

# Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов

Н.В.Захарова<sup>1</sup>, С.Р.Кузьмина-Крутецкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования;

<sup>2</sup>Кафедра сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

## Резюме

Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) является одним из концептуальных решений в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Показания к назначению относительно нового класса препаратов – сартанов, влияющих на функциональную активность РАС, пересматриваются и расширяются. Сартаны являются блокаторами рецепторов к ангиотензину II с выраженным гипотензивным класс-специфическим эффектом, обусловленным наличием имидазоловой группы в структуре соединений. Тем не менее существуют молекулярные различия между препаратами, что влияет не только на фармакокинетические характеристики, но и модулирует фармакодинамику, обеспечивает дополнительные, независимые от уровня снижения артериального давления органопротективные эффекты препаратов.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензиновая система, сартаны, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, лозартан, эпросартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, олмесартан, азилсартан.

## Clinical pharmacology of sartans: their class effect and pharmacodynamic features

N.V.Zakharova<sup>1</sup>, S.R.Kuzmina-Krutetskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Therapy and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education;

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

## Summary

Renin-angiotensin system (RAS) blockade is one of the conceptual solutions in the treatment of patients with cardiovascular diseases. Indications for the use of the relatively novel class of drugs sartans that affect the functional activity of RAS are reconsidered and extended. Sartans are angiotensin II receptor blockers with a pronounced antihypertensive class-specific effect caused by the presence of an imidazole group in the structure of the compounds. Nevertheless, there are molecular differences between the drugs, which affects not only their pharmacokinetic characteristics, but also modulates their pharmacodynamics and provides additional organ-protective effects that are independent of the decrease in blood pressure.

**Key words:** renin-angiotensin system, sartans, angiotensin II receptor blockers, losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, olmesartan, azilsartan.

## Сведения об авторах

Захарова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и клинической фармакологии СПб МАПО

Кузьмина-Крутецкая Светлана Рэмовна – канд. мед. наук, доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии СПб МАПО

## Введение

История изучения ренин-ангиотензиновой системы (РАС), синтеза и клинического применения препаратов, воздействующих на РАС, циклично повторяется. Так, ренин был открыт дважды. Первая работа о новом веществе, выделенном из почек и получившем название «ренин», была опубликована в 1898 г. шведскими физиологами R.Tigerstedt и G.Bergman. Спустя десятилетия, в конце 1930-х годов, история с открытием ренина получила свое продолжение. Независимо друг от друга две группы исследователей под руководством E.Braun-Menendez и I.Page вновь описали ренин. Ученые смогли не только охарактеризовать физиологическую роль ренина, но и выделить новое вещество – ангиотензин (АТ) II [1].

Сто лет активного изучения различных звеньев РАС ознаменовались появлением новых классов препаратов. Символично, что первым препаратом, блокирующим РАС, стал неселективный пептидный антагонист рецептора к АТ II, получивший название «саралазин». Этот пептид, структурно сходный с АТ II, действовал как конкурентный ингибитор АТ [2]. Препарат не получил распространения, так как вводился только парентерально, мог применяться короткими курсами и вызывал дозозависимый АТ II-подобный эффект. Негативный опыт применения саралазина на многие годы затормозил поиск блокаторов рецепторов АТ II (БРА II). В то же время быстро набирали оборот исследования еще одного класса препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В 1975 г. был синтезирован первый ИАПФ – каптоприл. Препарат был одобрен к клиническому применению Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) в 1980 г.

Ренессанс БРА II начинается с открытия неоднородности АТ<sub>2</sub>-рецепторов и клонирования в 1991 г. АТ<sub>1</sub>-рецептора и его подтипов [3]. Первый препарат данной группы, разрешенный к клиническому применению, – лозартан, был синтезирован в 1995 г. Он является имидазоловым, а не пептидным производным с высокой избирательностью к АТ<sub>1</sub>-рецепторам. Класс препаратов получил название «сартаны». Активное изучение клинико-фармакологических свойств сартанов позволило не только определить место препаратов в сердечно-сосудистом континенте, но и, опираясь на доказательную базу, оценить эффективность, безопасность и преимущества сравнительно молодого класса лекарств. Это способствовало основанному росту частоты назначений БРА II пациентам кардиологического профиля. Согласно сравнительным данным российских фармакоэпидемиологических исследований ПИФАГОР I (2001 г.) и ПИФАГОР III (2008 г.), при лечении артериальной гипертензии (АГ) в структуре назначаемых гипотензивных препаратов уменьшилась доля ИАПФ на 22%, β-блокаторов (БАБ) – на 16%, в то время как отмечено почти 5-кратное увеличение доли БРА II с 1,7 до 8 [4].

## Ренин-ангиотензиновый каскад и рецепторный аппарат

РАС является ферментным каскадом как циркулирующей, так и тканевой нейроэндокринной систем. Эффекторные пептиды циркулирующей и локальных РАС образуются под действием разных ферментов. Так, в системном кровотоке основной протеазой является ренин, синтезируемый юкстагломерулярным аппаратом почек. Ренин отщепляет от ангиотензиногена преимущественно печеночного происхождения 10 аминокислотных остатков – декапептид, называемый АТ I. По-видимому, АТ I является метаболически нейтральным пептидом. Биологически активным конечным продуктом РАС является АТ II. Основным ферментом в каскаде превращения АТ I в АТ II в кровотоке является АПФ, который также участвует в метаболизме адренокортикотропного гормона, релизинг-фактора лютеинизирующего гормона плазменного бра-

дикинина и других биологически активных веществ. Блокирование метаболизма этих веществ объясняет большинство нежелательных явлений, возникающих на фоне приема ИАПФ [3, 5].

В тканях роль биологически активных эффекторных пептидов могут выполнять не только АТ II, но и АТ III, АТ IV и АТ I, VII. При этом преобладает рениннезависимый механизм превращения АТ: трипсиновый, катепсиновый, химазный в сердце или химазоподобный (САГЕ – chromostatin-sensitive angiotensin II generating enzyme) в стенках крупных артерий [6]. Тканевые эффекты РАС обеспечивают влияние на сосудистый тонус, стимулируют развитие атеросклероза, активируют факторы роста, вызывают изменения во внутренних органах-мишенях и полностью не устраняются как при назначении ИАПФ, так и при использовании нового класса препаратов, влияющих на РАС, – прямых ингибиторов ренина – алискирена.

Идентифицированы рецепторы для всех эффекторных пептидов. Однако основные сердечно-сосудистые и нейрогуморальные эффекты системы опосредуются через активацию рецепторов к АТ II. Описано несколько типов рецепторов АТ II: АТ<sub>1</sub>, АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>3</sub>, АТ<sub>4</sub> [7]. Как показано в табл. 1, все основные известные эффекты АТ II реализуются через АТ<sub>1</sub>-рецептор, который в свою очередь делится на два основных подтипа – АТ<sub>1А</sub> и АТ<sub>1В</sub>.

Количество АТ<sub>2</sub>-рецепторов максимально у плода и резко снижается в перинатальном периоде. Тем не менее реэкспрессия (апрегуляция) рецепторов была получена в ходе экспериментальной гипертрофии миокарда, инфаркта миокарда (ИМ) и репарации поврежденных сосудов и тканей [8].

Описание новых компонентов тканевой РАС позволяет понять недостаточную эффективность ИАПФ в ряде клинических ситуаций и с уверенностью говорить о перспективах развития и применения высокоаффинных, хорошо пенетрирующих в ткани препаратов, блокирующих РАС [9]. Возможно, синтез препаратов со свойствами АТ<sub>2</sub>-миметиков станет одним из перспективных направлений фармакологической индустрии.

## Клиническая фармакология БРА II

Согласно утвержденной Анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) международной системе классификации лекарственных средств, препараты БРА II относят группе С09 – «препараты, влияющие на РАС», и подгруппе СА – «антагонисты рецепторов АТ II». В настоящий момент одобрено к клиническому применению восемь препаратов по международным непатентованным названиям (МНН), рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения, семь из них зарегистрированы в России. Последний БРА II с улучшенной фармакокинетикой под торговым наименованием Эдарби (азилсартан), разработанный фармацевтической компанией «Такеда», был одобрен FDA 25 февраля 2011 г.

В структуру практически всех сартанов входит имидазоловое кольцо, обеспечивающее основной гипотензивный класс-эффект (см. рисунок) [10–12]. Класс-эффект препаратов связан с блокадой всех физиологически значимых влияний АТ II, реализуемых через АТ<sub>1</sub>-рецепторы. Специфическое антагонистическое действие в отношении АТ<sub>1</sub>-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению концентрации ренина и АТ II, снижению концентрации альдостерона в плазме крови. БРА II не ингибируют АПФ и, следовательно, не оказывают влияния на метаболизм брадикинина, не вызывают кашель [11]. При применении препаратов в рекомендованных дозах концентрации иона калия в сыворотке крови существенно не меняется.

Структурные различия химической формулы обуславливают препарат-специфические органопротективные эффекты и сродство к рецептору. Различают бифенилтетразолы [лозартан, Exр 3174 (метаболит лозартана),

кандесартан, ирбесартан, олмесартан], бифениловые нететразолы (телмисартан, азилсартан), небифениловые нететразолы (эпросартан) и негетероциклические (валсартан) БРА II.

Сартаны можно разделить на две группы: пролекарства с активными метаболитами и лекарство. К пролекарствам относятся лозартан, кандесартан, олмесартан и азилсартан. После приема препарата внутрь посредством эфирного гидролиза в желудочно-кишечном тракте кандесартана циклосетил быстро превращается в активное вещество кандесартан, азилсартан в ТАК-536, а олмесартана медоксомил – в олмесартан. В отличие от других пролекарств метаболизм лозартана происходит в печени. Только 14% лозартана превращается в активный метаболит EXP3174, несмотря на биодоступность препарата более 30%. Фармакокинетические особенности БРА II отражены в табл. 2.

Взаимодействие молекул с АТ-рецепторами в настоящее время интенсивно изучается. В экспериментах с культурой клеток яичников китайских хомяков с экспрессированными рецепторами человеческого АТ II показано, что среди необратимых БРА II сродство (аффинитет) к АТ<sub>1</sub>-рецепторам убывает в следующем порядке: кандесартан > EXP3174 (активный метаболит лозартана) > валсартан > ирбесартан >> лозартан [13]. Скорость диссоциации комплекса рецептор + антагонист минимальная для кандесартана (кандесартан > олмесартан > телмисартан = EXP3174 > валсартан > ирбесартан >> лозартан [14]. Прочная связь кандесартана с рецептором, вероятно, опосредуется большим числом связей между лигандом и АТ<sub>1</sub>-рецептором. Так, у кандесартана описано 4 сайта связывания (Lys199 к ТМ5, Ser109 к ТМ3, Asn295 к ТМ7 и

Gln257 к ТМ6), у валсартана – 3 сайта (Lys199 к ТМ5, Ser109 к ТМ3 и Asn295 к ТМ7) и у лозартана – только 2 (Ser109 к ТМ3 и Asn295 к ТМ7 [15]. Минимальная диссоциацией объясняется длительное необратимое антагонистическое связывание кандесартана с рецептором, без свойств агониста в отношении АТ<sub>1</sub>-рецептора, продолжительное действие.

Новый сартан – азилсартан является конкурентным реверсивным (обратимым) антагонистом АТ<sub>1</sub>-рецепторов [12, 16]. Азилсартан в экспериментах продемонстрировал минимальную по сравнению с другими сартанами среднюю ингибирующую концентрацию (IC50), необходимую для 50% ингибирования связи с рецептором (табл. 3).

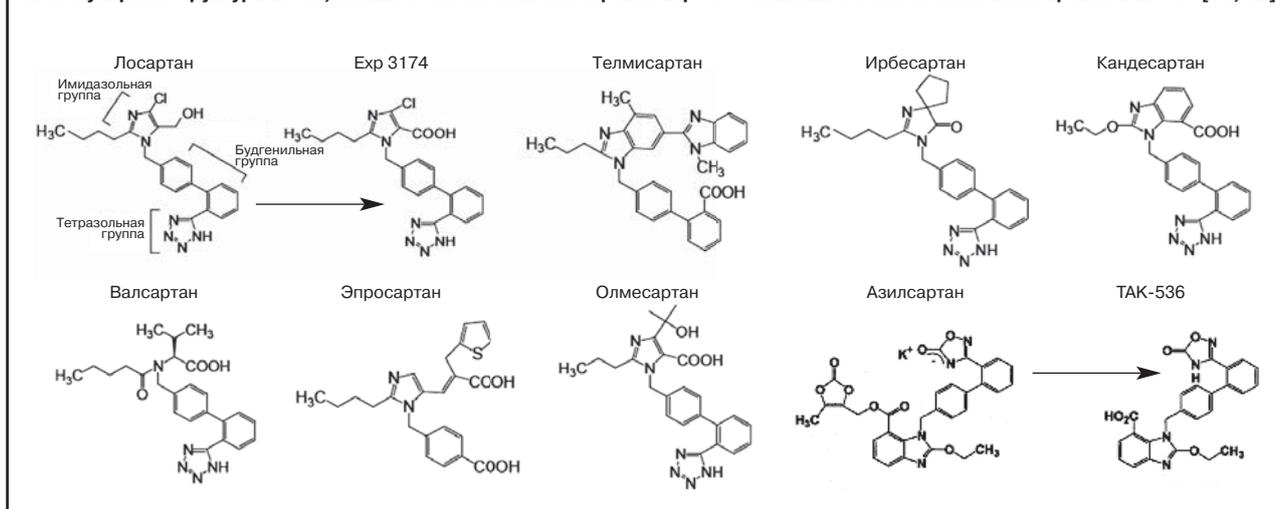
Под влиянием БРА II происходит интернализация АТ<sub>1</sub>-рецепторов. В отличие от других БРА II для кандесартана такой феномен не описан [13]. Однако интернализация АТ<sub>1</sub>-рецепторов является следствием повышения уровня АТ II, что позволяет предположить о возможном класс-эффекте. С этих позиций представляется обоснованным сочетание ИАПФ и БРА II в некоторых клинических ситуациях.

Одним из важных препарат-специфических аспектов применения сартанов является снижение частоты развития сахарного диабета (СД) типа 2. БРА II являются частичными агонистами PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ) – центрального регулятора метаболизма инсулина и глюкозы, повышающего чувствительность тканей к инсулину. Вследствие стимулирующего эффекта повышается плазменный уровень адипонектина, уменьшается выраженность жирового стеатоза печени, дислипидемии. Кроме того, описаны противовоспалительные эффекты сартанов, реализующиеся посред-

Таблица 1. Функция и локализация рецептов АТ II [7]

Рецептор	Действие	Локализация
АТ <sub>1</sub>	Сужение сосудов, снижение почечного кровотока Торможение образования ренина, повышение эндотелина Канальцевая реабсорбция Na <sup>+</sup> Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов Гипертрофия миокарда, индукция аритмии Усиление высвобождения норадреналина Стимуляция высвобождения вазопрессина, альдостерона Стимуляция ингибитора активатора плазминогена-1	Сосуды Головной мозг Сердце Почки Надпочечники Нервы Тромбоциты Плацента
АТ <sub>2</sub>	Расширение сосудов Натрийуретическое действие Высвобождение оксида азота, брадикинина и простагландинов Антипролиферативный эффект, стимуляция апоптоза Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей	Надпочечники Сердце Головной мозг Миометрий Эмбриональные и поврежденные ткани
АТ <sub>3</sub>	Неизвестно	Нейробластные клетки амфибий
АТ <sub>4</sub>	Расширение сосудов почек Стимуляция ингибитора активатора плазминогена-1	Головной мозг Сердце, сосуды Легкие, почки Предстательная железа Надпочечники

Молекулярная структура БРА II, активного метаболита лозартана Exp 3174 и активного метаболита азилсартана ТАК-536 [10, 12].



ством снижения уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-6 в плазме пациентов, страдающих СД типа 2 в сочетании с АГ [17]. Наиболее полно изучены данные эффекты для телмисартана (ONTARGET, 2008), ирбесартана (IRMA, 2001; IDNT, 2003), валсартана (NAVIGATOR, 2010), высоких доз лозартана (RENAAL, 2001; RASS, 2009). Оценено влияние кандесартана на течение диабетической ретинопатии, нефропатии (DIRECT-Prevent 1, DIRECT-Protect 1, DIRECT-Protect 2, 2008) [18, 19]. Открытие органопротективных свойств сартанов дали толчок к развитию нового направления – синтезу препаратов БРА II с минимальным гипотензивными и максимальными органопротективными функциями. Проходит этап доклинической апробации дериват БРА II – R-147176 с высоким аффинитетом к АТ-рецепторам II типа, влиянием на гликемический профиль, выраженной ренопротекцией при низком гипотензивном потенциале [20].

### Показания для назначения сартанов

Основным регламентирующим документом для обоснованного назначения лекарственных препаратов в нашей стране являются инструкция по применению лекарственного препарата и типовая клинико-фармакологическая статья. Согласно приведенным документам все БРА II могут быть использованы для лечения пациентов, страдающих АГ. Для трех препаратов – лозартана, валсартана и кандесартана хроническая сердечная недостаточность (ХСН) зарегистрирована как показание для применения. В то же время ХСН является противопоказанием для назначения телмисартана. Несмотря на убедительную доказательную базу о нефропротективных эффектах телмисартана, ирбесартана, лозартана и кандесартана при СД типа 2 на фоне АГ, официально в Российской Федерации для пациентов с данной коморбидностью одобрены только ирбесартан и лозартан. При ИМ, осложненном левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) может назначаться валсартан. Беременность и период лактации (грудное вскармливание) являются абсолютными противопоказаниями для назначения сартанов при любой нозологии.

Основная тенденция в лечении препаратами класса сартанов – использование препаратов в высоких максимально переносимых разрешенных дозах. Так, при про-

ведении одного из последних предрегистрационных клинических исследований сравнительной эффективности и безопасности азилсартана при лечении пациентов с АГ применялись дозы 80 мг азилсартана, 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана [12].

### АГ

Удержание суточного профиля АД в пределах целевых значений имеет первостепенное значение для органопротекции, обратной динамики развития поражения органов-мишеней и снижения риска развития осложнений [21, 22]. Тем не менее существуют различия как между, так и внутри классов антигипертензивных препаратов, определяющие рациональный выбор при каждой нозологии. Опубликованы результаты многочисленных сравнительных исследований эффективности сартанов и основных классов гипотензивных препаратов: антагонистов кальция (CASE: кандесартан против амлодипина, 2008; HJ-CREATE: кандесартан против амлодипина, 2010; IDNT: ирбесартан против амлодипина, 2003; VALUE: валсартан против амлодипина, 2004; MOSES: эпросартан против нифедипина, 2005),  $\beta$ -блокаторов (LIFE: лозартан против атенолола, 2002) и диуретиков (ALPINE: кандесартан против гидрохлоротиазида, 2003). Лечение БРА II рассматривается как оправданная стратегия лечения больных в связи с доказанными дополнительными органопротективными эффектами препаратов [18]. Антигипертензивная эффективность БРА II и ИАПФ сопоставимы при лучшей переносимости сартанов, о чем свидетельствуют метаанализ и результаты наиболее крупномасштабного исследования ONTARGET [23]. Определен ряд коморбидных состояний, при которых ИАПФ или БРА II оказывают дополнительные положительные эффекты при АГ [18, 21, 22]: систолическая застойная сердечная недостаточность (ЗСН), протеинурия (как диабетическая, так и недиабетическая) и перенесенный ИМ, для пациентов с ЗСН или сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ). В рамках данной статьи постараемся проанализировать целесообразность применения сартанов при ЗСН.

### АГ и ЗСН

АГ является фактором риска развития ЗСН вследствие развития гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). При лечении гипертензии у пациентов с ЗСН необходимо учитывать вари-

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики сартанов (инструкции по применению)

МНН	АТХ	Биодоступность, %	Влияние пищи	$T_{1/2}$ , ч	Активный метаболит	Выведение почки/печень	Доза, мг
Лозартан	C09CA01	33	нет	1,5–2,5	да	35/65	50–100
Эпросартан	C09CA02	13	нет	1–2	нет	10/90	600
Валсартан	C09CA03	23	да – 48%	9	нет	30/70	80–320
Ирбесартан	C09CA04	60–80	нет	11–15	нет	20/80	150–300
Тасосартан	C09CA05	–	–	–	нет	–	–
Кандесартан	C09CA06	14	нет	9	да	34/66	8–16
Телмисартан	C09CA07	50	да – 16%	>20	нет	100/0	40–80
Олмесартан	C09CA08	25,6	нет	10–15	да	40/60	10–40
Азилсартан	C09CA09	60	нет	11	да	42/58	40–80

Таблица 3. IC50 для связи агониста [125I]-Sar<sup>1</sup>-Ile<sup>8</sup>-All с рецептором [12]

Препарат	IC50 ммоль/л (95% доверительный интервал)
ТАК-536 (метаболит азилсартана)	2,6 (1,7–4,1)
Олмесартан	6,7 (3,8–10,8)
Телмисартан	5,1 (3,0–8,1)
Валсартан	44,9 (30,5–64,7)
Ирбесартан	15,8 (8,5–29,7)

ант ЗСН. Систолическая дисфункция характеризуется снижением преимущественно сократительной функции миокарда. При диастолической дисфункции снижение сердечного выброса происходит за счет снижения наполнения ЛЖ в результате возросшей жесткости миокарда и нарушения функции его расслабления. Определение ФВ ЛЖ помогает наметить подходы к терапии ЗСН: сниженная ФВ ЛЖ свидетельствует о систолической дисфункции, а нормальная – о диастолической. Основываясь на представлении о варианте ЗСН, была разработана научная программа CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), охватившая около 8 тыс. больных с ЗСН. В рамках данной программы выполнено три рандомизированных контролируемых исследования с титрованием дозы кандесартана с 4 до 32 мг: CHARM-Alternative (ФВ ЛЖ $\leq$ 40%, непереносимость ИАПФ), CHARM-Added (ФВ ЛЖ $\leq$ 40%, лечение ИАПФ) и CHARM-Preserved (ФВ ЛЖ $>$ 40%, лечение ИАПФ или без ИАПФ).

**Пациенты с систолической ЗСН.** Целью антигипертензивной терапии является снижение как преднагрузки (уменьшение симптомов ЗСН), так и постнагрузки (улучшение сократимости миокарда). Необходимость воздействовать медикаментозно на РАС не вызывает сомнений. Эффективность ИАПФ была подтверждена целым рядом исследований. Однако не все пациенты переносят ИАПФ. Альтернативный путь – назначением сартанов. Эффективность и безопасность БРА II у таких пациентов была оценена в ходе исследования CHARM-Alternative. Более 2 тыс. пациентов с ЗСН (класс II или III по NYHA) были рандомизированы для лечения кандесартаном (целевая доза 32 мг в день, средняя доза 23 мг в течение 6 мес) или плацебо. Наиболее частыми причинами непереносимости ИАПФ были кашель (72%), симптомная гипотензия (13%) и нарушение функции почек (12%). Приблизительно 1/2 пациентов получали базисную терапию  $\beta$ -блокаторами и 1/4 – спиронолактоном. Средняя продолжительность наблюдения составила 34 мес. Статистический анализ позволил сделать вывод о снижении смертности от сердечно-сосудистых причин на 33% и частоты госпитализаций – на 40% среди пациентов, получавших кандесартан [24].

Аналогичные результаты получены при метаанализе 24 исследований эффективности применения сартанов у пациентов с систолической ЗСН даже у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений после ИМ. Показано, что при непереносимости ИАПФ и переводе пациентов с ИАПФ на БРА II в группе пациентов, получавших БРА II, достоверно снизилась смертность от любой причины (относительный риск – ОР 0,83) и частота госпитализаций, связанных с ЗСН (ОР 0,64). Кроме того, сартаны показали аналогичную эффективность в сравнении с ИАПФ в отношении промежуточных и конечных точек исследования [25]. С большой долей вероятности можно предположить, что описанные позитивные эффекты являются класс-эффектами сартанов. Но степень влияния на проявления ЗСН зависит от конкретного препарата. Подтверждением данного факта являются опубликованные в 2011 г. результаты наблюдения более чем за 30 тыс. пациентов Шведского регистра сердечной недостаточности. Оказалось, что в группе пациентов, получавших кандесартан, риск смерти был ниже в сравнении с группой, получавших лозартан (adjusted HR 1,43) [26]. Эта разница прослеживалась как при ФВ ЛЖ $\leq$ 40%, так и при ФВ ЛЖ $\geq$ 40%. Возможно, различия в результатах объясняются улучшенной фармакокинетикой кандесартана по сравнению с лозартаном.

Целесообразность сочетания ИАПФ и сартанов при ЗСН в настоящее время активно обсуждается в литературе. С одной стороны, такое сочетание патогенетически обосновано, с другой – возникает вопрос о безопасности столь выраженной блокады РАС. Данная гипотеза была проверена в ходе следующего этапа программы CHARM. При одновременном назначении пациентам ИАПФ и БРА II (CHARM-Added) в сравнении с группой пациентов,

получавших только ИАПФ, было выявлено существенное снижение частоты госпитализаций в связи с ЗСН (ОР=0,76). Применение кандесартана в дополнение к ИАПФ и  $\beta$ -блокаторам у больных с ХСН приводило к дополнительному клинически значимому снижению частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от этих заболеваний (ОР 0,84). При этом показатель NNT (число больных, которым следует назначать кандесартан в течение 3 лет для предотвращения одного смертельного исхода или первой госпитализации по поводу утяжеления ХСН) составил 23, что является приемлемым с позиций затратной эффективности. Преимущества применения кандесартана сопровождались относительно невысокой частотой развития побочных эффектов, среди которых отмечались гипотония (4,2% против плацебо 2,1%), гиперкалиемия (2,8% против плацебо 0,5%) и повышение креатинина сыворотки (7,1% против плацебо 3,5%) [27].

**Пациенты с диастолической ЗСН.** Оптимальная терапия диастолической дисфункции ЛЖ пока исследуется и обсуждается. У пациентов с диастолической дисфункцией часто выявляют ГЛЖ. Регрессия ГЛЖ является важной целью антигипертензивной терапии. Более того, оказалось, что риск сердечно-сосудистых событий прямо коррелировал со степенью увеличения массы миокарда [28]. Для лечения данных пациентов применяют  $\beta$ -блокаторы, БРА II или верапамила.

В метаанализе, проведенном A.Klingbeil, дана сравнительная эффективность различных классов гипотензивных препаратов по влиянию на регрессию ГЛЖ. Было проанализировано 80 клинических исследований. Снижение индекса массы миокарда оказалось более выраженным в группе сартанов: БРА II – 13%; антагонисты кальция – 11%; ИАПФ – 10%; диуретики – 8%;  $\beta$ -блокаторы – 6% [29]. Тем не менее клиническая значимость этих данных требует дальнейшего изучения, так как пока не существует доказательств, что быстрая регрессия ГЛЖ приводит к улучшению отдаленных клинических результатов.

Роль БРА II в регрессии ГЛЖ изучена в исследовании LIFE, в котором проводили сравнение лозартана и атенолола у пациентов с АГ и признаками ГЛЖ. Через 5 лет наблюдения степень регрессии ГЛЖ по электрокардиографическим критериям была в 2 раза выше в группе лозартана. Кроме того, при регрессии ГЛЖ отмечалось значительное улучшение параметров диастолического наполнения ЛЖ в течение года [30, 31].

Неоспоримые преимущества сартанов для лечения данной категории больных были подтверждены исследованием CHARM-Preserved. Пациенты, получавшие кандесартан, реже нуждались в госпитализации в связи с декомпенсацией ЗСН и частота смерти от сердечно-сосудистых причин была более низкая [32]. Назначение БРА II при диастолической дисфункции патогенетически оправдано, учитывая способность сартанов снижать влияние АТ II в тканях и таким образом снижать жесткость миокарда. При назначении БРА II у пациентов улучшается резерв физической активности.

Неожиданным дополнительным результатом в ходе данной программы стал факт достоверного снижения развития фибрилляции предсердий на 19% среди пациентов, получавших кандесартан. О возможном влиянии БРА II на частоту развития мерцательной аритмии уже сообщалось в рамках исследования Val-HeFT и J-RHYTHM II [33]. Результаты одного из последних крупных метаанализов (147 020 больных, получавших сартаны в рамках рандомизированных контролируемых исследований), выполненный S.Bangalore, позволили сделать вывод о том, что при применении сартанов риск развития ЗСН снижается на 13%, новых случаев СД типа 2 – на 15%, а инсульта – на 10%. Кроме того, лечение БРА II не ассоциируется с повышением риска ИМ [18].

Суммируя приведенные данные, можно отметить, что сартаны составляют достойную конкуренцию ИАПФ –

эталонным РАС-влияющим препаратам. Однако при сопоставимом гипотензивном эффекте БРА II обладают преимуществами по критериям безопасности, переносимости, способности влиять на тканевую РАС и обеспечивать органопротекцию. Выбор препарата внутри класса БРА II должен основываться на доказанных преимуществах и официально зарегистрированных показаниях к применению препарата.

Продолжается поиск новых препаратов. Проходят клинические исследования новые классы ингибиторов РАС: АТ II-вакцины и ингибиторы вазопептидазы [34]. Не все попытки создания эффективного гипотензивного препарата нового класса увенчались успехом. Так, ингибитор нейтральной эндопептидазы – омапатрилат был отозван на этапе клинических исследований по соображениям безопасности, что является приоритетным направлением современной фармакологии. В настоящее время активно изучается влияние полиморфизма генов, обеспечивающих синтез компонентов РАС, на прогнозируемую эффективность лечения, что позволит персонализировать гипотензивную терапию.

#### Литература

1. Brunner HR, Kirsman DJ, Sealey JE et al. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science* 1971; 174: 1344–6.
2. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH et al. Angiotensin-II blockade in man by Sar1-Ala8-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 1973; 2: 1045.
3. Bergsma DJ, Ellis C, Kumar C et al. Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 989–95.
4. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III. *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2: 9–17.
5. Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl. 3): S13–S22.
6. Urata K, Kinoshita A, Misono K et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265: 22348–82.
7. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001; 103: 904–12.
8. Okkubo N, Matsubara H, Nozawa Y et al. Angiotensin type 2 receptors are re-expressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997; 96: 3954–62.
9. Ritter JM. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *BMJ* 2011; 342: d1673 doi: 10.1136/bmj.d1673.
10. Miura S, Karnik S and Saku K. Review: Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2011; 12: 1.
11. Doullton T, He F and MacGregor G. MacGregor Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. Systematic Review of Combined Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880–6.
12. Azilsartan medoxomil (Edarbi) the eighth ARB. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 16 (53): 1364.
13. Le MT, De Backer JP, Hunyady L et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT1 receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol* 2005; 513 (1–2): 35–45.
14. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237–43.
15. Bhuiyan MA, Isbiguro M, Hossain M et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci* 2009; 85 (3, 4): 136.
16. Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.
17. Westerink J, Visseren F. Cardiovascular Pharmacological and non-pharmacological interventions to influence adipose tissue function. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 13.
18. Bangalore S. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011; 342: d2234.
19. Ishii H, Tsukada T, Yoshida M. Angiotensin II Type-1 Receptor Blocker, Candesartan, Improves Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Independent of Its Blood Pressure Lowering Effects in Type 2 Diabetes Patients. *J Soc Int Med* 2008; 47: 2013–8.

20. Izubara Y, Sada T, Yanagisawa H et al. A novel Sartan derivative with very low angiotensin II type 1 receptor affinity protects the kidney in type 2 diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (10): 1767–73.
21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*.
22. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. (рабочая группа). Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5–27.
23. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148: 16.
24. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772.
25. Lee VC, Rbeuw DC, Dylan M et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693.
26. Eklind-Cervenka M, Benson L, Dahlström U et al. Association of candesartan vs losartan with all-cause mortality in patients with heart failure. *JAMA* 2011; 305: 175.
27. Weir RA, McMurray JJ, Piu M et al. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (2): 157–63.
28. Drazner MH, Rame JE, Marino EK et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2207.
29. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41.
30. Os I, Franco V, Kjeldsen SE et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008; 51: 1103.
31. Cuspidi C, Negri F, Zanchetti A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 67.
32. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777.
33. Yamasbata T, Inoue H, Okumura K et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. diltiazem calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011; 13 (4): 473–9.
34. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 2008; 371: 821.