



**Артериальная гипертензия:
перспективы современной
фармакотерапии и значение
высокоселективных блокаторов
ангиотензиновых рецепторов**

Вёрткин А.Л., Скотников А.С.

- Любому современному врачу хорошо знакомо определение артериальной гипертензии (АГ), согласно которому это повышение систолического артериального давления (САД) выше 139 мм рт. ст. и/или диастолического давления (ДАД) выше 89 мм рт. ст. у лиц, не принимающих гипотензивные средства.
- Не менее известна классификация величины АД у лиц старше 18 лет, которая представлена в таблице 1.

| Таблица 1. Классификация величины АД и степени АГ | | | |
|--|---------|-------|---------|
| Категории АД | САД | | ДАД |
| Оптимальное | <120 | и | <80 |
| Нормальное | 120–129 | и/или | 80–84 |
| Высокое нормальное | 130–139 | и/или | 85–89 |
| АГ 1–й степени | 140–159 | и/или | 90–99 |
| АГ 2–й степени | 160–179 | и/или | 100–109 |
| АГ 3–й степени | ≥180 | и/или | ≥110 |
| Изолированная систолическая АГ* | ≥140 | и | <90 |
| *Изолированная систолическая АГ должна классифицироваться на 1–ю, 2–ю, 3–ю степени согласно уровню САД | | | |

- Однако существуют и другие классификации АГ, основанные на этиопатогенетическом принципе и особенностях клинического течения данного заболевания. Приведем лишь некоторые из них.
- I) Первичная (эссенциальная) – заболевание, обусловленное повышением АД, причина которого неясна. В отечественной номенклатуре оно носит название «гипертоническая болезнь», предложенное Г.Ф. Лангом.
 - II) Вторичная (симптоматическая)

Классификация вторичных АГ по этиологии:

1. Почечная АГ
 - Реноваскулярная
 - Ренопаренхиматозная

2. Эндокринная АГ
 - Феохромоцитома
 - Гиперкортицизм
 - Гиперпаратиреоз

3. Нейрогенная АГ
 - Повышение внутричерепного давления (опухоль, травма, инфаркт мозга)
 - Диэнцефальный синдром

4. Сердечно–сосудистая (гемодинамическая) АГ
 - Атеросклероз аорты (изолированная систолическая АГ)
 - Коарктация аорты
 - Открытый артериальный проток
 - Недостаточность аортального клапана
 - Полная атриовентрикулярная блокада
 - Застойная сердечная недостаточность
 - Эритремия
 - Гипертиреоз

5. Лекарственная (ятрогенная) АГ
 - Эстрогены
 - Глюкокортикостероиды
 - Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
 - Катехоламины
 - Отмена антигипертензивных препаратов (особенно клонидина)

6. Токсическая АГ
 - Злоупотребление алкоголем
 - Острое отравление свинцом

Классификация АГ по патогенезу:

- I) АГ выброса в результате увеличения ударного (УОС) и минутного (МОС) объемов сердца
- II) **Гипертензия** сопротивления (повышение тонуса артериол)
- III) Объемная (гиперволемическая) **гипертензия** (полицитемия)

Классификация АГ по клиническому течению:

- I) Доброкачественная
- II) Злокачественная – острое развитие повреждения сосудистой стенки на фоне некупирующегося высокого **артериального** давления

- Согласно данным ВОЗ, ведущими причинами смерти в Российской Федерации являются инсульт (14,6%) и ишемическая болезнь сердца (13,4%), кроме того, 2,1% смертей составляет комбинация этих патологий. В отношении АГ Росстат приводит данные, из которых следует, что повышенные цифры **артериального** давления имеют место у 30 млн наших соотечественников, что составляет 21% от общего населения страны. При этом официальная статистика учитывает только показатель обращаемости или результаты диспансеризации населения. К сожалению, на практике дела обстоят значительно хуже. А существует ли связь между артериальным давлением и частотой развития кардиоваскулярных катастроф, от которых погибает так много людей?
- С этой целью в одном из крупных многопрофильных стационаров скорой медицинской помощи Москвы, было проанализировано 3239 протоколов аутопсий за последние 3 года. По окончании проведения исследования было констатировано, что на долю заболеваний сердечно–сосудистой системы (ССЗ) приходится почти 50% всех причин летальных исходов, при которых в 96% случаев выявлены клинические и морфологические признаки длительного повышения артериального давления, по поводу которого у подавляющей массы больных не было подобрано адекватной гипотензивной терапии.

- Авторами было обнаружено, что АГ при остром инфаркте миокарда встречается в 85%, при постинфарктном кардиосклерозе – в 67%, при остром нарушении мозгового кровообращения – в 95%, а при сочетании инфаркта и инсульта – в 91% случаев. Однако АГ является уделом не только больных с кардиоваскулярной патологией, но довольно часто встречается при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (83%) и при сахарном диабете 2-го типа (СД) (89%), а также в 72% случаев становится причиной хронической почечной недостаточности (ХПН).
- При этом АГ является хронической фоновой патологией, утяжеляющей общее состояние пациентов, одновременно страдающих целым спектром соматической патологии, которая объединена в понятие полипатии. Частота встречаемости полипатии составляет около 33%, а наиболее распространенной является полипатия, включающая в себя 3–4 нозологии (табл. 2).

Таблица 2. Полипатия в терапевтической клинике

| Количество заболеваний | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|------------------------|----|-----|-----|----|----|----|---|
| Мужчины (n=544) | 95 | 181 | 157 | 85 | 19 | 6 | 1 |
| Женщины (n=517) | 91 | 189 | 129 | 71 | 24 | 11 | 2 |

- Кроме того, как упоминалось ранее, у пациентов с АГ, умерших от острого инфаркта миокарда, выявлено, что в 10% случаев заболевание сочетается с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в 27% случаев – с новообразованиями различных локализаций и в 34% случаев – с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [1].
- Подобная картина наблюдается и у пациентов с инфарктом головного мозга. Лишь 14% из них не имеют кроме основного заболевания и АГ других патологий. Остальные же больные страдают сахарным диабетом (СД) 2-го типа (14%), ХОБЛ (26%), ДГПЖ (21%).
- Таким образом, проведенное ретроспективное исследование позволило авторам сделать ряд промежуточных выводов, гласящих, что, во-первых, все сосудистые негативные прогнозы ассоциированы с АГ, во-вторых, что частота этого заболевания и острых сосудистых событий взаимосвязаны между собой, и, наконец, в-третьих, что разнообразная патология больных с АГ свидетельствует о трудности в выборе нужного гипотензивного препарата.

- Каковы же механизмы развития столь неблагоприятного и грозного состояния, как АГ? Они весьма разнообразны. Следует подчеркнуть этиологическую и патогенетическую полифакторность этого заболевания и уяснить, что оно развивается вследствие взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды на фоне дисбаланса основных прессорных и депрессорных систем организма. Более подробно рассмотрим прессорные агенты системы контроля АД. В первую очередь следует упомянуть повышенную активность симпато-адреналовой системы (САС), которая является важным патогенетическим фактором первичной АГ и способствует ее становлению. Активация симпатической нервной системы в определенной мере может быть обусловлена воздействием стрессовых факторов и малоподвижным образом жизни.
- Большое **значение** в развитии ее гиперактивности имеют генетические факторы, курение, постоянное потребление высококалорийной диеты. Определенная роль в активации симпатической нервной системы принадлежит также и нарушению центрального контроля вегетативной нервной системы. Активация САС не только способствует повышению АД и стабилизации в последующем АГ, но и оказывает другие неблагоприятные воздействия на сердечно-сосудистую систему, играя одну из ключевых ролей в развитии нарушений сердечного ритма и увеличении риска внезапной смерти. Повышенный тонус симпатической нервной системы сопровождается нарастанием дислипотеинемии и благоприятствует развитию ишемической болезни сердца (ИБС).

- Гиперактивность симпато–адреналовой системы приводит не только к вазоконстрикции, но и к инсулинорезистентности, которая выявляется более чем у 50% пациентов с **гипертензией**. Именно она, в свою очередь, повышая тонус симпатической нервной системы, ведет к прогрессированию атеросклероза, АГ, развитию СД 2–го типа и дислипидемии (рис. 1).
- Высокая активность симпатической нервной системы стимулирует высвобождение в почках ренина и вызывает активацию всей ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, что приводит к росту общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), за счет удержания ионов натрия и молекул воды и, в конечном итоге, повышению артериального давления. Немаловажную роль играет и гиперактивность ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС).



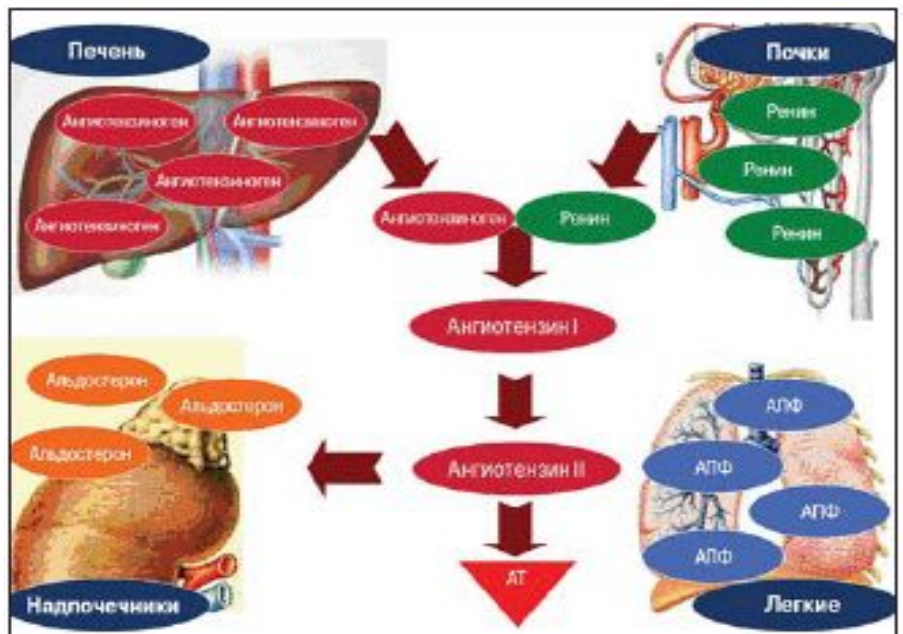


Рис. 2. Роль РААС в патогенезе артериальной гипертензии



Рис. 3. Пути превращения ангиотензина II



- В настоящее время повышенная активность РААС, как циркулирующей в крови, так и тканевой, считается важнейшим фактором патогенеза АГ и атеросклероза. РААС – это сложно организованная гормонально– ферментативная система, в которую вовлечены практически все органы и ткани организма. Но прежде чем переходить к вопросам **фармакотерапии**, необходимо более подробно остановиться именно на работе РААС. В норме в печени здорового человека идет активный синтез α 2–глобулина ангиотензиногена.
- В то же время в гранулярных клетках юстагломерулярного аппарата почек в ответ на снижение внутрпочечного давления, сниженную доставку ионов натрия и хлора, а также гипоксию активно вырабатывается протеолитический фермент ренин, который, выходя в системный кровоток, взаимодействует с ангиотензиногеном, приводя к образованию другого пептида – ангиотензина I.
- Последний не обладает биологической прессорной активностью, являясь лишь предшественником активного ангиотензина II – главного звена РААС. Данное превращение осуществляется под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), накапливаемого в огромных количествах в сосудах легких.

- Ангиотензин II кроме мощного вазоконстрикторного эффекта, также воздействует на органы мишени, в которых расположены **рецепторы** к нему (эндотелий сосудов, сердце, почки, печень, головной мозг и надпочечники), приводя к ремоделированию сосудов, гипертрофии миокарда, миокардиофиброзу, нефроангиосклерозу, усилению синтеза альдостерона и т.д. Именно поэтому, кроме АГ, ренин–ангиотензин–альдостероновая система также играет роль в патогенезе ишемической болезни сердца, хронической сердечной (ХСН) и почечной недостаточности (рис. 2).
- В продолжение разговора о сартанах нужно вновь упомянуть, что превращение ангиотензина I в ангиотензин II под воздействием АПФ идет лишь в системном кровотоке, в тканях же оно осуществляется посредством ферментов химазы и CAGE (химостатинчувствительный ангиотензин–II генерирующий фермент). Более того, ферменты катепсин G, эластаза и тонин позволяют синтезировать ангиотензин II непосредственно из ангиотензиногена, минуя этап его взаимодействия с ренином (рис. 3).
- Именно химазным, независимым от АПФ, путем образования ангиотензина II, обусловлены длительные эффекты РААС, приводящие к развитию патологических процессов в органах и тканях, которые не могут быть полностью нивелированы только приемом лекарственных препаратов, ингибирующих АПФ. Существуют и другие пути развития АГ, один из них – Na–зависимый механизм.

- Между РААС и секрецией альдостерона клубочковой зоной надпочечников имеются тесные взаимоотношения. Альдостерон – гормон, участвующий в контроле артериального давления посредством регуляции гомеостаза калия, натрия и объема внеклеточной жидкости. Циркуляторные эффекты альдостерона начинают проявляться лишь спустя несколько часов и достигают максимума через несколько дней. Действие альдостерона в основном локализовано в дистальных отделах почечных канальцев и собирательных трубочках.
- Под влиянием этого гормона, усиливающего канальцевую реабсорбцию катионов натрия, анионов хлора и воды, а также канальцевую экскрецию катионов калия, повышается гидрофильность тканей, что способствует переходу в них из сосудистого русла жидкости и ионов натрия, увеличению объема циркулирующей крови и повышению АД.
- Кроме того, альдостерон повышает чувствительность гладких мышц сосудов к вазоконстрикторным агентам, усиливая действие ангиотензина II, и увеличивает количество **ангиотензиновых рецепторов** в сердечно–сосудистой системе, потенцируя эффекты РААС. И, наконец, у больных АГ на фоне гиперактивности САС и РААС имеет место снижение активности калликреин–кининовой системы, дисфункция эндотелия с дисбалансом синтеза в нем вазодилатирующих и вазоконстрикторных агентов, а также нарушение депрессорной функции почек, что приводит к прогрессированию заболевания.

- Переходя к вопросам лечения АГ, нужно отметить, что в фармакологии в целом, и в клинической фармакологии в частности, существует несколько десятков имеющих право на существование классификаций препаратов для снижения артериального давления и химических веществ, обладающих гипотензивным эффектом. Приведем лишь некоторые из них.
- В таблице 3 представлена классификация гипотензивных средств по механизму действия.

Таблица 3. Классификация гипотензивных препаратов (по механизму действия)

| Группа | Подгруппа | Представители |
|--|------------------------------------|---|
| Нейротропные средства центрального действия | | клонидин, метилдофа, моксонидин, магния сульфат |
| Нейротропные средства периферического действия | Симпатолитики | резерпин, гуанетидин |
| | Ганглиоблокаторы | бензогексоний, арфонад, гиргоний |
| | α -адреноблокаторы | фенталамин, тропafen, празозин, доксазозин |
| Средства миотропного действия | Венозные вазодилататоры | нитроглицерин, молсидомин |
| | Вазодилататоры смешанного действия | нитропруссид натрия |
| | Артериальные вазодилататоры | диазоксид, гидралазин |
| Ингибиторы АПФ | | каптоприл, эналаприл, лизиноприл |
| β -адреноблокаторы | | пропранолол, метопролол, атенолол |
| Блокаторы ангиотензиновых рецепторов | | лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан |
| Блокаторы медленных кальциевых каналов | | верапамил, нифедипин, дилтиазем, индапамид |

- Существуют и другие классификации, согласно которым некоторые антигипертензивные препараты обладают положительным метаболическим действием (ингибиторы АПФ, селективные α_1 -адреноблокаторы, антагонисты **рецепторов** ангиотензина, агонисты имидазолиновых **рецепторов**), другие не оказывают метаболического действия (антагонисты кальция пролонгированного действия, ультраселективные β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики), а третьим свойственно неблагоприятное влияние на метаболизм (неселективные β -адреноблокаторы, петлевые диуретики).
- Однако, любой из них «в адекватной дозе и при правильном режиме назначения является одинаково эффективным средством по контролю артериального давления и влиянию на сердечно-сосудистые события и не имеет каких-либо значительных преимуществ» [уровень доказательности A] [ВОЗ]. Но в то же время из всего множества химических веществ для лечения АГ ВОЗ рекомендует лишь несколько групп лекарственных препаратов, а именно: β -адреноблокаторы, диуретики (тиазидные, петлевые, антагонисты альдостерона), антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и **блокаторы рецепторов** ангиотензина, которые должны назначаться в зависимости от клинической ситуации.

- В настоящее время привлекает к себе внимание наиболее **перспективная** и **современная** группа гипотензивных препаратов – **блокаторы** рецепторов ангиотензина или сартаны и их конкретный представитель валсартан (Вальсакор, выпускающийся словенской компанией КРКА, который обладает полной биоэквивалентностью с оригинальным валсартаном). На сегодняшний день сартаны занимают лидирующую позицию среди всех классов антигипертензивных препаратов, а самым назначаемым **блокатором** рецепторов ангиотензина во всем мире является именно валсартан [2] (рис. 4).
- Рекомендуемая начальная дозировка Вальсакора при АГ равна 80 мг для однократного утреннего приема, а предпочтительная поддерживающая доза составляет 160 мг 1 раз/сут. Таким образом, титрования дозы препарата не требуется, что, несомненно, повышает приверженность пациентов к терапии данным лекарственным средством. На основании анализа более 140 тыс. пациентов, установлено, что доля больных, продолжающих антигипертензивную терапию валсартаном в течение 1 года, значительно больше по сравнению с терапией другими препаратами (амлодипин и лизиноприл) [3].

- Для всех сартанов характерен высокий аффинитет (степень сродства) к **ангиотензиновым** рецепторам, превышающий таковой показатель ангиотензина II в тысячи раз, но в этом показателе безоговорочно лидирует **высокоселективный** валсартан (рис. 5).
- Кроме того, селективность по отношению к **ангиотензиновым** рецепторам, относящимся к типу 1, у валсартана в 24 тыс. раз выше, чем к рецепторам к ангиотензину типа 2. Этим объясняется его эффективность в клинической практике, поскольку именно через стимуляцию рецепторов к ангиотензину 1 типа опосредуется большинство физиологических эффектов ангиотензина II, таких как: вазоконстрикция и повышение АД, реабсорбция натрия в почечных канальцах и в кишечнике, высвобождение альдостерона, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда (пролиферация и миграция клеток гладкой мускулатуры, гиперплазия интимы, гипертрофия и фиброз миокарда, активация симпатико–адреналовой системы (центральная на пресинаптическом уровне и периферическая в надпочечниках)), повышение чувствительности барорецепторов, высвобождение аргинин–вазопрессина, задержка воды в организме, повышение гликогенолиза и глюконеогенеза, высвобождение ренина, вазоконстрикция приносящих и в еще большей степени выносящих артериол почечных клубочков, а также сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока. Большой селективностью и специфичностью блокады РААС, в том числе, объясняется лучшая переносимость **блокаторов ангиотензиновых** рецепторов 1 типа по сравнению с ингибиторами АПФ.

- Валсартан обладает высокой эффективностью. В исследовании VALUE он продемонстрировал достоверное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также меньшую на 19% по сравнению с антагонистами кальция частоту госпитализации из-за хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В ходе мета-анализа исследования VALUE было обнаружено, что у пациентов, принимавших валсартан, сахарный диабет 2-го типа возникал на 23% реже, чем при приеме все того же амлодипина, что явилось положительным доводом в пользу органопротективных свойств валсартана [4].
- Другое исследование, Val-HeFT, показало, что у пациентов с ХСН добавление валсартана к стандартной терапии значительно (на 13,2%) снижает риск (заболеваемость и смертность) и улучшает ее клинические симптомы. Особенно выраженным (44%) снижением риска было у пациентов, не принимавших антигипертензивные препараты, с направленным действием на РААС [5]. Исследование VALIANT, которое проводилось у пациентов после инфаркта миокарда, доказало, что валсартан снижает риск общей смертности в постинфарктный период на 25%. Валсартан переносился пациентами лучше, чем сравниваемый с ним каптоприл [6].
- Снижение АД до нормальных цифр и 24-часовой его контроль подтверждены в международных исследованиях. Кроме того, АД снижается «физиологично», сохраняя естественный циркадный ритм (рис. 6) [7]. Говоря о безопасности, необходимо указать, что частота побочных эффектов при использовании сартанов в целом, и валсартана в частности, сопоставима с частотой побочных эффектов при использовании плацебо [8].

- В исследовании PREVAIL была доказана лучшая переносимость валсартана в сравнении с лизиноприлом – кашель в группе валсартана отмечался в 2 раза реже [9].
Исследование Val-Syst продемонстрировало, что в сравнении с амлодипином у пациентов, принимавших вал сартан, наблюдается достоверно более низкая частота возникновения отеков [10]. Кроме того, известно, что некоторые антигипертензивные препараты вызывают эректильную дисфункцию [11]. Прием валсартана не несет в себе такой опасности: частота эректильной дисфункции сравнима с плацебо [10].
- Большой интерес вызывает именно последнее утверждение, а поэтому авторами с целью определения влияния данного препарата на андрогенный статус и эректильную функцию мужчин с АГ в сравнении с применением ингибитора АПФ запланировано и инициализировано клиническое исследование с использованием лабораторных и инструментальных методик, которое продлится 12 недель.
- Итак, богатая доказательная научная база валсартана, его высокий профиль эффективности и безопасности у различных категорий пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также интерес его изучения и актуальность проведения новых исследований позволяют валсартану найти широкое применение в лечении больных с АГ.