АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ЗНАЧЕНИЕ ИРБЕСАРТАНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь небольшая часть пациентов с артериальной гипертензией (АГ) лечится эффективно. Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления и риском развития осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, хроническая сердечная и почечная недостаточность). Одним из наиболее широко используемых современных классов антигипертензивных препаратов можно считать блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), которые рассматриваются как препараты первого выбора для стартовой терапии неосложненной АГ. К числу наиболее изученных БРА относится ирбесартан. Представлены данные, подтверждающие высокую антигипертензивную и нефропротективную эффективность ирбесартана, а также способность снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ.

Ключевые слова: ирбесартан, блокаторы рецепторов к ангиотензину, артериальная гипертензия, нефропротективный эффект.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):659-664

Irbesartan in the clinical practice

V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Only few hypertensive patients are treated effectively despite of the variety of antihypertensive drugs. There is a linear relationship between blood pressure levels and the risk of complications (myocardial infarction, stroke, chronic heart and renal failure). Angiotensin receptor blockers are the first-line drugs for initial therapy of uncomplicated hypertension. Irbesartan is one of the most studied angiotensin receptor blockers. Data supporting the high antihypertensive and nephroprotection efficacy of irbesartan as well as its ability to reduce cardiovascular risk in hypertensive patients are presented.

Key words: irbesartan, angiotensin receptor blockers, arterial hypertension, nephroprotection.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(6):659-664

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tarzimanova@mail.ru

Введение

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь небольшая часть пациентов с АГ лечится эффективно. Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития осложнений: чем выше АД, тем больше вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН). Поэтому первостепенной задачей в лечении АГ является снижение АД до целевых уровней [2-4].

Так, в России частота достижения целевого уровня АД составляет лишь 21,5% [1]. Причинами низкой эффективности антигипертензивной терапии являются неправильный выбор тактики ведения больного и низкая приверженность пациентов к лечению. Наиболее сложно подобрать адекватную терапию больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна – к.м.н., доцент той же кафедры

Блокаторы рецепторов к ангиотензину

Одним из наиболее современных классов антигипертензивных препаратов можно считать блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), которые рассматриваются как препараты первого выбора для стартовой терапии неосложненной АГ. Механизм действия БРА обусловлен воздействием на основные нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и симпатическую нервную систему. Препараты этой группы не только блокируют эффекты АТ II, опосредуемые через АТ1-рецепторы сосудов и надпочечников, но и взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель. Двухнаправленное действие БРА приводит к системной вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления, натрийуретическому и диуретическому эффектам. БРА не оказывает прямого действия на АПФ и не обладают непосредственным влиянием на брадикинин, тем не менее, эти препараты способны увеличивать высвобождение NO и подавлять его разрушение, что способствует вазодилатации [5].

Благоприятные сосудистые эффекты БРА обусловлены их плеiotропной активностью. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследо-

Рисунок 1. Влияние терапии ирбесартаном на изменение среднесуточного диастолического АД [7]

ваний доказали позитивное влияние БРА на эндотелиальную дисфункцию, систему антиоксидантной защиты, функцию тромбоцитов, ремоделирование левого желудочка, концентрацию мочевой кислоты [6].

К числу наиболее изученных БРА относится ирбесартан (Апровель). Препарат обеспечивает надежный контроль АД в течение суток, максимальный эффект ирбесартана наблюдается через 3-6 час после приема. Ирбесартан высоко специфично блокирует рецепторы АТ II. При регулярном применении в течение 1-2 нед антигипертензивный эффект приобретает устойчивость и через 4-6 нед достигает максимума. Отличительная особенность ирбесартана – длительный период полувыведения, что позволяет хорошо контролировать уровень АД и предотвращать его утренние подъемы при однократном приеме. В настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность ирбесартана. Многочисленные клинические исследования, проведенные за последние годы, доказали значительное превосходство ирбесартана в удержании целевых значений АД при сравнении с другими антигипертензивными средствами [11, 12].

Доказательная база ирбесартана

В исследовании R. Fogari и соавт. сравнивали терапию ирбесартаном 75 и 150 мг 1 р/д с терапией ирбесартаном по 75 мг 2 р/д [7]. Авторы сделали вывод, что применение ирбесартана в дозе 150 мг 1 р/д обеспечивало значительное снижение АД в течение всего 24-часового периода (рис. 1). Рекомендуемые дозы ирбесартана – от 150 до 300 мг/сут.

Отличительной особенностью всех БРА является очень хороший профиль переносимости, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов к долгосрочному лечению. Результаты множества рандомизированных клинических исследований неизменно показывают, что частота побочных эффектов при использовании препаратов этой группы даже в высоких дозировках крайне низка и сопоставима с плацебо [6].

В исследовании ICE оценивалась приверженность больных АГ разным классам антигипертензивных препаратов, назначавшихся в качестве монотерапии в течение 12 мес, что иллюстрирует рис. 2 [8]. Наибольшая приверженность – 60,8% наблюдалась при лечении ирбесартаном. Препарат обладает хорошей переносимостью при длительном применении, что повышает

Рисунок 2. Исследование ICE: пропорция оставшихся на исходной монотерапии через 12 мес лечения [8]

Рисунок 3. Сравнение антигипертензивной эффективности ирбесартана и эналаприла у пациентов с тяжелой АГ [10]

приверженность больных лечению и снижает частоту самостоятельных отказов от назначенной фармакотерапии.

В рандомизированном двойном слепом исследовании A. Mimran и соавт. проводилось сравнение антигипертензивной эффективности ирбесартана с эналаприлом при лечении пациентов с легкой и умеренной АГ [9]. После начальной 4-5-ти недельной слепой фазы приема плацебо пациенты были рандомизированы на 2 группы. Больным 1 группы был назначен ирбесартан в начальной дозе 75 мг, пациентам 2 группы – эналаприл в начальной дозе 10 мг/сут. Титрация дозы препаратов проводилась при неэффективности лечения на 4 и 8 нед терапии. Продолжительность наблюдения составила 12 нед. Анализ результатов показал, что как ирбесартан, так и эналаприл вызывали статистически значимое снижение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в течение всего периода наблюдения. На 12-й нед лечения целевых значений АД достигли 66% пациентов, принимавших ирбесартан, и 63% больных, использовавших эналаприл [9]. Однако переносимость ирбесартана была значительно лучше, чем эналаприла, так частота побочных эффектов в группе эналаприла была в три раза выше, чем в группе ирбесартана.

Larochelle P. и соавт. в рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали антигипертензивную эффективность ирбесартана и эналаприла у пациентов с 3 степенью АГ (ДАД 115-130 мм рт.ст.) [10]. На 12-й нед исследования при приеме ирбесартана и эналаприла отмечено сопоставимое снижение САД и ДАД, но была выявлена тенденция к немного более раннему снижению АД при приеме ирбесартана (рис. 3). При этом количество пациентов, достигших целевых значений АД, составило 59% в группе ирбесартана и 57% – в группе эналаприла. Выявлено значительно меньшее количество случаев появления кашля в группе пациентов, принимавших ирбесартан – 2,5% по сравнению с группой, лечившейся эналаприлом 13,1%

($p=0,007$). Хороший профиль переносимости ирбесартана можно объяснить механизмом действия БРА. В отличие от ингибиторов АПФ БРА не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие побочные эффекты, характерные для ингибиторов АПФ, как сухой кашель и ангионевротический отек, существенно ограничивающие применение препаратов этого класса [10].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании K. Kassler-Taub и соавт. оценивалась антигипертензивная эффективность ирбесартана в сравнении с лозартаном при лечении пациентов АГ 1 и 2 степени ($n=567$; ДАД 95-110 мм рт.ст.). Различия между гипотензивными эффектами ирбесартана 300 мг и лозартана 100 мг были достоверными, начиная с 1 нед лечения. На 8-й нед исследования снижение уровня минимального ДАД и САД было более выражено при приеме 300 мг ирбесартана, чем при приеме 100 мг лозартана (-16,4/-11,7 мм рт. ст. против -11,3/-8,7 мм рт. ст., соответственно; $p<0,01$; рис. 4). Средние цифры снижения АД в группе ирбесартана оказались на 5,1/3,0 мм рт. ст. больше, чем в группе лозартана, а частота достижения целевых значений АД была больше при приеме ирбесартана по сравнению с лозартаном (52 и 42%, соответственно) [13].

Mancia G. и соавт. изучали антигипертензивный эффект ирбесартана по сравнению с терапией валсартаном [14]. Контроль значений АД проводился с помощью суточного мониторирования АД (СМАД), самоконтроля АД в домашних условиях и офисного измерения АД. В течение 8 нед пациенты получали один из следующих препаратов: 80 мг валсартана или 150 мг ирбесартана. На 8-й нед лечения по результатам СМАД было обнаружено статистически значимое снижение среднесуточных показателей САД и ДАД при приеме ирбесартана (-10,2 мм рт. ст. и -6,4 мм рт. ст.) по сравнению с валсартаном (-7,8 мм рт. ст. и -4,8 мм рт. ст.). По результатам самоконтроля АД в домашних условиях вы-

Рисунок 4. Сравнение антигипертензивной эффективности ирбесартана и лозартана при легкой и умеренной АГ [13]

явлено, что ирбесартан в достоверно большей степени снижал как САД, так и ДАД (-10,2 мм рт. ст. и -6,3 мм рт. ст.) по сравнению с валсартаном (-7,0 мм рт.ст. и -3,8 мм рт.ст.; $p < 0,01$). По данным офисного измерения АД также отмечена более высокая антигипертензивная эффективность ирбесартана, который достоверно превосходил валсартан по снижению САД и ДАД. В группе ирбесартана целевых значений АД достигли 52,5% пациентов, а в группе валсартана – 38,2% ($p = 0,004$). Авторы сделали вывод, что ирбесартан – препарат с высокой антигипертензивной эффективностью и отличной переносимостью [14].

Влияние блокаторов рецепторов к ангиотензину на органы-мишени

Не вызывает сомнений способность всех зарегистрированных БРА снижать АД и улучшать состояние органов-мишеней. Однако к современным антигипертензивным препаратам с каждым годом предъявляются все более жесткие требования. Поскольку наличие артериальной гипертензии сопряжено с увеличением риска развития СД типа 2 и часто сопровождается нарушениями углеводного и липидного обмена [15], чрезвычайно важно предупредить возникновение сахарного диабета (СД), эпидемия которого идет рука об руку с пандемией сердечно-сосудистых заболеваний.

Концепция комплексной модификации риска у больных АГ, помимо снижения АД, подразумевает также и воздействие на механизмы поражения органов-мишеней на различных этапах сердечно-сосудистого и ренального континуумов. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. ГЛЖ у больных АГ выявляется почти в 5 раз чаще, чем у людей с нормальным уровнем артериального давления. Появление ГЛЖ увеличивает риск развития коронарной недостаточности и желудочковых нарушений

ритма в 2 раза, а риск возникновения ХСН – в 5 раз [3,4]. В настоящее время доказано, что регресс ГЛЖ сопровождается улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ, уменьшением миокардиального фиброза и увеличением коронарного резерва.

В настоящее время не вызывает сомнений, что активация РААС играет важную роль в развитии ГЛЖ. Повышенные концентрации ангиотензина II не только увеличивают общее периферическое сопротивление сосудов, но также способствуют развитию фиброза, апоптоза кардиомиоцитов и ГЛЖ. В связи с этим блокада РААС представляется крайне важной как у пациентов с развившейся ГЛЖ, так и у больных из группы риска.

БРА являются лидерами по способности вызывать регресс ГЛЖ, что определяется их способностью подавлять активность тканевых РААС, играющих ведущую патогенетическую роль в развитии поражения органов-мишеней.

В двойном слепом рандомизированном исследовании SILVHIA проводилось сравнение антигипертензивных и органопротективных эффектов при длительном лечении ирбесартаном в сравнении с ателололом [16]. При лечении ирбесартаном на протяжении 48 нед наблюдалось значимое снижение индекса массы миокарда у 16% пациентов, что было достоверно больше при сравнении с аналогичным показателем в группе ателолола – 9% больных, что иллюстрирует рис. 5.

АГ и СД являются основными причинами развития и прогрессирования хронической болезни почек, поэтому адекватный контроль АД замедляет ее развитие. Активация РААС способствует постепенному развитию гломерулосклероза, что существенно усугубляет течение АГ, и уже само по себе ухудшает возможности контроля АД. Поэтому раннее и эффективное лечение АГ предупреждает формирование почечной дисфункции, замедляет ее прогрессирование и даже способствует обратному развитию нефропатии.

Рисунок 5. Исследование SILVHIA: сопоставление эффекта ирбесартана и атенолола при АГ и ГЛЖ [16]

Особое значение нефропротективный эффект антигипертензивных препаратов имеет на ранних стадиях, при наличии микроальбуминурии (МАУ) и/или небольшого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), когда можно не только приостановить прогрессирование нефропатии, но и повернуть ее развитие вспять. Для этого необходимо добиваться жесткого контроля АД на целевом уровне и уменьшения протеинурии или МАУ до величин, близких к нормальным. При наличии протеинурии или МАУ препаратами выбора являются ингибиторы АПФ или БРА с внепочечным путем элиминации [4].

В настоящее время проведено много исследований, доказавших наличие нефропротективного эффекта у БРА, однако наибольшее внимание привлекает к себе

ирбесартан. В программе PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation) было доказано мощное нефропротективное действие ирбесартана при лечении пациентов АГ. Эта программа включала два крупных международных исследования – IRMA 2 (the Irbesartan MAU in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes) и IDNT (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial).

IRMA 2 было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием с участием 590 пациентов с АГ, СД 2 типа и ранней стадией поражения почек [17]. Продолжительность наблюдения составила 2 года. Частота возникновения нефропатии в группе плацебо составила 14,9%, а при назначении 150 и 300 мг ирбесартана – 9,7% и 5,2%, соответственно (рис. 6). Снижение относитель-

Рисунок 6. IRMA2: частота прогрессии до нефропатии и частота нормализации уровня экскреции белка [17]

Рисунок 7. Исследование IDNT: первичная конечная точка – время до удвоения креатинина сыворотки, терминальная стадия почечной недостаточности, смерть [18]

ного риска развития протеинурии при назначении 150 мг ирбесартана по сравнению с плацебо составило 39%, применение препарата в дозе 300 мг снижало относительный риск развития протеинурии на 70%. Снижение риска развития диабетической нефропатии проявлялось независимо от антигипертензивного эффекта препарата. Результаты исследования IRMA 2 обнаружили выраженный нефропротективный эффект при приеме ирбесартана.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IDNT с участием 1715 пациентов сравнивалась эффективность применения ирбесартана, амлодипина и плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией ≥ 900 мг/дл [18]. Дизайн исследования предусматривал титрование доз препаратов в течение 8 нед для достижения целевых уровней АД. Длительность наблюдения составила в среднем 2,6 года.

Достигнутый уровень АД к концу периода наблюдения в группах ирбесартана, амлодипина и плацебо (в последней группе было возможно назначение разрешенных в исследовании препаратов) составил 140/77, 141/77 и 144/80 мм рт. ст., соответственно. Средняя доза ирбесартана составила 269 мг, амлодипина – 9,1 мг. Относительный риск удвоения креатинина, развития терминальной стадии поражения почек

или смерти от любых причин при назначении ирбесартана снижался на 20% по сравнению с группой плацебо и на 23% по сравнению с группой амлодипина [18]. При этом нефропротективный эффект ирбесартана в исследовании IDNT не зависел от уровня АД, что позволяет считать ирбесартан препаратом, обладающим дополнительными нефропротективными свойствами, непосредственно не связанными с антигипертензивным эффектом.

Заключение

За последние годы стратегия лечения высокого АД претерпела принципиальные изменения. Современные антигипертензивные препараты должны в первую очередь нивелировать риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Высокая антигипертензивная эффективность и органопротективные свойства ирбесартана имеют несомненное практическое значение для использования этого препарата в лечении АГ, снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Shalnova S, Kukushkin S., Manoshkina E. et al. Hypertension and adherence to therapy. *Vrach* 2009; 12: 39-42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Маноскина Е. и др. Артериальная гипертензия и приверженность к терапии. *Врач* 2009; 12: 39-42).
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 2001; 358:1682-6.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5-26).
- ESH-ESC Guidelines Committee. 2013 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 31: 1281-357.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
- Munger MA. Angiotensin receptor blocker therapy and cardiovascular protection. Modern evidence base and prospects. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (7): 93-104. Russian (Мунгер М.А. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10(7): 93-104).
- Fogari R, Ambrosoli S, Corradi L, et al. Irbesartan Multicenter Investigator's Group. 24-Hour blood pressure control by once-daily administration of irbesartan assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1997; 15 (12-1): 1511-8.
- Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (8): 569-75.
- Mimran A, Ruilope L, Kerwin L et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12 (3): 203-8.
- Larochelle P, Flack JM, Marbury TC и др. Irbesartan Multicenter Investigators. Effects and tolerability of irbesartan vs enalapril in patients with severe hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80 (12): 1613-5.
- Chazova IE. New European guidelines for the management of patients with hypertension: a place for sartans. *Sistemnye Gipertenzii* 2008; 2: 4-7. Russian (Чазова И.Е. Новые Европейские рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией: место сартанов. *Системные Гипертензии* 2008; 2: 4-7).
- Ostroumova OD, Shchukina GN, Fomina VM. The antihypertensive efficacy of irbesartan. *Sistemnye Gipertenzii* 2011; 4: 16-21. Russian (Остроумова О.Д., Щукина Г.Н., Фомина В.М. Антигипертензивная эффективность ирбесартана. *Системные Гипертензии* 2011; 4: 16-21).
- Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliot W, et al. Irbesartan. Losartan Study Investigators. Comparative Efficacy of Two Angiotensin II Receptor Antagonist, Irbesartan and Losartan, in Mild-to-Moderate Hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11 (4-1): 445-53.
- Mancia G, Korlipara K, van Possum P et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. *Blood Press Monit* 2002; 7 (2): 135-42.
- Kjeldsen S, Naditch-Brule L, Perlini S et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardio-metabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens* 2008; 26: 2064-70.
- Malmqvist K, Kahan T, Edner M. et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002;90(10): 1107-12.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al.; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 870-8.
- Lewis EJ et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 (12): 851-60.

Поступила: 07.11.2014

Принята в печать: 19.11.2014