

## РОЛЬ И МЕСТО БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета

За последнее десятилетие взгляды на происхождение, диагностику и лечение артериальной гипертензии (АГ) претерпели весьма существенные изменения, основные из которых нашли отражение в Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению АГ, 2003г. Окончательно признана полигенность эссенциальной АГ, что означает необходимость ее рассмотрения не только как болезни хронически повышенного АД, но и как сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических, нейрогуморальных нарушений. Практическая значимость этой несомненной взаимосвязи — в сложности подбора единственного, даже самого современного препарата, корригирующего нарушения во всех этих механизмах. В патогенезе эссенциальной АГ или гипертонической болезни наиболее документирована роль генов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности, ангиотензиногена и его рецептора, что, несомненно, обосновывает эффективное использование блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БАТ) в лечении АГ.

Серьезная проблема современности — «эпидемия» метаболического синдрома (МС), известного также как «смертельный квартет» или «синдром современного образа жизни» [6]. МС представляет собой симптомокомплекс, включающий висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет типа 2, артериальную гипертензию, дислипидемию и нарушение гемостаза.

Считается, что в основе патогенеза МС и его осложнений лежит инсулинорезистентность (ИР). Генетическая предрасположенность к ИР при наличии сопутствующих факторов риска — низкой физической активности и избыточного питания, определяет развитие ожирения и тканевой ИР. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину приводит к нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и формированию МС [8]. Существует другая гипотеза, согласно которой центральный тип ожирения является причиной развития ИР, гиперинсулинемии (ГИ) и других метаболических нарушений.

Важным механизмом, инициирующим развитие МС, является длительное существование у больного АГ, приводящей к постепенному развитию ИР и компенсаторной ГИ [2, 6, 13].

Инсулин повышает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, при которой растет

сердечный выброс, а на сосудистом уровне развивается спазм и повышается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Как митогенный фактор, инсулин усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, сужая их просвет и еще более повышая ОПСС [5]. Увеличение ОПСС снижает почечный кровоток, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и формированию АГ [15, 17].

Требования к современным антигипертензивным препаратам, применяемым у лиц с МС, должны, несомненно, исключать негативное влияние на все метаболические процессы [1].

На сегодняшний день недостаточно выяснено состояние различных аспектов нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у лиц с АГ при МС под действием различных применяемых у них гипотензивных средств. Препараты данного действия пациенты принимают длительно и поиск гипотензивных препаратов, снижающих риск сосудистых тромбозов, которые считаются основной причиной инвалидизации и гибели больных АГ при МС является актуальной проблемой современной медицины. Необходимость оценки влияния гипотензивных средств на первичный гемостаз у лиц с АГ при МС является важнейшей задачей, т. к. применяющиеся годами средства, понижающие давление, безусловно, влияют на текучесть крови по сосудам.

Большое внимание врачи и ученые во всем мире уделяют блокаторам рецепторов к ангиотензину II (АТ II), как метаболически индифферентным препаратам, не оказывающим отрицательного влияния на обмен веществ, понижающим клинические эффекты ангиотензина II.

Больные МС составляют до 50% пациентов кардиологических стационаров, занимают до 30% мест в отделениях различного профиля. Причиной разворачивающейся катастрофы являются так называемые поздние сосудистые осложнения МС: ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, атеросклероз периферических артерий, в генезе которых важную роль играет активация РАС.

Органы и ткани (почки, головной мозг, сердце, половые железы, эндотелий сосудов) имеют свои локальные РААС. Клетки этих тканей, с одной стороны, способны сами продуцировать или захватывать ренин и ангиотензиноген, с другой — содержат ангиотензинпревращающий фермент и рецепторы к АТ II. Следовательно, эти клетки являются одновременно источником образова-

ния АТ II и мишенью его действия. Такие локальные РААС не зависят от концентрации циркулирующего ренина плазмы и могут проявлять высокую активность даже при его низком содержании в крови, что нередко происходит при АГ с МС [14].

Ангиотензин II оказывает мощное патогенное воздействие на те органы, в которых высока его тканевая активность (почки, сердце, эндотелий сосудов). Установлено, что локальная почечная концентрация АТ II в тысячи раз превышает его содержание в плазме [7]. Механизм действия АТ II обусловлен мощным вазоконстрикторным эффектом, пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью [9].

Спектр патологических воздействий АТ II на ткань почек, сердца и сосудов чрезвычайно широк. Поэтому в лечении сосудистых осложнений МС, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и профилактике атеросклероза при МС на первый план выходят препараты, блокирующие действие РААС, именно БРА.

Эти препараты открыли в клинической практике новые перспективы в лечении АГ при МС в связи с эффективным торможением активности РААС на уровне рецепторов к АТ II [3, 12].

В настоящее время наиболее изучены функции 3 типов рецепторов АТ II, каждый из которых регулирует в клетках разнонаправленные процессы. Так, через воздействие на АТ<sub>1</sub>-рецепторы (рецепторы 1-го типа) реализуются негативные эффекты АТ II – такие, как вазоконстрикция, рост и пролиферация клеток, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина-1. Стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов (рецепторов 2-го типа) ведет, наоборот, к вазодилатации, торможению пролиферации клеток, увеличению выработки NO и натрийурезу. С воздействием на АТ<sub>3</sub>-рецепторы связывают ингибирование активатора плазминогена [16].

Принципиальные отличия БРА от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) заключаются в том, что они

- дают альтернативный путь воздействия на РААС на рецепторном уровне,
- не влияют на систему брадикинина и других пептидов,
- селективно воздействуют только на АТ<sub>1</sub>-рецепторы и тем самым блокируют негативные эффекты АТ II, не подавляя функции АТ<sub>2</sub>-рецепторов.

Таким образом, прямо механизм антигипертензивного действия БРА связан с блокадой АТ<sub>1</sub>-рецепторов, а косвенно – со стимуляцией АТ<sub>2</sub>-рецепторов, что делает эти препараты весьма предпочтительными при МС.

БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ<sub>1</sub>-рецепторов симпатических нейронов, которые ре-

гулируют высвобождение норадреналина. Поэтому нельзя исключить наличие также и центральных механизмов антигипертензивного действия БРА.

Эти механизмы обеспечивают основные эффекты БРА, которые имеют много общего с эффектами иАПФ.

Общими для этих классов препаратов являются антигипертензивное действие и органопротективные эффекты, уменьшение продукции альдостерона корой надпочечников, уменьшение выработки адреналина и норадреналина.

В то же время между ними есть и отличия: для иАПФ характерно подавление активности АПФ, снижение содержания АТ II и повышение содержания брадикинина и простагландинов в плазме крови, а для БРА – влияние на рецепторы АТ II и отсутствие влияния на брадикининовую систему.

Длительное применение иАПФ может приводить к активации альтернативных путей образования АТ II, не связанных с действием АПФ. В результате иАПФ не в состоянии полностью устранить действие АТ II, что может быть причиной их недостаточной эффективности. В таких ситуациях безусловным преимуществом будут обладать БРА, обеспечивающие более полную блокаду РААС.

Одно из важных различий между иАПФ и БРА заключается в том, что иАПФ блокируют образование АТ II и тем самым ослабляют как его негативные, опосредуемые через АТ<sub>1</sub>-рецепторы, так и физиологические, опосредуемые через АТ<sub>2</sub>-рецепторы, эффекты. Напротив, БРА, селективно блокируя АТ<sub>1</sub>-рецепторы, тормозят пролиферацию и вызывают вазодилатацию, стимулируют АТ<sub>2</sub>-рецепторы.

По химической структуре БРА можно разделить на четыре группы:

- 1) бифениловые производные тетразола: лозартан, ирбесартан, кандесартан;
- 2) небифениловые производные тетразола: телмисартан;
- 3) небифениловые нететразолы: эпросартан;
- 4) негетероциклические соединения: вальсартан.

Телмисартан, эпросартан, вальсартан и ирбесартан являются активными лекарственными формами. Кандесартан и лозартан представляют собой пролекарства и становятся активными после ряда метаболических превращений в печени. У лозартана есть активные метаболиты, которые обладают более сильным и продолжительным действием, чем сами препараты.

Фармакодинамические эффекты БРА заключаются в системной вазодилатации, снижении ОПСС, натрийуретическом эффекте, антипролиферативном действии и органопротективном эффекте.

В крупных исследованиях показано, что все БРА обладают одинаковой антигипертензивной эффективностью, которая составляет в среднем 56-70% при монотерапии и возрастает 80-85% при комбинировании с дру-

гими гипотензивными средствами, чаще — с диуретиками (гидрохлортиазидом, индапамидом).

Все БРА при приеме 1 раз в сутки равномерно снижают АД на протяжении 24 ч. Кандесартан обладает весьма длительным антигипертензивным действием — до 36-48 ч [10]. Максимальный антигипертензивный эффект БРА достигается не ранее 4-8 нед после начала терапии.

Гипотония после приема первой дозы для этих препаратов нехарактерна. Внезапная отмена БРА не сопровождается развитием рикошетной АГ.

При длительном применении БРА вызывают реверсию (обратное развитие) гипертрофированного желудочка у больных АГ, увеличивают почечный плазмоток. Они уменьшают экскрецию альбуминов с мочой у больных АГ при диабетической нефропатии. БРА не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В экспериментальных исследованиях показано, что они могут повышать чувствительность периферических тканей к действию инсулина, что делает их весьма предпочтительными при МС.

Снижение сердечно-сосудистого риска у больных с АГ на фоне лечения БРА показано в ряде крупномасштабных исследований, таких как LIFE, RENAAL, IRMA-2, VALUE и др. Это позволило включить БРА в список основных групп лекарственных средств, которые могут быть использованы для лечения больных АГ [4, 11].

В 2004 г. завершилось первое крупномасштабное исследование вальсартана — VALUE, в котором сравнивали антигипертензивную эффективность БРА вальсартана

и антагониста кальция дигидропиридинового ряда амлодипина при длительном применении, их влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском. При применении вальсартана было отмечено достоверное снижение частоты возникновения новых случаев сахарного диабета (СД), что подтверждает положительное влияние БРА на метаболизм глюкозы [11]. Эти данные имеют большое практическое значение, так как известно, что СД в несколько раз увеличивает сердечно-сосудистый риск. Благоприятные метаболические эффекты вальсартана, в частности в отношении углеводного обмена, являются предметом продолжающихся исследований этого препарата. Так, в исследовании NAVIGATOR изучается эффективность вальсартана, натеглинида и их комбинации у больных с НТГ.

Данными крупных международных исследований показана эффективность БРА также в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза жизни у больных с различными патологическими состояниями. Так, в исследовании ELITE показано преимущество лозартана перед каптоприлом у пожилых больных ХСН, в исследовании RENAAL — эффективность лозартана при СД, в исследованиях Val He-FT, CHARM и VALIANT — эффективность БРА у больных хронической сердечной недостаточностью.

Таким образом, новая группа гипотензивных средств (БРА) способна эффективно стабилизировать АГ и позитивно воздействовать на составные части МС, что делает ее весьма перспективной в лечении данной группы пациентов.

## Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная В.А., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. С.Пб.: Изд-во Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та, 1999. — 203с.
2. Медведев И.Н. Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в формировании артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Медицинская экология региона КМА.- Москва, 2004.- Т.4.- с.49-52.
3. Ольбинская Л.И. Современные лекарственные средства в лечении артериальной гипертензии. Новые или хорошо известные? // Врач. 2004.-№ 1.-с. 4-8.
4. Ольбинская Л.И. Влияние лозартана на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией по результатам исследования LIFE. // Врач. 2004.-№ 1.- 1-4.
5. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Овчинников Ю.В. Течение артериальной гипертензии на фоне атеросклероза брахиоцефальных артерий // Военно-медицинский журнал 2004.-Т.СССХХV, №4.-с.42-44.
6. Чазова И.Е., Мычка И.Е. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — №2(3). — с. 32-37.
7. Anderson, S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52. — p. 107-110.
8. Ferrenini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — p. 370-377.
9. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells // Circ. Res. -1994. — Vol.74.- p.1141-1148.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hyperts 2003.-№ 21.-p. 1011-1053.
11. Julius S, Kjeldsen S, Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomized trial // Lancet 2004.-№ 363.-p. 2022-2031.
12. Mimran A., Ribstein J. Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significans // J Am Soc Nephrol 1999.-№ 10.-p. 273-277.
13. Ogawa Y. CNS mediators of leptin action / Presented at the 60 th scientific sessions of the American Diabetes Assotiation (June 13, 2000; San-Antonio, Texas). — San-Antonio, 2000.
14. Perez G.O., Lespier L., Jacobi J. Hyporeninemia and hypoaldosteronism in diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. — 1977. — Vol. 137. — P. 652-855.
15. Reaven G.M. Insulin Resistance. Compensatory hyperinsulinemia and coronary heart disease // Diabetologia. — 1994. — Vol. 5. — p. 274-289.
16. Timmermans PB, Smith RD, Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonist and functional correlate // Eur Heart J 1994.-№ 15.- p. 79-87.
17. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor-determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease // Am. J. Clin. Nutr.-1956.-Vol. 4, №2.-p. 20-34.

Поступила 25/11-2006