

Блокаторы рецепторов ангиотензина II: вопросы и ответы

По материалам научного симпозиума «Коморбидные состояния у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: диагностика и лечение» (4 апреля, г. Львов)

В настоящее время блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны, широко используются в клинической практике в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Обширная доказательная база эффективности БРА в снижении артериального давления (АД) и их высокая безопасность способствовали формированию доверия врачей к препаратам этой группы и высокой приверженности пациентов к терапии. Показания к применению БРА постоянно расширяются, и сегодня эти препараты используются в лечении пациентов с АГ и многими сопутствующими состояниями.

На вопросы, которые чаще всего задают врачи по поводу применения БРА в клинической практике, ответила в ходе своего доклада доктор медицинских наук Анна Дмитриевна Радченко (отдел симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев).

К числу наиболее часто встречающихся вопросов о возможностях применения сартанов в клинической практике относятся следующие:

Являются ли БРА такими же эффективными в снижении АД, как и другие классы антигипертензивных препаратов?

Отвечая на него, напомним, что в соответствии с результатами различных исследований и метаанализов представители всех групп антигипертензивных препаратов обеспечивают сопоставимое снижение АД, и в международных руководствах по лечению АГ отсутствуют указания на предпочтение в отношении какой-либо группы при проведении терапии у пациентов с высоким и очень высоким уровнем АД. Так, в метаанализе, в котором изучали антигипертензивную эффективность основных групп антигипертензивных препаратов, показано, что монотерапия сартанами не уступает лечению ингибиторами АПФ — представители этих двух групп препаратов одинаково снижают систолическое и диастолическое АД (Messeri F., 2011). В исследовании FLASH, в котором для оценки эффективности контроля АД использовали данные домашнего самомониторирования, продемонстрирована более высокая эффективность сартанов в достижении целевого АД по сравнению с бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ (Nannon O. et al., 2012).

Тот факт, что антигипертензивный эффект сартанов не уступает таковому других препаратов, подтвердили и результаты недавнего метаанализа С.Н. Manisty et al. (2013), в котором рассматривали антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ, БРА, антагонистов кальция, диуретиков и бета-адреноблокаторов. В этом же метаанализе показано, что сартаны не менее эффективны по сравнению с ингибиторами АПФ в снижении центрального АД. Следует отметить, что не все антигипертензивные препараты одинаково действенны в снижении центрального АД. Так, бета-адреноблокаторы, не обладающие вазодилатирующими свойствами, в гораздо меньшей степени влияют на этот показатель. Это подтверждено и в нашем исследовании, в котором сравнивали влияние двух комбинаций лосартан + гидрохлортиазид (Лориста НД) и бисопролол + гидрохлортиазид на центральное АД. Было установлено, что влияние на центральное АД комбинации бисопролола и гидрохлортиазид зависело от степени снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС): чем более выраженным было снижение ЧСС, тем в меньшей степени снижалось АД в аорте. Комбинация лосартана с гидрохлортиазидом (Лориста НД) обеспечивала выраженное снижение центрального АД независимо от степени снижения ЧСС.

Следующий вопрос, который часто возникает у врачей:

Как долго ждать достижения максимального антигипертензивного эффекта?

Опытные врачи знают, что при применении антигипертензивных препаратов максимальный эффект достигается не

сразу, и сроки его наступления различны для разных групп препаратов и даже отличаются у представителей одной и той же группы. Однако в среднем при использовании большинства антигипертензивных средств 50% их максимального эффекта достигается уже на первой неделе приема (Daniel S. Lasseret et al., 2011). Таким образом, назначая БРА и получив, например, снижение систолического АД 10 мм рт. ст. на 10-е сутки лечения, можно ожидать, что через месяц это снижение будет составлять не менее 20 мм рт. ст. Если этого снижения достаточно для достижения целевого АД, то можно продолжать монотерапию в той же дозе, если недостаточно, то на второй неделе терапии уже можно или увеличить дозу, или добавить другой антигипертензивный препарат. При этом необходимо также учитывать и то, что согласно украинскому руководству по лечению АГ 2012 г. все пациенты с АД >160/100 мм рт. ст., а также с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском должны получать комбинацию антигипертензивных препаратов с первого этапа лечения. Иными словами, этой категории больных нет необходимости назначать один препарат и ждать когда он подействует. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, прием которых сопряжен с большим удобством для пациентов и, следовательно, с большей приверженностью к терапии.

Какие дозы сартанов следует выбирать для лечения АГ?

Это очень важный аспект, поскольку неоправданное назначение слишком низких доз антигипертензивных препаратов на первых этапах терапии, длительный подбор эффективной дозы, отсутствие быстрого улучшения самочувствия пациента может привести к потере доверия к лечащему врачу и отказу от лечения. Поэтому в большинстве ситуаций нет смысла начинать прием антигипертензивных средств с минимальных доз. В новых рекомендациях Объединенного национального комитета США по предупреждению, выявлению, оценке и лечению повышенного АД (Joint National Commission on Prevention, Evaluation, and Treatment of Hypertension — JNC-8), которые опубликованы в 2014 г., приведены начальные дозы сартанов и дозы, применявшиеся в исследованиях, результаты которых продемонстрировали влияние препаратов на конечные точки (табл. 1).

На мой взгляд, важно с первых шагов назначать сартаны в тех дозах, которые продемонстрировали свою эффективность в клинических исследованиях. Если врач все же принимает решение о назначении на первом этапе лечения низкодозовой антигипертензивной терапии, то следует в процессе наблюдения пациента титровать дозы препаратов до таких, которые с высокой долей вероятности не только

снижат АД, но и будут способствовать уменьшению риска развития осложнений АГ, что и является главной целью лечения данного заболевания.

Какие дозы сартанов назначать пациентам с АГ и сопутствующими заболеваниями — сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, нефропатией?

У таких больных также следует стремиться к достижению целевых доз антигипертензивных препаратов — хотя бы путем титрования, если у врача возникают опасения в отношении переносимости лечения адекватными дозами. В большей степени эти опасения, как правило, относятся к пациентам с патологией почек. Рекомендации по применению сартанов у больных с хронической патологией почек даны в руководстве KDOQI (табл. 2). При этом необходимо помнить, что пациентам с поражением почек безопасно назначать сартаны и нет необходимости в коррекции дозы, так как эти препараты, в основном, выводятся печенью.

Как видим, дозы сартанов должны быть высокими и поэтому в некоторых случаях рекомендовано назначать БРА 2 раза в сутки — это можно отнести ко всем специфическим категориям пациентов, у которых следует опасаться чрезмерного снижения АД на фоне высоких доз.

Таблица 2. Целевые дозы сартанов для пациентов с хронической патологией почек		
Блокаторы ангиотензина II	Начальная доза	Целевая доза
Кандесартан	16 мг при монотерапии	2-32 мг в 1-2 приема
Эпросартан	600 мг при монотерапии	400-800 мг в 1-2 приема
Ирбесартан	150 мг/сут	150-300 мг/сут
Лосартан	25-50 мг/сут	25-100 мг в 1-2 приема
Олмесартан	20 мг при монотерапии	20-40 мг/сут
Телмисартан	40 мг/сут	40-80 мг/сут
Валсартан	80 или 160 мг/сут	80-320 мг/сут

Таким образом, наиболее удобными для обеспечения адекватного антигипертензивного лечения являются препараты, которые выпускаются в целевых дозах. Например, на украинском рынке имеются препараты хорошо известных и широко применяемых сегодня БРА — лосартана (Лориста, KRKA) и валсартана (Вальсакор, KRKA), которые обладают широким спектром дозировок: от минимальных до целевых. Так, Лориста представлена на нашем рынке в дозах 50 и 100 мг, Вальсакор — в дозах 80 мг, 160 мг и 320 мг. Кроме того, в нашем распоряжении — различные варианты фиксированных комбинаций лосартана и валсартана с диуретиком гидрохлортиазидом. Так, назначая препарат Вальсакор Н, врач может выбрать любую из трех дозировок валсартана, сочетающуюся с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг; препарат Вальсакор НД — это комбинация 320 мг или 160 мг валсартана с более высокой — 25 мг — дозой гидрохлортиазидом.



А.Д. Радченко

Гибкую антигипертензивную терапию можно обеспечить также, выбрав в качестве основы лечения лосартан: низкодозовую комбинацию лосартана и гидрохлортиазид — Лориста Н (50 мг/12,5 мг или 100 мг/12,5 мг соответственно) или комбинацию с высокими дозами обоих компонентов — Лориста НД (100 мг лосартана + 25 мг гидрохлортиазид).

Повышают ли сартаны риск развития инфаркта миокарда?

Ответом служат данные метаанализа результатов рандомизированных исследований с общей численностью пациентов более 147 тыс., в котором показано, что применение сартанов не ассоциировалось с повышением риска развития инфаркта миокарда, стенокардии или смерти.

В этом же метаанализе продемонстрировано снижение риска развития инсульта на 10%, сердечной недостаточности — на 13%, новых случаев сахарного диабета — на 15% на фоне лечения сартанами по сравнению с контролем (плацебо или другая терапия) (Bangalore S., 2011).

О том, что проблема повышения риска развития инфаркта миокарда при применении сартанов снята с повестки дня, свидетельствует и тот факт, что валсартан — один из наиболее широко используемых в мировой клинической практике современных антигипертензивных препаратов — одобрен для лечения пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью или сниженной систолической функцией (рекомендации Европейского общества кардиологов, 2012).

Повышают ли сартаны риск развития онкологических заболеваний?

Отсутствие увеличения риска развития онкологической патологии на фоне лечения сартанами показано в метаанализе 2011 г. Connolly et al. Кроме того, в другом метаанализе (Azoulay L. et al., 2012) при исследовании влияния сартанов на риск возникновения отдельных опухолевых заболеваний отмечено достоверное снижение частоты развития рака толстой кишки на 10% на фоне терапии препаратами этой группы.

Продолжение на стр. 6.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II: вопросы и ответы

Продолжение. Начало на стр. 5.

Оказывает ли лечение сартанами влияние на общую смертность?

Этот вопрос возник после публикации результатов метаанализа L.C. van Vark (2012), в котором сравнивали влияние ингибиторов АПФ и БРА на смертность у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Согласно полученным результатам сартаны не продемонстрировали влияния на этот показатель. Однако при более пристальном рассмотрении исследований, включенных в этот метаанализ, становится понятно, что сравнение проводилось не совсем корректно. В трех из анализируемых испытаний ингибиторы АПФ не являлись основой терапии — их добавляли к другому лечению или использовали в качестве одного из компонентов антигипертензивных комбинаций. Кроме того, пациенты, включенные в метаанализ, очень отличались по своим характеристикам: в различных исследованиях участвовали больные с почечной недостаточностью, перенесенным инсультом, с метаболическим синдромом и другими заболеваниями. У этих научных изысканий были различные цели, и не во всех из них главными конечными точками была общая смертность. Таким образом, делать вывод о том, что сартаны не влияют, в отличие от ингибиторов АПФ, на общую смертность на основании данных вышеуказанного метаанализа, по моему мнению, не следует.

Более корректным является другой метаанализ, в который были включены исследования с прямым сравнением ингибиторов АПФ и сартанов (Reboidi G., 2008). Этот метаанализ показал отсутствие разницы во влиянии на смертность между представителями двух групп. Кроме того, не вызывает сомнений достоверность результатов крупного исследования ONTARGET, в котором проводили прямое сравнение ингибитора АПФ рамиприла и БРА телмисартана. Разницы во влиянии на смертность у пациентов с АГ между группами рамиприла и телмисартана в этом исследовании не было.

? Как относиться к тому, что некоторые публикации по исследованиям с применением сартанов были отозваны?

Что касается отзыванных публикаций, то речь идет о двух японских исследованиях, в которых были обнаружены ошибки в статистической обработке. Эти научные работы не так ценны для европейской популяции, учитывая отличия в чувствительности к препаратам у представителей различных рас.

Однако доказательная база сартанов даже без учета результатов этих исследований весьма убедительна. Достаточно назвать такие крупные исследования, как VALUE (применение валсартана в лечении пациентов с эссенциальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском), VALIANT (валсартан в случае терапии инфаркта миокарда), Val-HeFT (валсартан в лечении сердечной недостаточности), LIFE (лосартан у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка). Результаты перечисленных исследований не позволяют сомневаться в эффективности сартанов у разных категорий кардиологических пациентов нашей популяции.

**Можно ли назначать сартаны пациен-
там с ишемической болезнью сердца?**

Сегодня в нашем распоряжении — результаты исследований с использованием валсартана, которые свидетельствуют о его эффективности у таких больных. В исследовании VALIANT валсартан

продемонстрировал сопоставимую с ингибитором АПФ каптоприлом эффективность в снижении риска общей и сердечно-сосудистой смертности, повторного инфаркта миокарда или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

По исследованию VALVACE показано, что валсартан более эффективен в снижении частоты развития рестенозов по сравнению с ингибиторами АПФ (использовали рамиприл, каптоприл и эналаприл) у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом, которым были имплантированы непокрытые стенты. У этих больных частота рестенозов на фоне лечения валсартаном снизилась соответственно в 3 и 2 раза по сравнению с пациентами, принимавшими ингибиторы АПФ.

В более позднем исследовании с участием больных с имплантированными элутинг-стентами применение валсартана способствовало снижению частоты возникновения новых атеросклеротических поражений коронарных сосудов.

? Существуют ли категории пациентов, у которых эффективна комбинация ингибитора АПФ и БРА?

Как показало исследование ONTARGET и другие научные испытания, применение комбинации ингибиторов АПФ и БРА не приводит к дополнительным преимуществам у больных с АГ, при этом увеличивается частота побочных эффектов лечения. В исследовании VANDERPHON показано также отсутствие преимуществ такой комбинации у пациентов с диабетической нефропатией. Таким образом, на сегодня не определены специфические категории больных, у которых применение комбинации ингибитора АПФ и сартана было бы оправданным.

? **Какое место занимают сартаны в современных рекомендациях по терапии кардиологических пациентов?**

Если проанализировать последние рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний, то можно сделать вывод, что сартаны показаны почти во всех ситуациях, в которых принято назначать ингибиторы АПФ. Помимо борьбы с АГ, сартаны можно назначать при таких сопутствующих состояниях, как гипертрофия левого желудочка, почечная дисфункция, микроальбуминурия, терминальное поражение почек/протеинурия, метаболический синдром, сахарный диабет, фибрилляция предсердий (up-stream терапия). Сартаны также рекомендованы для лечения пациентов с инсультами, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. Таким образом, сфера применения сартанов в настоящее время достаточно обширна, и эти препараты уже сегодня занимают достойное место в терапии разных категорий кардиологических больных. Об этом свидетельствуют и данные опроса венгерских врачей, проведенного еще в 1999 г., согласно которым 50% опрошенных специалистов назначили бы себе сартаны при необходимости лечения у них АГ. При этом в 50% случаев эти же врачи назначают своим пациентам ингибиторы АПФ. Можно по-разному объяснить данное противоречие, но однозначно на сегодня многие мифы в отношении сартанов уже развеяны. Нам осталось научиться относиться к здоровью пациентов так же бережно и ответственно, как к собственному.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3v

ПЕРЕДПЛАТА НА 2014 РІК!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2014 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія,
кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати – 300,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;

- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;

- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон/факс відділу передплати (044) 521-86-98.

e-mail: podpiska@health-ua.com

Повідомлення

Дата здійснення операції

Сума:

Платник:

Місце проживання:

Отримувач:

ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя”
ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр

Код ЄДРПОУ:

Розрахунковий рахунок:

МФО банку:

38419785

2600052613363320649

Призначення та період платежу:

Платник:

Контролер:

Бухгалтер:

Касир:

Дата здійснення операції

Сума:

Платник:

Місце проживання:

Отримувач:

ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя”
ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр

Код ЄДРПОУ:

Розрахунковий рахунок:

МФО банку:

38419785

2600052613363320649

Призначення та період платежу:

Платник:

Контролер:

Касир:

Квитанція