

Сартаны и хроническая сердечная недостаточность: реалии и перспективы

По материалам V Национального конгресса «Человек и лекарство – Украина», 20-22 марта, г. Киев

Важная роль блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) сегодня не вызывает сомнений, однако разнообразие клинических ситуаций и вопросы, связанные с улучшением переносимости терапии и повышением приверженности к ней пациентов, диктуют необходимость определения роли и места блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в схеме лечения этого заболевания.

Доказательную базу БРА в области терапии ХСН представил в докладе **научный руководитель отдела хронической сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков.**

— На сегодня доказана значимая роль гиперактивации РАС, пусковым толчком которой служит увеличение секреции почками протеолитического фермента ренина, в прогрессировании ХСН. Хроническая гиперактивация РАС стимулирует запуск адаптивных механизмов, которые в условиях сниженного сердечного выброса оказываются не только неэффективными, но и способствуют усугублению перегрузки и ремоделированию сердца, замыкая порочный круг прогрессирования ХСН.

Одним из таких адаптивных механизмов при активации РАС считается повышение уровня активного тканевого и плазменного пептида ангиотензина II (АТ II), являющегося ключевым звеном РАС и обеспечивающего целый ряд эффектов — как положительных, так и отрицательных, в зависимости от типа рецепторов, через которые они реализуются. Связывание АТ II с рецепторами I типа (АТ₁) сопряжено с отрицательным воздействием на органы-мишени в виде инотропной стимуляции сердца, вазоконстрикторного эффекта, повышения внутриклубочкового давления, стимуляции синтеза альдостерона, активации симпатoadренальной системы. В результате долгосрочного воздействия АТ II на органы-мишени развиваются гипертрофия и фиброз миокарда, гипертрофия гладкомышечного слоя стенки сосудов, надпочечников, соединительной ткани почек. Образование активного АТ II происходит в несколько этапов, включая синтез в печени α₂-глобулина ангиотензиногена, его взаимодействие с ренином, образование неактивного пептида АТ I и превращение последнего в активный АТ II под влиянием АПФ.

Блокада активации РАС может обеспечиваться на одном из этапов образования АТ II, именно в этих направлениях и осуществлялись в свое время поиск и разработка препаратов — ингибиторов РАС. В результате сегодня в нашем распоряжении имеется несколько групп препаратов, блокирующих образование АТ II: прямые ингибиторы ренина; β-адреноблокаторы (ББ), угнетающие секрецию ренина через блокаду почечных β₁-рецепторов; ИАПФ, а также БРА, воздействующие на АТ-рецепторы.

ИАПФ, БРА и ББ включены в современные международные рекомендации по лечению ХСН в качестве препаратов первой линии терапии. Прямые ингибиторы ренина пока не продемонстрировали в клинических исследованиях благоприятного влияния на прогноз пациентов с дисфункцией ЛЖ. В отличие от этих препаратов ББ и ИАПФ доказали свою высокую эффективность в профилактике и замедлении прогрессирования ХСН, а также в увеличении выживаемости таких больных; однако некоторые проблемы иногда возникали при использовании ИАПФ, что определяло необходимость в части случаев замены препаратов этой группы на БРА, а точнее, на валсартан или кандесартан.

Эти проблемы, в частности, заключаются в невозможности полной блокады РАС при помощи ИАПФ, которые блокируют только

один путь образования АТ II, не оказывая влияния на другие пути превращения АТ I в АТ II (например, химазный, который обуславливает образование наибольшего количества тканевого АТ II в миокарде). Поэтому теоретически угнетающее действие ИАПФ на образование АТ II со временем может ослабевать вследствие активации альтернативных энзимных путей образования последнего. С этим согласуется клинический эффект, свидетельствующий о том, что приблизительно у половины пациентов с ХСН (после 10-18 мес) вновь наблюдается повышение указанного пептида.

Вместе с тем блокада АПФ не только обеспечивает уменьшение образования АТ II, но и препятствует превращению в неактивные пептиды брадикинина — индуктора выработки оксида азота и вазодилатирующих простагландинов, играющих важную роль в восстановлении нейрогормонального баланса при повышении активности РАС. Однако наряду с позитивными брадикининзависимыми эффектами блокада АПФ приводит к возникновению таких неблагоприятных явлений, как сухой кашель и ангионевротический отек, что ограничивает применение ИАПФ у части пациентов.

Необходимость более полной блокады РАС обусловила возникновение концепции селективного воздействия на АТ₁-рецепторы, однако потенциальным недостатком данной концепции была невозможность реализации благоприятных сосудистых эффектов, опосредуемых через брадикининпотенцирующее действие ИАПФ.

Изучение преимуществ и возможных недостатков такой концепции было начато в клинических исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией (АГ), и первым БРА, который продемонстрировал сопряженные с реализацией этой концепции возможности, стал лосартан. Надежды, связанные с концепцией блокады АТ₁-рецепторов, укрепились после получения результатов исследования ELITE, в котором изучались эффекты БРА лосартана (в дозе 50 мг/сут) в сравнении с таковыми ИАПФ каптоприла (целевая доза — 150 мг/сут) при лечении пациентов старше 65 лет с ХСН.

Основной задачей исследования было изучение безопасности лосартана, а также его влияния на суммарное количество случаев смерти и госпитализаций по поводу ХСН, которое оценивали в качестве вторичной конечной точки. В исследовании ELITE при отсутствии различий между группами по вторичной конечной точке имелась отчетливая тенденция к меньшему числу указанных событий у пациентов, получавших лосартан. Последующий анализ результатов исследования продемонстрировал более низкую частоту смертельных исходов (на 46%) в группе лосартана по сравнению с таковой в группе каптоприла, хотя данный показатель не являлся конечной точкой исследования. Кроме того, лосартан в сравнении с каптоприлом характеризовался лучшей переносимостью.

В более позднем исследовании ELITE II между группами лосартана и каптоприла не было достоверных отличий по частоте событий, связанных с ухудшением течения ХСН, хотя с «высоты» сегодняшнего клинического опыта можно констатировать, что доза каптоприла (150 мг/сут) в этих испытаниях была достаточно высока, тогда как доза лосартана — по видимому заниженной (50 мг/сут).

С появлением сартанов нового поколения в клинических исследованиях по ХСН были

поставлены более смелые цели, которых удалось достичь при использовании некоторых представителей этого класса.

Одним из таких проектов стала программа SHARM, в которую вошли три исследования: SHARM-Alternative (пациенты с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤40%, не переносящие ИАПФ и принимавшие только кандесартан в качестве ингибитора РАС), SHARM-Added (пациенты с ФВЛЖ ≤40%, принимавшие ИАПФ в сочетании с кандесартаном) и SHARM Preserved (пациенты с ФВЛЖ >40%, получающие ИАПФ). Согласно результатам исследования SHARM-Alternative, терапия кандесартаном обеспечила снижение комбинированной конечной точки (кардиоваскулярной смерти или госпитализации по поводу усугубления симптомов ХСН) на 23% по сравнению с соответствующим показателем на фоне приема placebo. В исследовании SHARM-Added добавление кандесартана к стандартной терапии ХСН привело к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя неблагоприятных клинических исходов на 15%, а также смертности от кардиоваскулярных заболеваний. В исследовании SHARM Preserved наблюдалась тенденция к снижению комбинированного показателя за счет уменьшения частоты госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН на фоне использования БРА кандесартана. Таким образом, программа SHARM в целом показала, что этот препарат хорошо переносится пациентами с ХСН и его применение способствует статистически значимому снижению риска кардиоваскулярной смерти и госпитализаций, связанных с ухудшением течения заболевания.

Другой БРА — валсартан — также продемонстрировал положительные результаты при лечении пациентов с ХСН. В частности, это наблюдалось в исследовании ValHeFT с участием больных с ФВЛЖ <40%, примерно половина из которых имели II-III функциональный класс (ФК) по NYHA. Пациенты были рандомизированы на две группы; участники одной из них получали стандартную терапию с использованием в 93% случаев ИАПФ, в другой группе к такой же терапии присоединили валсартан в дозе до 320 мг/сут. Средний период наблюдения за больными составил 23 мес. По окончании наблюдения в группе валсартана было отмечено снижение риска смерти и госпитализации по поводу ухудшения течения ХСН в основном за счет уменьшения частоты госпитализаций (на 13%) по сравнению с соответствующими показателями в группе стандартной терапии. В общей популяции участников исследования различий в аспекте относительного риска общей смерти не наблюдали, однако ретроспективный анализ в подгруппе пациентов, не принимавших ИАПФ (7% больных), продемонстрировал снижение этого показателя на 44%. Кроме того, было отмечено позитивное влияние валсартана на ЭхоКГ-показатели пациентов с ХСН, в частности увеличение ФВЛЖ и снижение конечного диастолического объема ЛЖ на фоне лечения. Таким образом, в исследовании ValHeFT было четко показано, что валсартан служит прекрасной альтернативой ИАПФ при непереносимости препаратов этого класса.

Следует отметить, что валсартан является одним из наиболее изученных и широко используемых сегодня в клинической практике БРА. После завершения исследования ValHeFT следующим шагом по изучению



Л.Г. Воронков

эффектов этого препарата в лечении ХСН стало исследование VALIANT с участием почти 15 тыс. пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), с ФВЛЖ ≤40% (2/3 больных имели ФВЛЖ ≤35%, более 50% — АГ), которым в 50% случаев было выполнено чрескожное коронарное вмешательство или тромболизис. Пациенты были рандомизированы на прием валсартана, каптоприла и комбинации этих препаратов для сравнения эффективности данных, в том числе в отношении влияния на общую смертность. В целом валсартан продемонстрировал сопоставимую с каптоприлом эффективность у больных, перенесших острый ИМ и имеющих ХСН; сочетание двух препаратов не обеспечивало дополнительных преимуществ в отношении улучшения выживаемости больных, однако сопровождалось повышением частоты побочных эффектов.

В исследовании HEAAL, в котором участвовали пациенты с ХСН и непереносимостью ИАПФ из 255 клинических центров США, лосартан в дозе 150 мг/сут по сравнению с лосартаном в дозе 50 мг/сут снижал частоту госпитализаций по поводу ХСН и показал тенденцию к снижению общей смертности, что указывает на важность применения достаточных доз БРА. Следует отметить, что лосартан включен в современные американские рекомендации по ведению пациентов с ХСН, и этот факт наряду с результатами исследования HEAAL свидетельствует о вероятности закрепления за ним таких же позиций в европейских рекомендациях, которые выйдут в самое ближайшее время.

Другие БРА пока не продемонстрировали влияния на прогноз больных с ХСН при проведении клинических испытаний, в частности, ирбесартан у соответствующей категории пациентов с ХСН, имеющих сохраненную >45% ФВЛЖ.

В настоящее время мы имеем в своем распоряжении достойную альтернативу ИАПФ для обеспечения эффективной блокады РАС при лечении ХСН у пациентов с непереносимостью препаратов этой группы. Кроме того, БРА, как и ИАПФ, являются сегодня важным компонентом лечения АГ — одной из самых распространенных причин развития ХСН в мире и в Украине, что связано не только с выраженным антигипертензивным действием указанных средств, но и с доказанной эффективностью в отношении профилактики ХСН у таких пациентов.

О том, что БРА, в частности валсартан, пользуются все большей популярностью среди пациентов и врачей, свидетельствуют результаты анализа фармацевтического рынка США в 2009 г., согласно которым валсартан — единственный из всех блокаторов РАС — вошел в первую десятку наиболее продаваемых препаратов. Перспективным БРА является и старый «добрый знакомый» — лосартан, обладающий благоприятным метаболическим профилем и являющийся препаратом выбора у пациентов с таким сопутствующим состоянием, как нарушение обмена мочевой кислоты. На фармацевтическом рынке нашей страны сегодня имеются качественные европейские генерики этих препаратов производства компании KRKA — Вальсакор® и Лориста®, которые все шире используются украинскими специалистами в клинической практике.

Подготовила **Наталья Очеретяная**