

Особые ниши применения блокатора рецепторов ангиотензина II лосартана при артериальной гипертензии

Важная роль активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании патофизиологических процессов при артериальной гипертензии (АГ), приводящих к развитию сердечно-сосудистых осложнений (инфаркту миокарда, мозговому инсульту, сосудистому ремоделированию, застойной сердечной недостаточности, нефропатии), обуславливает применение как препаратов выбора ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II.

Несколько лет после внедрения в клиническую практику БРА рассматривали как препараты для замещения ИАПФ в случае непереносимости последних, поскольку ИАПФ отнесли к основным лекарственным средствам, доказавшим способность улучшать прогноз пациентов с АГ. Сравнительная оценка представителей двух классов во многоцентровых клинических исследованиях показала эффективное влияние БРА на жесткие конечные точки сердечно-сосудистого континуума при АГ, безопасность и перспективность применения данных средств. Препараты класса БРА не только проявляют подобные ИАПФ свойства, а в связи с особенностями фармакокинетики оказывают другие положительные эффекты, обусловленные селективной и более полной блокадой AT_1 -рецепторов. Исследователи отмечают следующие преимущества БРА по сравнению с ИАПФ: лучшую переносимость, обусловленную отсутствием влияния на образование брадикинина; более стабильное продолжительное угнетение ангиотензина II и альдостерона (отсутствие эффекта ускользания); наличие дополнительных положительных эффектов, опосредованных стимуляцией AT_2 -рецепторов к ангиотензину (репарации, регенерации, антипролиферативного действия и дополнительной вазодилатации); способность блокировать альтернативные пути трансформации ангиотензина I в ангиотензин II.

Во многих национальных рекомендациях БРА заняли прочные позиции по лечению АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН). К доказанным свойствам препаратов класса БРА относят стабильный длительный контроль артериального давления, органопротективный (кардио-, нефро-, нейропротекция) эффект, улучшение гликемического профиля у пациентов с АГ.

Различия в фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках представителей класса БРА: лосартана, валсартана, кандесартана, телмесартана, эпросартана, ирбесартана, олмесартана, а также их дополнительные свойства,

определяют уникальность каждого препарата и особые ниши для клинического использования.

Лосартан (Сентор, «Гедеон Рихтер») — бифениловое производное тетразола, первый БРА, который в 1995 г. получил официальное признание для клинической практики как антигипертензивный препарат у пациентов с АГ. При однократном приеме лосартана в дозе 50–100 мг уровень АД контролируется в течение суток. Применение препарата не сопровождается артериальной гипотонией. Антигипертензивный эффект лосартана достигает максимума через 4–8 нед от начала терапии.

Помимо антигипертензивного действия, сопоставимого с ИАПФ, отмечено положительное влияние лосартана при АГ и гипертрофии левого желудочка на регресс изменений миокарда, при этом уменьшалась эхоплотность миокарда у симптомных и бессимптомных пациентов. При ультразвуковом исследовании сердца у больных, получавших лосартан, уменьшалась эхоплотность миокарда, а также изменялись биохимические маркеры фиброза, в то время как лечение ателололом сопровождалось менее выраженным эффектом.

В 2009 г. опубликован анализ результатов субисследования LIFE в группах с лосартаном или ателололом, полученных при эхокардиографии (ЭхоКГ) пациентов ($n=960$) с АГ и признаками гипертрофии левого желудочка. ЭхоКГ выполняли исходно, далее через 1, 2, 3, 4, 5 лет лечения. Отмечено, что у пациентов, получавших лосартан (женщин и мужчин в возрасте 65 лет и старше в случаях с умеренной и тяжелой исходной гипертрофией), определялось большее снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по сравнению с группой, получавшей ателолол ($-21,7 \pm 21,8$ и $-17,7 \pm 19,6$ г/м² соответственно; $p=0,021$) (рис. 1). Различия в регрессировании гипертрофии левого желудочка были обусловлены уменьшением концентричности левого желудочка в обеих группах и меньшего увеличения внутреннего диаметра левого желудочка при терапии лосартаном.

К новым показаниям для назначения лосартана у пациентов с АГ относится пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП). ФП повышает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в 2–5 раз и ассоциируется со значительным увеличением риска эмболического инсульта (рис. 2). В исследовании LIFE лечение лосартаном пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка привело к снижению риска развития ФП на 33% по сравнению с терапией ателололом ($p<0,001$). Подобные результаты получены при лечении больных ХСН, осложнившейся ФП.

Благоприятное действие БРА в уменьшении риска развития ФП связывают с положительным влиянием на гемодинамику, поскольку на фоне лечения снижается растяжение предсердий и уменьшается их дилатация, а также снижается конечнодиастолическое давление в желудочках. Лосартан предотвращает или вызывает регресс структурного ремоделирования сердца и подавляет процессы апоптоза и фиброза предсердий. Наряду с морфологической перестройкой происходит обратное развитие электрического ремоделирования в связи с прямым действием препарата на ионные потоки в предсердиях и изменением симпатического тонуса.

Нейрогормональная концепция развития и прогрессирования ХСН является обоснованием к применению БРА как нейрогормональных модуляторов. Действительно, в Рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности 2009 г. к основной группе препаратов, влияние которых на симптоматику, качество жизни и прогноз доказано и не вызывает сомнений, на 2-м месте после ИАПФ находятся БРА. За 10 лет изучения класса БРА при сердечной недостаточности препараты из группы дополнительных переместили в группу основных, поскольку эффективность их применения доказана в многоцентровых клинических исследованиях и не вызывает сомнений. БРА II рекомендуют пациентам с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса при непереносимости

ИАПФ, а также дополнительно к фоновой терапии, в числе которой ИАПФ.

В исследовании NEAAL (2009) доказано дозозависимое действие лосартана при сердечной недостаточности. Сравнение различных доз лосартана — 150 и 50 мг/сут — у больных АГ и ишемической болезнью сердца показало, что использование высоких дозировок приводило к уменьшению смертности и частоты госпитализаций пациентов (на 11%) с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса с непереносимостью ИАПФ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости титрации дозы БРА для достижения целей терапии у больных АГ и ХСН. Лосартан в дозах 100 мг/сут может предупреждать развитие ХСН, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и нефропатией, что обуславливает его применение для профилактики декомпенсации сердечной деятельности.

Результаты когортных исследований и данные метаанализов показали преимущество БРА над ИАПФ в лечении женщин при сочетании АГ и ХСН.

Известно, что АГ часто встречается у лиц пожилого возраста с коморбидным фоном и абсолютными или относительными противопоказаниями к назначению определенных антигипертензивных препаратов. У больных АГ старше 65 лет в 50% случаев выявляют хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), основным проявлением которой является бронхиальная обструкция, сопровождающаяся одышкой и кашлем. Поскольку антигипертензивный препарат в этом случае не должен усугублять обструкцию бронхиального дерева и усиливать кашель, препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов и БРА. Доказано применение БРА для пациентов с АГ и ХОБЛ как лекарственных средств, снижающих системное и легочное АД, к тому же оказывающих влияние на функциональное состояние легких, улучшающееся при длительном лечении. Экспериментальные данные показали, что использование лосартана в дозе 50–100 мг вызывает регресс признаков воспалительных изменений в легких, вызванных ХОБЛ, улучшая тем самым функцию респираторной системы.

В клинической практике выполнены исследования, подтверждающие результаты экспериментальных наблюдений. В одном из испытаний (двойное слепое

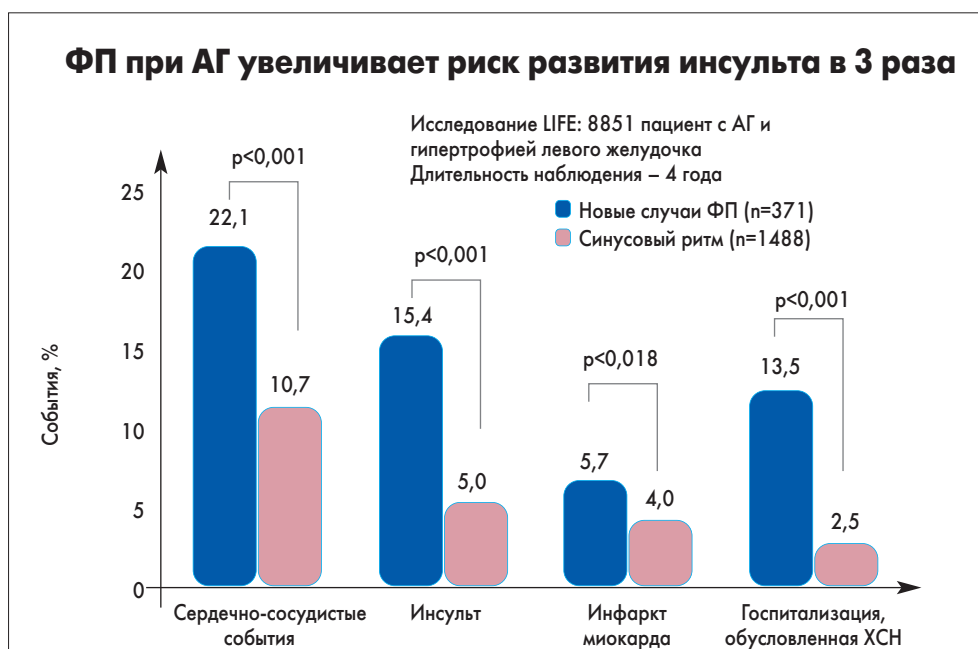


Рис. 1. Лосартан более эффективен по сравнению с ателололом в снижении индекса ММЛЖ у пациентов с АГ

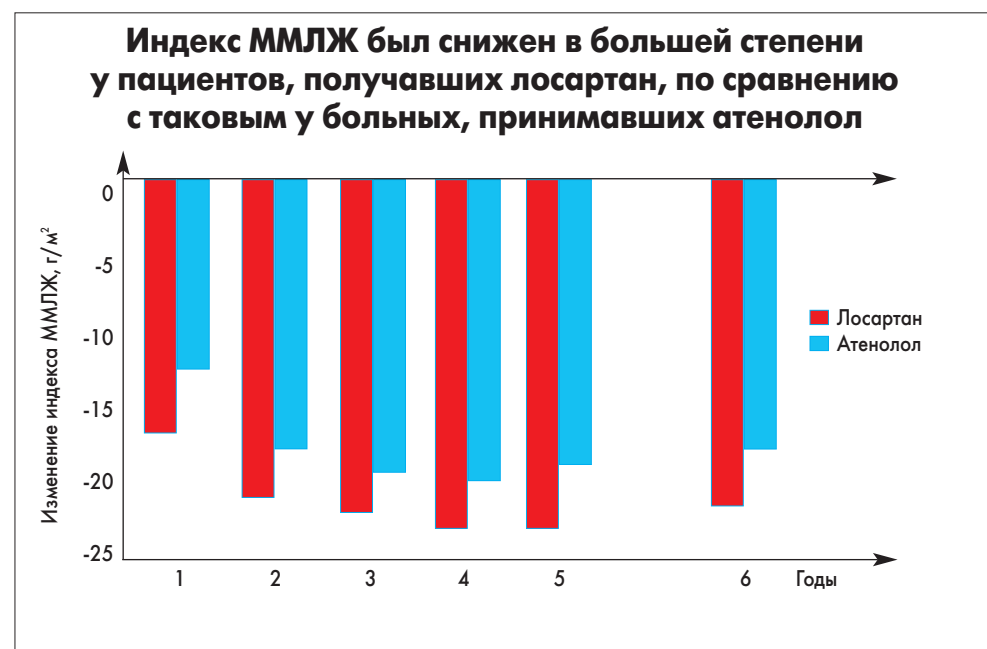


Рис. 2. Риск развития эмболического инсульта и других сердечно-сосудистых событий возрастает при возникновении ФП у пациентов с АГ (R.B. Devereux et al., 2009)

