

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Волик М.С., Гринь В.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина (61022, Харьков, пр. Ленина, e-mail: veryn44ik@mail.ru)

На сегодняшний день гипертоническая болезнь является очень распространенным заболеванием, особенно среди людей старше 40 лет. Она встречается в среднем у 10-20% взрослого населения. При отсутствии лечения гипертония приводит к развитию таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инсульт, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность. Поэтому необходимо регулярно использовать лекарственные средства, стабилизирующие артериальную гипертензию и предупреждающие развитие негативных последствий. Современная медицина постоянно находится в поисках создания новых лекарственных препаратов, сочетающих в себе преимущества в виде высокой эффективности и минимума побочных эффектов. Следует выделить такие препараты, как зопенوپрил (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), эпросартан (блокаторы рецепторов ангиотензина II) и лерканидипин (блокаторы кальциевых каналов). Зопенوپрил отличается от других ингибиторов АПФ высокой кардиопротекторной активностью благодаря его особым свойствам: высокая липофильность, выраженная антиоксидантная активность и кардиоселективность. Эпросартан и лерканидипин следует выделить за наличие таких свойств, как высокая эффективность, селективность, метаболическая нейтральность и хорошая переносимость.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, зопенوپрил, эпросартан, лерканидипин.

NEW GENERATION OF DRUGS FOR HYPERTENSION

Volik M.S., Grin V.V.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine (61022, Kharkov, Lenina avenue, 4) e-mail: veryn44ik@mail.ru

Today hypertension is a very widespread disease, especially among people over 40 years old. It occurs on the average in 10-20 % of adult population. In the absence of treatment hypertension leads to the development of such cardiovascular diseases, as stroke, ischemic heart disease and heart failure. Therefore it is necessary to intake regularly the drugs stabilizing pressure and preventing the development of negative aftereffects. The up-to-date medicine permanently is in search of creating the new drugs combining advantages such as a high effectiveness and a minimum of side effects. It is necessary to define such drugs, as Zopenopril (angiotensin converting enzyme inhibitors), Eprosartan (angiotensin II receptor blockers) and Lercanidipin (calcium channel blockers). Zopenopril differs from other ACE inhibitors by its high cardioprotective activity due to its special properties: high lipophilicity, an expressed antioxidant activity and cardioselectivity. Eprosartan and Lercanidipin should be marked for the presence of such properties, as high effectiveness, selectivity, metabolic neutrality and a good tolerance.

Key words: hypertension, Zopenopril, Eprosartan, Lercanidipin.

В современном мире общество зачастую ведет неправильный образ жизни. В связи с тем, что необходимо выполнять множество различных заданий за короткий промежуток времени, люди стали работать в ущерб своему здоровью. Существенной проблемой общества на сегодняшний день являются такие факторы, как гиподинамия, сильное нервно-психическое перенапряжение, курение и злоупотребление алкоголем, а также переизбыток и ожирение. Это все способствует развитию такого заболевания, как гипертония.

Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия, первичная гипертензия) – хроническое заболевание, характеризующееся длительным и стойким повышением артериального давления (АД), вызванное нарушением работы сердца и регуляции тонуса сосудов и не связанное с заболеваниями внутренних органов [2].

В настоящее время при артериальной гипертензии применяют следующие группы препаратов:

1. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ);
2. блокаторы рецепторов ангиотензина II;
3. блокаторы кальциевых каналов — антагонисты кальция;
4. бета-адреноблокаторы;
5. диуретики;
6. альфа-адреноблокаторы;
7. гипотензивные препараты центрального действия;

Мы рассмотрим препараты из самых применяемых групп лекарственных средств.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ)

Зофеноприл является пролекарством (неактивным веществом), которое после всасывания в ЖКТ в результате гидролиза превращается в активные диацидные метаболиты.

Механизм действия Зофеноприла (Зокардиса) связан с уменьшением образования ангиотензина II (АТ II) из ангиотензина I в связи с ингибированием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Снижение содержания АТ II способствует прямому уменьшению выделения альдостерона, что приводит к понижению содержания воды в организме, а, значит, к уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК). При этом снижается систолическое и диастолическое артериальное давление, пост- и преднагрузка на миокард, расширяются артерии (рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений не отмечается), уменьшается деградация брадикинина, увеличивается синтез простагландина [3].

Наибольшее клиническое значение имеют высокая липофильность Зофеноприла, выраженная антиоксидантная активность и кардиоселективность.

- Зофеноприл отличается от других ингибиторов АПФ максимальным индексом липофильности. Благодаря этому свойству препарат легко проникает в органы и ткани, проявляя особое сродство к сердцу и сосудам и вызывает значительное (на 70–90 %) подавление чрезмерной активности тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сердце [4].
- Уникальность молекулы зофеноприла состоит в наличии двух сульфгидрильных групп (SH-групп). Антиоксидантные свойства сульфгидрильной группы и протективный эффект зофеноприла на эндотелий осуществляется за счет его воздействия на оксид азота (NO). Активизируя эндотелиальную NO-синтазу, он более значимо, чем другие ингибиторы АПФ, не имеющие SH-групп в структуре молекулы, подавляет выработку вазоконстрикторных факторов (ингибирует высвобождение эндотелина-1) и молекул адгезии, стимулирует продукцию оксида азота, связывает

свободные радикалы, которые являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов [5].

- Кардиопротективное действие зофеноприла связано не только с его антиоксидантной активностью, но и со способностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность внутрисердечной РААС.

Антигипертензивный эффект препарата сохраняется более 24 ч, что обеспечивает профилактику подъемов АД и эпизодов ишемии в ранние утренние часы, когда, по статистике, наиболее часто развиваются серьезные осложнения в виде инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

Побочные действия:

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* чрезмерное снижение АД, ортостатический коллапс; редко - боль за грудиной, стенокардия, инфаркт миокарда, сердцебиение, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, боли в области сердца, обморок.
- *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* головокружение, головная боль, слабость, бессонница, тревога, спутанность сознания, повышенная утомляемость.
- *Со стороны пищеварительной системы:* сухость во рту, анорексия, диспепсические расстройства (тошнота, диарея или запор, рвота, боли в области живота), повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, кишечная непроходимость, панкреатит, нарушения функции печени, нарушения со стороны желчевыводящих путей,
- *Со стороны дыхательной системы:* непродуктивный сухой кашель
- *Со стороны мочевыделительной системы:* повышение уровня креатинина и мочевины, нарушение функции почек, протеинурия [4].

Противопоказания: тяжелые нарушения функции печени, тяжелая почечная недостаточность, беременность, лактация, пациенты в возрасте до 18 лет [4].

Таким образом, зофеноприл – ингибитор АПФ с высокой тканевой аффинностью, обладающий кардио- и вазопротективными свойствами с дополнительными преимуществами (высокой антиоксидантной активностью), что позволяет использовать его для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов обладают рядом важных преимуществ перед ингибиторами АПФ, которые делают перспективным их применение при лечении гипертонической болезни.

Во-первых, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов более эффективно, чем ингибиторы АПФ, подавляют сердечно-сосудистые эффекты активации РААС. Ведь в отличие от ингибиторов АПФ, воздействующих лишь на один из путей образования основного эффекторного пептида РААС - ангиотензина II, они действуют как антагонисты ангиотензина II независимо от того, каким образом ангиотензин II образовался. Следовательно, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов обеспечивают более полную и более селективную блокаду РААС, чем ингибиторы АПФ [6].

Во-вторых, действие блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов более специфично, чем ингибиторов АПФ. В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие характерные для ингибиторов АПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек. Большой селективностью и специфичностью блокады РААС объясняют лучшую переносимость блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов по сравнению с ингибиторами АПФ [6].

Эпросартан (теветен) – высокоселективный конкурентный блокатор рецепторов ангиотензина II (подтип АТ₁) в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников. Сродство эпросартана к АТ1-рецепторам выше, чем большинство других блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов. Высокая селективность эпросартана в отношении АТ1-рецепторов подтверждается тем, что даже в высоких концентрациях он не способен вытеснить ангиотензин II из связи с АТ2-ангиотензиновыми рецепторами [6].

Выявлено важнейшее отличие эпросартана от других представителей этого класса препаратов: только эпросартан обладает симпатолитическим действием.

Антигипертензивный эффект после однократной дозы продолжается до 24 ч.

Эпросартан (Теветен) имеет двойной механизм действия.

1. Действует на РААС, ингибируя такие физиологические эффекты ангиотензина II, как вазоконстрикция артериол и опосредуемая альдостероном задержка натрия и воды.
2. Влияет на периферическое сопротивление сосудов, контролируя повышенную симпатическую активность нервной системы. Как правило, ангиотензин II связывается как с рецепторами, локализованными в стенках кровеносных сосудов, так и с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов симпатической нервной системы. Это связывание способствует освобождению норадреналина из пресинаптических гранул, что, в свою очередь, вызывает вазоконстрикцию и повышение периферического сопротивления сосудов. Блокада пресинаптических АТ1 рецепторов с помощью Теветена способствует подавлению вазоконстрикторных влияний норадреналина [1].

Таким образом, эпросартан (Теветен) имеет следующие эффекты:

- Вазодилатирующий
- Уменьшение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС)
- Гипотензивный
- Опосредованно – диуретический (экскретирует натрий, что приводит к выведению воды из организма).
- Нефропротекторный: увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, уменьшает выведение альбуминов с мочой, при сохранении почечной саморегуляции вне зависимости от степени выраженности почечной недостаточности.
- Предупреждает или способствует обратному развитию гипертрофии миокарда.
- Не изменяет липидный, углеводный и пуриновый обмен (не влияет на концентрации ТГ, общего холестерина (Хс) или Хс-ЛПНП в крови, определяемых натощак. Кроме того, эпросартан не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак)
- Прекращение лечения эпросартаном не сопровождается синдромом отмены.

Побочные действия: головная боль, головокружение, слабость, диарея, ринит, редко — загрудинная боль, одышка, кашель, ангионевротический отек.

Противопоказания: гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); повышенная чувствительность к эпросартану.

Блокаторы кальциевых каналов — антагонисты кальция.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) имеют свойство связываться в мембранах клеток с L-потенциалзависимыми («медленными») кальциевыми каналами, по которым ионы кальция поступают во внутриклеточное пространство. Поступая в клетку, ионы кальция активизируют обменные процессы, повышают потребление кислорода, вызывают сокращение мышц, увеличивают возбудимость и проводимость. БКК, ингибируя трансмембранный ток кальция в кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры, угнетают эти процессы [7].

Из этой группы препаратов мы рассмотрим лерканидипин .

Антигипертензивный эффект лерканидипина является следствием периферической вазодилатации и снижения общего периферического сопротивления сосудов.

Лерканидипин имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами:

- В отличие от других дигидропиридиновых антагонистов кальция обладает высокой селективностью по отношению к гладкой мускулатуре сосудов, которая преобладает над сродством к другим типам гладкой мускулатуры. Благодаря своей вазоселективности лерканидипин имеет слабую кардиодепрессивную активность (отрицательный инотропный эффект).
- Оказывает нефропротекторный эффект. Препарат может оптимизировать давление в гломерулярных капиллярах, а также индуцировать вазодилатацию афферентных и эфферентных гломерулярных артериол.
- Является метаболически нейтральным препаратом или даже оказывает положительное влияние на метаболизм липидов у пациентов с эссенциальной АГ [8].
- Поскольку вазодилатация, вызываемая лерканидипином, происходит постепенно после начала приема препарата, то острая артериальная гипотензия с рефлекторной тахикардией на фоне приема лерканидипина наблюдается редко.
- Обладает пролонгированным антигипертензивным действием, которое продолжается в течение 24 ч вследствие высокой степени связывания препарата с липидами клеточной мембраны [7].

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, периферические отеки, тахикардия, ощущение сердцебиения и прилив крови к лицу. [7].

Противопоказания: аортальный стеноз, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушение функции почек тяжелой степени, нарушение функции печени тяжелой степени, период, составляющий 1 месяц после инфаркта миокарда, детородный возраст пациентки при отсутствии эффективной контрацепции, беременность, период лактации (грудного вскармливания) [7].

Список литературы

1. Блокаторы АТ1 – ангиотензиновых рецепторов при лечении артериальной гипертензии // <http://old.medicalexpress.uz/index.php?id=601-4&lang=ru>
2. Гипертоническая болезнь, ее симптомы и профилактика // <http://www.jamtour.org/disease/gipertonicheskaya-bolezn.html>
3. Емельянов Д.Н., Стаценко И.Ю., Скворцов В.В., Мязин Р.Г. Современные аспекты применения ингибиторов АПФ в клинической практике // Журнал «Медлайн Экспресс».- № 4.- стр. 33-35.- Санкт-Петербург, 2005 // <http://www.naclo.ru/opublikovannyye-stati/type/4/114/>
4. Лазарев П.А., к.м.н., НМУ им. академика Богомольца. Зофеноприл (Зокардис®) — новый тканевой ингибитор АПФ с выраженными антиишемическими свойствами // газета «Новости медицины и фармации» .- г. Киев, 2013 //

<http://www.mif-ua.com/archive/article/35216>

5. Несукай Е.Г. Зофеноприл: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с особыми свойствами // украинский кардиологический портал//

<http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/818>

6. Преображенский Д.В., Степанова О.А., Киктев В.Г., Шатунова И.М. Эпрозартан - новый блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов с симпатолитическим действием: клиническая эффективность и безопасность применения при артериальной гипертензии // Журнал "Обзоры клинической кардиологии".- г.Москва, 2000 //

<http://www.cardiosite.info/articles/article.aspx?articleid=4196>

7. Штрыголь С. Ю., Блокаторы кальциевых каналов в кардиологии // Журнал «Провизор».- № 6.- г. Харьков, 2004 //

http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N6/art_12.php

8. Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L (New Zealand) Лерканидипин: обзор эффективности в терапии артериальной гипертензии // Журнал «Здоровье Украины».- №9. - стр. 47. -2007 // <http://health-ua.com/articles/1825.html>.