий, тривалий і виражений, порівняно з іншими сартанами [3, 11, 17]. За даними клінічного вимірювання АТ та добового моніторингу АТ показано статистично достовірну перевагу в зниженні АТ у порівнянні з препаратами валсартан [12, 18], кандесартан [19] і олмесартан [12, 20]. Величина, на яку азілсартану медоксоміл знижує тиск, порівняно з перерахованими препаратами, може становити від 1–2 до  $\approx$  5 мм рт. ст. Подібне зниження має певну клінічну значимість: зниження систолічного артеріального тиску на 2–5 мм рт.ст. потенційно може зменшити смертність від ішемічної хвороби серця на 4–9 %, від інсульту – на 6–14 % [2, 15, 21].

Азілсартан діє швидко: протягом 2 тижнів терапія едарбі приводить до такого ж зниження артеріального тиску, що і терапія валсартаном протягом 4 тижнів [11, 15, 18, 21].

При клінічному застосуванні в якості стартової рекомендують дозу 40 мг азілсартану медоксомілу 1 раз на день. При недостатній ефективності доза може бути збільшена до 80 мг/день. У хворих з легкими/помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. У літніх пацієнтів ( $\geq$ 75 років), у хворих з легкими/помірними порушеннями функції печінки або зниженим об'ємом циркулюючої крові стартова доза повинна становити 20 мг/день. При тяжкій печінковій недостатності препарат застосовувати не рекомендують, при тяжкій нирковій недостатності – використовувати з обережністю. Препарат не виводиться при гемодіалізі. Вагітним його не призначають у зв'язку з проникненням через плацентарний бар'єр [15–17].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия в 2014 г. : классификация, диагностика, лечение / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, М. В. Хоменко, [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 482. – С. 53–69.
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013// Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 7–94.

Основна тенденція в лікуванні препаратами класу сартанів – використання препаратів у високих максимально дозволених дозах. Так, при проведенні одного з останніх передреєстраційних клінічних досліджень порівняльної ефективності та безпеки азілсартана при лікуванні пацієнтів з АГ застосовувалися дози 80 мг азілсартана, 40 мг олмесартану і 320 мг валсартану [8].

Крім антигіпертензивної дії, едарбі (азілсартану медоксоміл) проявляє також ряд додаткових плейотропних ефектів. До них відносять антитромботичну, антипроліферативну і антифібротичну дію. Він демонструє підвищення толерантності до глюкози та чутливості тканин до інсуліну, збільшення експресії PPAR- $\gamma$  і адипонектину [21], покращує функцію ендотелію, знижує прогресування альбумінурії, протеїнурії [9, 15].

Для посилення антигіпертензивної дії азілсартану медоксоміл може комбінуватися з іншими антигіпертензивними засобами, наприклад хлорталідомом, гідрохлортіазидом, амлодипіном і т. д. [1, 15, 21].

**Висновок.** Сучасна стратегія корекції підвищеного АТ передбачає ефективний контроль АТ зі зниженням ризику серцево-судинних ускладнень, летальних наслідків, покращення стану органів-мішеней. БРА II – препарати з плейотропними фармакологічними властивостями, що володіють багатокomпонентною антигіпертензивною ефективністю, доброю переносимістю, різноплановою органопротекцією (покращення серцево-судинного, цереброваскулярного і ниркового стану), є високобезпечними, здатними покращити віддалений прогноз для хворих на АГ. Сартани складають гідну конкуренцію ІАПФ – еталонним РААС-впливаючим препаратам, проте переважають останні за критеріями безпеки, переносимості, здатністю забезпечувати органопротекцію. Висока антигіпертензивна активність і сприятливий профіль безпеки азілсартану медоксомілу можуть забезпечити кращий комплаєнс при довготривалій терапії і оптимальний контроль артеріального тиску у пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є застосування та подальший розвиток блокаторів рецепторів ангіотензину II, а також нових класів інгібіторів РААС: АТ II-вакцин та інгібіторів вазопептидази.

3. Новые терапевтические возможности контроля гипертензии: современный антагонист рецепторов ангиотензина – Эдарби (азилсартану медоксомил) [электронный ресурс] / Consilium medicum. – 2014. – № 10. – режим доступа: [http://www.con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum](http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum)

4. Свіщенко Є. П. Блокатори рецепторів ангіотен-

- зину II у лікуванні артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко, Л. В. Безродна. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2012. – 72 с.
5. Остроумова О. Д. Новые подходы к лечению артериальной гипертонии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации / О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук, И. В. Хворостяная // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (5). – С. 709–716.
6. Чазова И. Е. В фокусе внимания – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: рамиприл при артериальной гипертонии / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, Л. Г. Ратова // Системные гипертонии. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 5–10.
7. Корост Я. В. Особливості застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II в лікуванні серцево-судинної патології / Я. В. Корост, Л. С. Була, В. П. Супрунюк // Ліки України. – 2014. – № 1 (177). – С. 19–23.
8. Захарова Н. В. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов / Н. В. Захарова, С. Р. Кузьмина-Крутецкая // Системные гипертонии. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 10–16.
9. Шилов А. М. Сартаны в практике врача первичного звена при лечении артериальной гипертонии [Электронный ресурс] / А. М. Шилов // Фарматека. – 2014. – № 9. – режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/13597>
10. Кириченко А. А. Показания к применению блокаторов AT1-рецепторов у пациентов с гипертонической болезнью / А. А. Кириченко // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 10. – С. 6–8.
11. Целуйко В. И. Новый представитель группы сартанов азилсартан медоксомил [Эдарби]: равный среди равных или особенный? / В. И. Целуйко, Н. Очеретяна // Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. – 2014. – № 4. – С. 18–19.
12. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension / W. B. White, M. A. Weber, D. Sica [et al.] // Hypertension. – 2011. – № 57. – P. 413–420.
13. Амбросова Т. Н. Терапевтический потенциал антагонистов рецепторов ангиотензину II у больных на артериальную гипертензию с метаболическими нарушениями: влияние на углеводный и липидный профили / Т. Н. Амбросова, О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 4. – С. 76–81.
14. Сіренко Ю. М. Блокатори рецепторів ангіотензину II в лікуванні артеріальної гіпертензії: міфи та реальність [Електронний ресурс] / Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 4 (24). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/33325>
15. Савустьяненко А. В. Новые перспективы в достижении контроля артериального давления: в фокусе новый сартан – азилсартан медоксомил / А. В. Савустьяненко // Артериальная гипертония. – 2014. – № 4 (36). – С. 23–27.
16. Azilsartan medoxomil (Edarbi) the eighth ARB // Med. Lett. Drugs Ther. – 2011. – № 53 (1364). – P. 39–40.
17. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker / T. Kajiya, C. Ho, J. Wang, [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – № 29 (12). – P. 2476–2483.
18. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring / D. Sica, W. White, M. Weber [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2011. – № 13(7). – P. 467–472.
19. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study / H. Rakugi, K. Enya, K. Sugiura, Y. Ikeda // Hypertens. Res. – 2012. – № 35. – P. 552–558.
20. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure / G. L. Bakris, D. Sica, M. Weber [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2011. – № 13 (2). – P. 81–88.
21. Baker W. L. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension / W. L. Baker, W. B. White // The Annals of pharmacotherapy. – 2011. – Vol. 45. – P. 1506–1515.

## USING OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN TREATMENT OF HYPERTENSION

©V. M. Meretskyy

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY.** Hypertension is currently the leading cause of cardiovascular complications (heart attack, stroke) and the resulting deaths of patients. Reduced morbidity and mortality from cardiovascular complications is the main goal of treating patients suffering from high blood pressure. Promising is the use of angiotensin II receptor blockers – drugs with pleiotropic pharmacological properties that have a multicomponent antihypertensive efficacy, good tolerability, diverse organoprotection that are safe, able to enhance remote prognosis for patients with hypertension.

**KEY WORDS:** hypertension, angiotensin receptor blockers II, azilsartan medoxomil.

Отримано 13.03.2015