

# Новые сартаны в лечении артериальной гипертензии

**Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны, все увереннее завоевывают доверие врачей и пациентов и одновременно – мировой фармацевтический рынок. Появление новых представителей этого класса антигипертензивных препаратов на протяжении последних лет демонстрирует, что предел в усовершенствовании лечения артериальной гипертензии (АГ) еще не достигнут, и каждый новый успех – только шаг по направлению к следующему.**

Методологии применения сартанов при АГ и возможностям нового препарата этой группы – азилсартана – был посвящен мастер-класс, который состоялся в рамках XV Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября 2014 года).



**Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии Елена Акиндинова Коваль** отметила, что возможности сартанов соответствуют

всем современным подходам в лечении АГ. Основные положения сводятся к следующему:

- использование препаратов с выраженным и длительным антигипертензивным эффектом для достижения и удержания целевого уровня артериального давления (АД) при сохранении его физиологических биоритмов;

- выбор в пользу препаратов с доказанными органопротекторными свойствами для снижения риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений АГ;

- быстрое достижение целевых значений АД и при необходимости – преодоление резистентности к антигипертензивному лечению;

- назначение безопасных препаратов с хорошей переносимостью для обеспечения высокой приверженности пациентов к терапии.

Наличие у сартанов выраженного антигипертензивного эффекта было подтверждено в многочисленных клинических исследованиях с применением этих препаратов, в том числе при их сравнении с представителями других групп. Важно, что для сартанов характерно мягкое и плавное антигипертензивное действие с сохранением циркадных ритмов АД. В последние годы появились результаты исследований, в которых сравнивали антигипертензивный эффект сартанов. Полученные данные позволяют утверждать, что даже между представителями этой группы существуют различия в выраженности и длительности антигипертензивного действия (преимущество демонстрируют более новые препараты), что может обуславливать и различия в отношении СС-эффектов.

Что касается органопротекторных свойств сартанов, то для этих препаратов доказана способность оказывать кардио-, вазо- и церебропротекторное действие. В исследованиях продемонстрирован нефропротекторный эффект сартанов у пациентов с сахарным диабетом (СД), что особенно важно, учитывая частое назначение антигипертензивной терапии таким больным для снижения СС-риска.

К преимуществам сартанов перед другими группами антигипертензивных препаратов относятся: отсутствие влияния на синтез эритропоэтина (что обуславливает стабильность гемопоза у пациентов с сердечной недостаточностью); отсутствие взаимодействия с ацетилсалициловой кислотой, которую часто назначают пациентам с АГ и высоким тромботическим

риском; позитивное влияние на когнитивную функцию.

Безопасность и хорошая переносимость сартанов сегодня не вызывают сомнений. После получения результатов крупных метаанализов закрытыми считаются вопросы о возможном повышении риска развития инфаркта миокарда и онкологических заболеваний на фоне лечения БРА. Тот факт, что сартаны обладают лучшей переносимостью по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, не оспаривается.

Сартаны не вызывают сухого кашля в отличие от ингибиторов АПФ, метаболически нейтральны и даже могут оказывать положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена, что делает возможным их назначение широкому кругу пациентов с АГ, в том числе молодым и социально активным, для которых хорошая переносимость препарата – главное условие сохранения приверженности к лечению. В недавних исследованиях с участием больных, перенесших стентирование, показано, что сартаны уменьшают выраженность эндотелиальной дисфункции, которая возникает после этой процедуры, и вазоконстрикции – неизбежной реакции со стороны артерий с установленными стентами.

Особенностью представителей группы БРА является также их влияние на коронарный кровоток, сопоставимое с таковым антагонистов кальция (АК). Это имеет большое значение для пациентов, перенесших острый коронарный синдром, из которых далеко не все могут принимать полную дозу терапии АК.

Профессор Е.А. Коваль акцентировала внимание на роли сартанов в лечении резистентной и трудно поддающейся терапии АГ – данная проблема особенно актуальна для пациентов с СД, избыточной массой тела, поражением почек. У таких больных сартаны, с учетом их значительного антигипертензивного действия, наличия положительных метаболических эффектов и благоприятного влияния на функцию почек, могут быть препаратами выбора.

Таким образом, на сегодняшний день сартаны, особенно новые представители этой группы, завоевывают новые ниши в кардиологии и, возможно, именно отличиями в частоте назначений этих препаратов в определенной степени обусловлена разница в статистических данных относительно неблагоприятных исходов АГ в странах Западной и Восточной Европы. Так, в регистре REACH показано, что частота развития осложнений АГ в странах Западной Европы, где сегодня широко применяют сартаны, на 30% ниже по сравнению с показателем стран Восточной Европы – там сартаны назначают гораздо реже.

Одним из новых представителей группы БРА является азилсартан – препарат, на который обратили внимание многие врачи, уже активно назначающие сартаны в повседневной практике и хорошо знакомые с возможностями этих препаратов в обеспечении эффективного контроля АД. В сравнительных исследованиях с использованием «эталонного» в своей группе ингибитора АПФ рамиприла, а также других БРА – валсартана, кандесартана и олмесартана, азилсартан (в Украине

зарегистрирован препарат Эдарби) продемонстрировал преимущества в снижении и достижении целевых значений АД. К примеру, в сравнительном исследовании W.B. White et al. (Hypertension. 2011; 57: 413-420) назначение Эдарби 80 мг приводило к более выраженному снижению амбулаторного АД по сравнению с валсартаном 320 мг ( $p < 0,001$ ) и олмесартаном 40 мг ( $p = 0,009$ ). Антигипертензивная эффективность Эдарби позволила достичь целевых цифр АД у большего количества пациентов по сравнению с валсартаном и олмесартаном (рис. 1).

преимуществом является экономическая доступность.

Комбинация хлорталидона с азилсартаном позволяет максимально реализовать все возможности диуретической терапии при сохранении безопасности антигипертензивного лечения. Появление этой уникальной комбинации ожидается и на украинском рынке, а один из наиболее перспективных БРА – азилсартан – уже находится в распоряжении украинских врачей, и мы должны использовать эту возможность для улучшения контроля АД у наших пациентов.

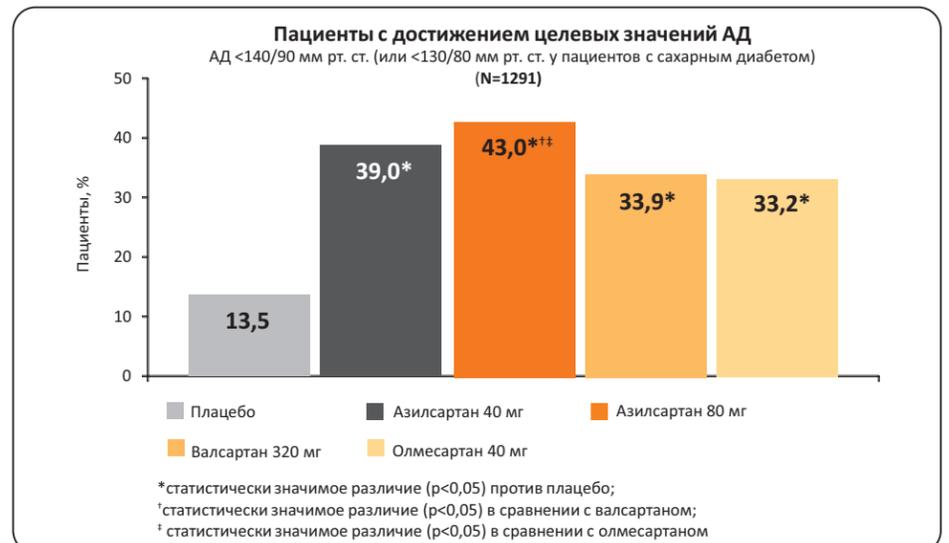


Рис. 1. Достижение целевых цифр АД после 6 недель терапии азилсартаном и олмесартаном

Азилсартан обладает всеми классовыми эффектами и, кроме того, проявляет противовоспалительную активность, снижает инсулинорезистентность (G. Lastra, 2013). Для азилсартана характерен низкий риск лекарственных и пищевых взаимодействий, высокая биодоступность, двойной путь выведения – через печень и почки. Благодаря особенностям фармакокинетики азилсартана не требуется коррекция его дозировок у пациентов пожилого возраста, с легкими и умеренными нарушениями почечной функции. Дополнительным преимуществом азилсартана является возможность оказывать влияние на проатерогенные и протромботические изменения в сосудистой стенке, что позволяет сохранить естественную фибринолитическую активность. Об этом свидетельствуют экспериментальные данные, согласно которым азилсартан снижает синтез ингибитора тканевого плазминогена в гладкомышечных клетках аорты. В отличие от азилсартана другие БРА могут вызывать некоторое повышение концентрации ингибитора тканевого плазминогена, способствуя, таким образом, угнетению процесса фибринолиза.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке представлены эффективные фиксированные антигипертензивные комбинации с включением азилсартана. Одна из них – это комбинация азилсартана с тиазидным диуретиком длительного действия хлорталидоном, который широко назначается в США. Хлорталидон не только оказывает выраженное антигипертензивное действие, но и обладает доказанной эффективностью в снижении риска развития СС-осложнений. Именно после получения результатов исследования ALLHAT, в котором сравнивали эффективность хлорталидона, ингибитора АПФ, АК и  $\alpha$ -блокатора в снижении риска возникновения СС-осложнений у пациентов с АГ, был сделан вывод о том, что тиазидные диуретики превосходят другие лекарственные средства в отношении предупреждения одной или более форм СС-заболеваний, и дополнительным их

Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Багрий более подробно рассмотрел преимущества и доказательную базу азилсартана.



– В настоящее время в лечении АГ сартаны по праву занимают позицию одного из приоритетных классов препаратов. В сравнении с ингибиторами АПФ они столь же эффективны, обеспечивают сравнимый уровень/спектр органопротекции и благоприятного влияния на прогноз, но гораздо лучше переносятся. Это уже позволило сартанам прочно занять место впереди ингибиторов АПФ во врачебных назначениях при АГ в западных странах, где значительно большее число врачей в качестве первого среди блокаторов РАС препарата выбирают именно сартан, а не ингибитор АПФ.

Таким образом, использовавшийся ранее подход, в соответствии с которым сартаны назначали преимущественно при кашле на фоне применения ингибиторов АПФ, остался в прошлом. Сартаны при АГ безопасны и высокоэффективны, и мы их назначаем как препараты первого выбора.

Препараты этого класса находят широкое применение при СД; они по праву являются одними из ведущих как для контроля АД при СД, так и для «защиты сердца, сосудов и почек» у таких пациентов. Среди блокаторов РАС при СД в целом сартаны равноправны с ингибиторами АПФ, а у лиц с диабетической нефропатией (начиная с самых ранних этапов ее становления) являются приоритетными по сравнению с ингибиторами АПФ. Назначение сартана больному с СД – одно из проявлений хорошей профессиональной подготовки клинициста.

Азилсартан, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA)

и Европейским агентством по лекарственным препаратам (ЕМА) для лечения АГ в 2011 году, привлекает внимание исследователей и практических врачей как наиболее яркий представитель группы БРА. Необычная химическая структура азилсартана обуславливает его стойкую связь с АТ<sub>1</sub>-рецепторами и медленную диссоциацию комплекса блокатор + АТ<sub>1</sub>-рецептор. В этом отношении азилсартан имеет преимущества перед другими сартанами (M. Ojima et al., 2011), что и объясняет его превосходство в снижении АД и в продолжительности антигипертензивного действия.

Эффекты азилсартана и его комбинации с хлорталидоном были изучены в 9 рандомизированных клинических исследованиях с общей численностью участников более 7 тыс. В сравнительном исследовании, проведенном J. Woppe (2013), показаны преимущества азилсартана, применявшегося в дозах 40 и 80 г/сут, перед ингибитором АПФ рамиприлом (10 мг/сут) в отношении частоты получения ответов на терапию (60 против 39% соответственно).

В исследовании с использованием суточного мониторирования АД азилсартан в дозах 40 и 80 мг/сут превзошел известный БРА валсартан в максимальной дозе 320 мг/сут по частоте достижения целевого уровня АД у больных АГ (40-47 против 34% соответственно). Азилсартан оказался более эффективным в снижении ночного АД у пациентов по сравнению с кандесартаном (H. Rakugi et al., 2013) (рис. 2), что свидетельствует о предпочтительности назначения первого при лечении таких больных. Кроме того, способность азилсартана эффективно снижать АД в ночное время может обуславливать его более высокую эффективность в уменьшении риска СС-осложнений, многие из которых развиваются в ранние утренние часы.

с другими сартанами...» (G. Bonner et al., 2013). И еще одно мнение: «применение азилсартана – особенно хороший выход для тех больных, у которых недостаточно эффективна комбинация, включающая генерический ингибитор АПФ/сартан + или блокатор кальциевых каналов или тиазидовый/тиазидоподобный диуретик».

На основе азилсартана была создана первая комбинация блокатора РАС с диуретиком хлорталидоном, который превосходит по своей антигипертензивной эффективности гидрохлортиазид и характеризуется более благоприятным метаболическим профилем. Согласно современным международным рекомендациям по лечению АГ комбинация блокатора РАС и диуретика относится к числу наиболее рациональных. Диуретики на современном этапе рассматриваются как важный компонент терапии АГ, позволяющий дополнительно воздействовать на механизмы развития этого заболевания, усиливать действие других антигипертензивных препаратов и достигать целевых значений АД в более короткие сроки. Таким образом, применение фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона открывает широкие возможности для лечения пациентов с АГ при неэффективности предыдущей терапии – моно- или комбинированной, с высоким риском развития СС-осложнений, с сопутствующими заболеваниями и состояниями, исключающими использование препаратов с неблагоприятными метаболическими эффектами.

Следует отметить еще один важный аспект – благоприятные фармакоэкономические показатели терапии с использованием азилсартана. На украинском рынке стоимость азилсартана (Эдарби) на 30-40% ниже по сравнению с таковой некоторых других оригинальных сартанов. Хлорталидон является одним из наиболее доступных антигипертензивных препаратов. Есть все

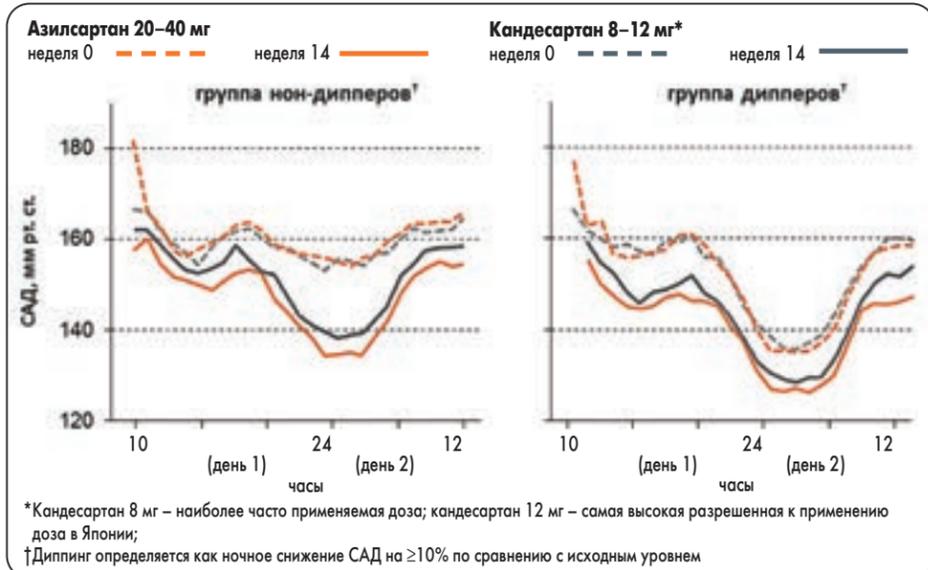


Рис. 2. Суточные изменения САД при терапии азилсартаном и кандесартаном

особенно интересны данные, свидетельствующие о большей эффективности азилсартана в снижении АД по сравнению с новым БРА – олмесартаном (Vakris et al., 2013), который ранее продемонстрировал преимущества перед некоторыми известными антигипертензивными средствами. Превосходство азилсартана над олмесартаном сохранялось и в популяции пациентов с СД 2 типа (W. White, 2012), что в очередной раз подчеркивает возможность этого препарата в лечении больных, у которых наблюдаются трудности в достижении целевых уровней АД.

Выраженный и длительный антигипертензивный эффект азилсартана обуславливает возможность его однократного приема в течение суток без риска колебаний АД на протяжении этого периода.

Профессор А.Э. Багрий привел два показательных мнения экспертов о свойствах азилсартана. Этот препарат сегодня рассматривают как «сартан с ошеломляюще высокой аффинностью и продолжительностью действия в отношении влияния на рецепторы АТ<sub>1</sub>-R, явно более высокой антигипертензивной мощью в сравнении

основания полагать, что появление в арсенале врачей фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона будет означать возможность проведения эффективной, безопасной и доступной комбинированной терапии у пациентов с АГ.

Препарат Эдарби на украинском рынке представлен в дозах 40 и 80 мг (максимальная доза). В ходе выступлений были сделаны выводы о том, что сартаны сегодня занимают ведущие позиции в лечении АГ, а появление азилсартана стало еще одним шагом вперед в этой области. Азилсартан – универсальный препарат с выраженным и длительным антигипертензивным эффектом от известного и авторитетного производителя (компания Takeda) с привлекательными фармакоэкономическими характеристиками. Азилсартан можно назначать пациентам с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями, СД, почечной дисфункцией, нуждающимся в эффективной органопротекции и безопасном лечении.

Подготовила **Наталья Очеретяная**  
EDAR-PUB-022015-28



Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України  
Асоціація кардіологів України

**Інформаційне повідомлення**

**Науково-практична конференція**  
**«Стрес, психічне здоров'я та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України»**  
(читання, присвячені пам'яті академіка М.Д. Стражеска)

**4-5 березня 2015 р., м. Київ**

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Асоціація кардіологів України  
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

**XVI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС  
КАРДИОЛОГІВ УКРАЇНИ**

**Інформаційне повідомлення № 1**

**23–25 вересня 2015 р., м. Київ**