

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОРТАНОВ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

Смоленская О.Г., Канюкова А.А., Барташевич Г.М.

В большинстве стран Европы сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной преждевременной смерти. Кроме того, они служат важными причинами нетрудоспособности и роста затрат на охрану здоровья. Масштабные финансовые вливания в медицинскую науку, обеспокоенность общества и развитие стратегии превентивной кардиологии привели к снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в европейских странах. В России же ситуация пока далека от стабилизации, и ССЗ приняли масштаб общенационального бедствия. В настоящее время согласно статистике частота сердечно-сосудистых заболеваний в России выросла почти в 3 раза. Специалисты связывают эту ситуацию с такими факторами как: загрязнение окружающей среды, увеличение частоты стрессовых ситуаций, употребление спиртных напитков, курение. Частота смертельных случаев от сердечно-сосудистых заболеваний выросла в России за последние годы в 2,5 раза. А по возрастным особенностям сердечно-сосудистых заболеваний имеется тенденция к омоложению пациентов.

Однако, следует отметить, что несмотря на постоянные активные усилия, распространенность курения в Европе осталась прежней, частота ожирения среди населения возросла с 25% до 38%. При этом распространённость центрального, наиболее неблагоприятного, метаболически и провоспалительно активного типа ожирения также увеличилась с 42% до 54%. Притом, что увеличилась частота назначения всех основных классов антигипертензивных препаратов, число больных, достигших целей антигипертензивной терапии, снизилось с 41% до 39%..

Недавно принятые «Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ» призваны помочь врачу в выборе оптимальной тактики ведения

больных в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска, сопутствующих заболеваний и состояний. В качестве основной цели лечения указывают максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Поэтому при выборе антигипертензивных препаратов необходимо в первую очередь учитывать их влияние на риск развития ССО и сердечно-сосудистой смерти (ССС). В настоящее время пять основных классов антигипертензивных препаратов рекомендуются для базового лечения пациентов с АГ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ₁ (БРА), антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы и диуретики. Причем на первый план вышли ИАПФ и БРА.

Интерес к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе возник ещё на рубеже 19 и 20-го веков, после выделения из почек R. Tigerstedt P. Bergman ренина и доказательства его возможности регуляции АД. В настоящее время концепция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как одной из ключевых систем организма, отвечающих за функционирование сердца и сосудов, рассматривается в следующем виде.

Под воздействием ренина почек, образывающегося при снижении АД и гипоксии, обусловленной, например, кровопотерей, ангиотензиноген (полипептид, не обладающий прессорной активностью) гидролизуется, образуя также неактивный декапептид – ангиотензин I, который в дальнейшем под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается уже в ангиотензин II – октапептид, являющийся высокоактивным соединением, реализующий свои эффекты через специфические ангиотензиновые (АТ) рецепторы. При этом наблюдается сильное сосудосуживающее действие, быстрое повышение АД, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях увеличивает секрецию антидиуретического гормона, вызывающего повышение реабсорбции натрия и воды и симпатическую активацию. Все эти эффекты также способствуют развитию гипертензии.

В дальнейшем ангиотензин II с помощью различных аминопептидаз метаболизируется с образованием активных метаболитов, также участвующих, хотя и в меньшей степени, в различных физиологических процессах. Помимо компонентов РААС, циркулирующих в системном кровотоке, имеются тканевые, которые обеспечивают долгосрочные эффекты на сосудистый тонус, вызывают изменения во внутренних органах–мишенях, такие как гипертрофия миокарда, гломерулосклероз, пролиферативные изменения сосудистой стенки, стимулируют развитие атеросклероза, активируют факторы роста. Кроме классического пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II при помощи АПФ, существует дублирующая система с участием различных протеаз, основными в которой являются химазы. Если в системном кровотоке преобладает путь метаболизма ангиотензинов с участием АПФ, то в тканях преобладает химазный путь. Поэтому эффекты РААС, приводящие к развитию патологических процессов (например, в миокарде), не могут быть полностью нивелированы только при применении ингибиторов АПФ. Этим также может объясняться феномен «ускользания» эффекта при их длительном применении. В настоящее время установлено, что существует несколько подтипов АТ рецепторов (АТ1, АТ2, АТ3 и АТ4 и др.), располагающихся в различных органах и тканях. Наибольшее значение имеют подтипы АТ1 и АТ2. Негативные эффекты ангиотензина II в основном реализуются посредством его воздействия на АТ1 рецепторы. В первую очередь, это – вазоконстрикция, как «прямая», так и за счет стимуляции образования других вазоактивных веществ (вазопрессина, эндотелина, катехоламинов), дальнейшая стимуляция образования ренина за счет спазма почечных артериол, ремоделирование сердца и сосудов вследствие пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия миокарда и др. Эти эффекты лежат в патогенезе таких болезней, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность (СН), сосудистые поражения головного мозга, нефроартериолосклероз и др.

Значение стимуляции АТ2–рецепторов в настоящее время еще до конца не выяснено. Предполагается, что при этом возникают эффекты,

противоположные таковым при стимуляции АТ1–рецепторов (вазодилатация, подавление сосудистой пролиферации и т.д.). Известно, что число АТ2–рецепторов резко увеличивается при повреждении органов и необходимости репаративных процессов, например, при инфаркте миокарда.

Как уже было сказано, знание функционирования РААС привело к созданию лекарственных препаратов, влияющих на ее различные звенья с целью предотвратить развитие неблагоприятных эффектов при патологической стимуляции. В настоящее время активно изучаются и используются три группы препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II АТ1 типа и альдостероновые антагонисты, первый из которых – спиронолактон вследствие своего действия «наверху» патологического процесса и низкой терапевтической активности не нашел широкого применения при лечении АГ и СН.

История медикаментозной блокады РААС начинается с 1980 года, когда FDA одобрило к применению первый ИАПФ – каптоприл. Однако первым был синтезирован вовсе не ИАПФ, а БРА – саралазин. Он не получил широкого распространения из-за исключительно парантеральной формы введения, малой продолжительности действия и непредсказуемости эффекта. И только в 1995 году был синтезирован первый, официально зарегистрированный БРА – лозартан.

В последние годы лидерами в лечении пациентов с АГ являлись ИАПФ. Это было обусловлено тем, что помимо высокой антигипертензивной эффективности, по данным многочисленных исследований этот класс препаратов достоверно снижает риск развития ИМ, МИ, ХСН и смерти от них у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при повышении АД. Кроме того, ИАПФ способны увеличить выживаемость пациентов с ХСН, ИБС, сахарным диабетом (СД) даже при высоком нормальном АД (130-139/85-89 мм рт.ст.). Однако они имеют серьезные недостатки:

1. они мало эффективны у больных с нормо- и низкорениновой формой АГ;

2. очень часто наблюдается «ускользание» антигипертензивного эффекта терапии на разных сроках лечения, что связано с их неспособностью блокировать не АПФ-зависимые пути образования Ангиотензина II (до 80% всего образующегося Ангиотензина II);
3. у 20-25% пациентов на фоне лечения ИАПФ наблюдается развитие побочных эффектов терапии, в основном в виде кашля различной степени выраженности (от першения в горле до выраженного сухого кашля) и ангионевротического отека.

В отличие от ИАПФ, другая современная группа препаратов - БРА эффективно снижает АД у всех больных АГ независимо от величины ренина в плазме крови, оказывает выраженное органопротективное действие, эффективно уменьшает риск развития ИМ, МИ, ХСН и смерти от них, и намного лучше переносятся. Для БРА также характерно более плавное начало действия, отсутствие эффекта «первой дозы» и «ускользания» антигипертензивного эффекта. Благодаря этим преимуществам БРА являются самым перспективным классом антигипертензивных препаратов для лечения больных АГ в настоящее время. На современном этапе развития медицины можно с достаточной степенью уверенности констатировать, что терапевтический профиль, безопасность, хорошая переносимость сартанов и, соответственно, приверженность терапии делает их препаратами первой линии для лечения больного, наиболее часто встречающегося во врачебной практике - с центральным распределением избыточной массы тела, гипертензией, нарушением липидного и углеводного обмена, гиперурикемией, нормальной или сниженной функцией почек, любого возраста, возможно, после инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), с пароксизмами либо постоянной формой мерцания/трепетания предсердий, нарушениями периферического кровообращения, сердечной недостаточностью, эректильной дисфункцией до или после комплексной фармакотерапии, плохо переносящего или не переносящего основные классы сердечно-сосудистых препаратов, либо с

сохранением симптомов заболеваний при их применении. Согласно рекомендациям так же как и ИАПФ, сартаны являются препаратами выбора для лечения артериальной гипертонии у пациентов молодого возраста, у которых обычно активность ренин-ангиотензиновой системы повышена. Особое значение в этом случае придают возможностям данной группы препаратов предупреждать или замедлять повреждение органов-мишеней.

Сартаны так же являются препаратами выбора при лечении пациентов с сахарным диабетом. Они имеют выраженные органопротективные свойства: уменьшают степень микроальбуминурии при диабетической и недиабетической нефропатии, обладают выраженным эффектом по предотвращению гипертрофии левого желудочка и способности увеличивать вероятность удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной (персистирующей) формой мерцательной аритмии. Вообще показания для назначения сартанов существенно расширились за последние годы (табл. 1).

Таблица 1.

Показания к назначению сартанов при артериальной гипертонии

Рекомендации по лечению АГ	ДАГ (2000 г.)	ESH/ESC (2003 г.)	ESH/ESC (2007 г.)
Непереносимость (кашель) ИАПФ	+	+	+
Нефропатия при СД II типа		+	+
Микроальбуминурия/Протеинурия		+	+
Гипертрофия левого желудочка		+	+
Перенесенный инфаркт миокарда			+
Сердечная недостаточность		?	+
Фибрилляция предсердий			+
Метаболический синдром			+

Во-первых, они обеспечивают высоко специфичную и селективную блокаду рецепторов АТ₁, при этом не имеют свойств агонистов (в отличие от своего прототипа - саралазина). Высокая селективность блокады рецепторов ангиотензина II обеспечивает минимум нежелательных явлений на фоне терапии БРА, частота развития которых, по данным большинства исследований, не отличается от плацебо. Во-вторых, также в отличие от саралазина и других ранних предшественников современные сартаны имеют непептидную структуру, которая позволяет назначать препараты этого класса per os. Все препараты класса БРА обладают селективной аффинностью к рецепторам АТ₁ при отсутствии или минимально выраженной способности связываться с рецепторами АТ₂. Выделяют конкурентный (преодолимый) и неконкурентный (непреодолимый) тип антагонизма БРА с рецептором АТ₁. Большинство ученых предполагает, что непреодолимый (неконкурентный) антагонизм препарата к рецептору связан с потенциальными клиническими преимуществами в виде более продолжительного действия. К неконкурентным БРА относятся кандесартан, телмисартан, и лозартан, к конкурентным – валсартан, ирбесартан и эпросартан. Все БРА обладают большой продолжительностью действия и могут назначаться 1 раз в сутки. Все сартаны являются вазодилататорами особенно в отношении резистентных сосудов и соответственно снижают общее периферическое сосудистое сопротивление. В целом гемодинамические эффекты, характерные для БРА, схожи с ИАПФ. При использовании в обычных дозах для сартанов не характерно развитие ортостатической гипотонии, нет рефлекторной тахикардии, которые возможны при использовании других вазодилататоров. Все зарегистрированные сартаны обладают очень хорошей переносимостью, которая существенно не отличается от плацебо. Противопоказания сходны для БРА и включают в себя беременность, кормление грудью, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерий единственной почки, стойкая гиперкалиемия или непереносимость БРА. Ни для одного из препаратов этого класса, за

исключением телмисартана, не описано клинических проявлений нежелательных лекарственных взаимодействий (у телмисартана с дигоксином). В настоящее время экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по изучению гипертонии сартаны (как и диуретики, бета-блокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов) рекомендованы в качестве препаратов первого ряда при лечении АГ. Среди всей группы БРА наиболее изученным является лозартан. Именно лозартан был использован в качестве препарата сравнения с бета-адреноблокатором атенололом в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study). Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование LIFE ($n = 9193$), продолжавшееся около 5 лет, продемонстрировало эффективное воздействие оригинального лозартана на конечные точки при АГ. В исследование включили пациентов в возрасте 55–80 лет с АГ и признаками гипертрофии левого желудочка. По истечении 1–2-недельного вводного периода приёма плацебо пациенты с уровнем систолического АД 160–200 мм рт. ст. и диастолического АД – 95–115 мм рт. ст. были рандомизированы в группы приёма лозартана или атенолола. При недостаточном снижении уровня АД допускалось присоединение гидрохлортиазида или других ангигипертензивных препаратов, за исключением ИАПФ, сартанов и β -блокаторов.

При подведении итогов выяснилось, что в группе лозартана смерть от всех причин наступила у 63 больных, а в группе атенолола – у 104 больных ($p = 0,002$). Число умерших в результате кардиоваскулярной патологии составляло 38 в группе лозартана и 61 в группе атенолола ($p = 0,028$). Ишемический инсульт развился у 51 больного, получавшего лозартан, и у 65 больных, получавших атенолол ($p = 0,205$), а острый инфаркт миокарда – у 41 и 50 больных соответственно ($p = 0,373$). Госпитализация по поводу обострения

ХСН потребовалась 32 пациентам из группы лозартана и 55 – из группы ателолола ($p = 0,019$).

Среди больных сахарным диабетом (СД) в исследовании LIFE первичные конечные точки наблюдали у 17 больных, получавших лозартан, и у 34 – получавших ателолол. От сердечно-сосудистых заболеваний скончалось 4 больных с СД, получавших лозартан, и 15 больных, получавших ателолол. Число умерших по другим причинам составило 5 и 24 соответственно. Средний уровень АД к концу наблюдения в группах лозартана и ателолола составил 146/79 и 148/79 мм рт. ст. соответственно, снижение составило 31/17 и 28/17 мм рт. ст. от начальных показателей соответственно. У больных СД, получавших лозартан, значительно реже наблюдалась альбуминурия по сравнению с группой ателолола (8 и 15 % соответственно, $p = 0,002$), что свидетельствует о ренопротективных свойствах лозартана и о его способности нормализовывать функцию эндотелия, одним из признаков нарушения которой является альбуминурия.

Лозартан оказался значительно эффективнее ателолола в отношении регресса гипертрофии миокарда левого желудочка, что представляется особенно важным, поскольку гипертрофия миокарда считается важным предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений.

Важно отметить, что у больных СД степень гликемии в группах приёма лозартана и ателолола не различалась, однако дальнейший анализ показал, что приём лозартана ассоциировался с повышением чувствительности тканей к инсулину.

На фоне приёма лозартана уровень мочевой кислоты в сыворотке крови больных снизился на 29 % ($p = 0,004$), что отразило урикозурическое действие препарата. Повышенный уровень мочевой кислоты ассоциирован с сердечно-сосудистой заболеваемостью и может рассматриваться в качестве фактора риска АГ и её осложнений. Столь выраженным влиянием на уровень мочевой кислоты из всех сартанов обладает только лозартан, что может быть использовано у больных АГ с гиперурикемией.

В настоящее время ИАПФ сохраняют лидирующие позиции в качестве средств лечения АГ при СД, однако столь же целесообразным считается использование у этой категории больных сартанов, поскольку эти препараты также оказывают антипролиферативный и антисклеротический эффекты в отношении почечной ткани, т. е. обладают нефропротективными свойствами, уменьшая выраженность микроальбуминурии и протеинурии. Благодаря нефропротективным свойствам степень редукции количества выделяемого с мочой белка при применении лозартана превышает 30 %. Сартаны так же обращают на себя внимание в связи с необходимостью сохранения положительных эффектов АТ II при нефропатии, поскольку эти препараты селективно блокируют эффекты, опосредованные только АТ1-рецепторами. Нефропротективные свойства лозартана были продемонстрированы в 6-месячном многоцентровом проспективном исследовании, в котором приняло участие 422 пациента с СД 2 типа и АГ. Уровень суточной экскреции альбумина с мочой снизился с 115 ± 85 мг до 66 ± 55 мг ($p = 0,001$), а уровень гликозилированного гемоглобина – с $7,0 \pm 1,5$ % до $6,6 \pm 1,26$ % ($p = 0,001$). RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan, $n = 1513$) стало крупнейшим исследованием, продемонстрировавшим нефропротективные свойства сартанов при СД [21]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали пациенты 250 медицинских центров в 28 странах, страдающие АГ и СД 2 типа. В исследование включили больных с протеинурией (соотношение альбумин/креатинин в первой утренней порции мочи не менее 300 мг/г) и уровнем креатинина в сыворотке крови 1,3–3,0 мг/дл. К терапии обычными антигипертензивными препаратами (за исключением ИАПФ и сартанов) добавляли лозартан (50 мг в сутки) или плацебо. В случае, если целевой уровень АД не достигался в течение 4 недель, суточную дозу лозартана увеличивали до 100 мг. При недостаточном гипотензивном эффекте на 8-ом месяце лечения к схеме подключали диуретики, антагонисты кальция, β -

блокаторы или препараты центрального действия. Период наблюдения в среднем составил 3,4 года.

Добавление лозартана к схеме антигипертензивной терапии снизило частоту достижения первичных конечных точек в целом на 16 %. Так, риск удвоения уровня сывороточного креатинина снижался на 25 % ($p = 0,006$), вероятность развития терминальной почечной недостаточности – на 28 % ($p = 0,002$). В группе лозартана степень редукции протеинурии составила 40 % ($p < 0,001$), в то время как в группе контроля этот показатель не изменился. Снижение АД оказалось сопоставимым в обеих группах, что говорит об отсутствии связи между нефропротективным и гипотензивным эффектами лозартана

В исследовании RENAAL было также проанализировано влияние лозартана на частоту развития кардиоваскулярных катастроф и смертность. При лечении лозартаном риск госпитализаций по поводу обострения ХСН снижался на 32 % ($p = 0,005$), однако в плане сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и инсульта достоверных различий с группой сравнения выявлено не было. Это связано с тем, что из-за строгих критериев включения в исследование не участвовали больные с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (страдающие ХСН, перенесшие инфаркт миокарда, инсульт, операции реваскуляризации на сердце). Представляет интерес возможность использования сартанов при ХСН, особенно у тех больных, которые по разным причинам не переносят ИАПФ. В исследовании ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly Study) [24] было показано, что смертность и частота госпитализаций по поводу ХСН у пожилых больных, получавших лозартан, статистически ниже (9,4 %), чем у больных, получавших каптоприл (13,2 %, $p = 0,002$). Редукция риска смерти под влиянием лозартана произошла, в основном, за счёт снижения общей смертности. Приём препарата в группе лозартана был прерван у 12,2 % испытуемых (ни в одном случае причиной не был сухой кашель), а в группе каптоприла – у 20,8 % ($p = 0,002$).

Поскольку изучение влияния на смертность не было изначальной задачей исследования ELITE, было проведено исследование ELITE II [25], в котором специально оценивалось влияние лозартана и каптоприла на общую смертность, риск развития внезапной смерти и тяжёлых осложнений ХСН. В двойное слепое рандомизированное исследование были включены 3152 пациента в возрасте 60 лет и старше со II–IV стадией ХСН по классификации NYHA и с фракцией выброса 40 % и менее. При подведении итогов статистически достоверных различий во влиянии обоих препаратов на прогноз больных ХСН выявить не удалось, однако вновь было подтверждено, что терапия лозартаном ассоциируется с большей комплаентностью пациентов ввиду меньшего числа побочных эффектов (9,7 % против 14,7 % в группе каптоприла, $p < 0,001$), в т. ч. меньшим числом случаев сухого кашля (0,3% против 2,7 %).

Лозартан может предупреждать утяжеление течения ХСН у пациентов с СД 2 типа и нефропатией, снижая риск госпитализации по поводу обострения сердечной недостаточности на 32 % ($p = 0,005$), что выдвигает его в число препаратов для профилактики декомпенсации сердечной деятельности. Благоприятные эффекты сартанов во многом опосредуются нормализацией функций эндотелия, которая утрачивается по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Блокада АТ1-рецепторов приводит к снижению продукции супероксидных радикалов, которые повреждающе воздействуют на эндотелиоцит, а стимулирование АТ2-рецепторов способствует повышению локального синтеза оксида азота NO.

Клинические исследования больных АГ показали, что на фоне терапии лозартаном улучшается эндотелий-зависимая релаксация артерий за счёт увеличения синтеза NO, что нормализует местный сосудистый гомеостаз. Итак, лозартан, как наиболее изученный препарат, может быть с успехом использован при лечении АГ, ХСН, в том числе на фоне сопутствующей диабетической нефропатии и гиперурикемии. Применение препарата обеспечивает сохранность благоприятных эффектов ангиотензина II, не

сопровождается повышением уровня брадикинина, что предопределяет лучшую переносимость терапии лозартаном в сравнении с ИАПФ их взаимозаменяемость без потери клинической эффективности.

При утяжелении и численном возрастании контингента больных, их старении, наличии множества сопутствующих заболеваний применение сартанов в целом является действительно рациональным, эффективным и безопасным способом многолетнего лечения пациентов, сохранения их жизни и предупреждения осложнений.

АГ и нарушения углеводного обмена в развитии коронарного атеросклероза.

Смоленская О.Г., Макарова В.Л., Зенин Д.М., Канюкова А.А.

Сердечно-сосудистые заболевания наиболее частая причина смерти и инвалидности и в развивающихся и в развитых странах мира в настоящее время. В прошлом столетии выделили три главных причины сердечно-сосудистых заболеваний: повышенное артериальное давление, повышенный уровень общего холестерина и курение. В результате многочисленных эпидемиологических исследований было подтверждено, что именно эти факторы способствуют росту таких тяжелых и часто фатальных состояний, как инсульт, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность (1). Более 80% сердечно-сосудистых больных имеют эти факторы риска (2). АГ является одной из основных наиболее важных причин смерти в мире и второй причиной инвалидности после алиментарной дистрофии у детей (3). Значительное увеличение количества людей с нарушением углеводного обмена в последние десятилетия привносит изменения в структуру факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (4). Вне зависимости от перехода в сахарный диабет, нарушения углеводного обмена относятся к факторам риска развития как