

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А.

Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф.Владимирова, Москва

Ингибиторы АПФ обладают уникальными фармакологическими свойствами: они не только вызывают значительную вазодилатацию, но и подавляют чрезмерную активность РААС, секрецию альдостерона, АДГ и САС.

Однако имеются два фактора, ограничивающие клиническое применение иАПФ. Первый заключается в том, что в органах и тканях основной эффекторный пептид РАС — АП — может образовываться без участия АПФ, что подтверждает существование независимо от АПФ пути формирования АП из АІ. Так, в сердце без участия АПФ под влиянием химазы образуется до 80% АП, в стенке артерий — до 70%. Следовательно, иАПФ не могут полностью предотвратить образование АП и подавить неблагоприятную гиперактивность РААС.

Ослабить эффекты РААС возможно путем блокады специфических рецепторов АП, так называемыми блокаторами AT1-рецепторов АРА (блокаторы AT1-рецепторов синтезированы, их первые представители — лозартан или козаар).

Второй фактор, ограничивающий клиническое применение иАПФ, — неспецифичность их действия.

Ингибиторы АПФ не только тормозят образование АП, но и способствуют накоплению в тканях брадикинина и других биологически активных веществ (субстанция Р и др.). Это обстоятельство приводит к тому, что при лечении иАПФ может возникать мучительный сухой кашель (1–39% случаев, значительно чаще у женщин). Брадикинин и субстанция Р, накапливающиеся при лечении иАПФ, приводят к раздражению окончаний чувствительных волокон блуждающего нерва. Другие возможные осложнения при лечении иАПФ встречаются заметно реже. Так, например ангионевротический отек отмечается в 0,1–0,5 случаев.

Блокатор AT1- ангиотензиновых рецепторов лозартан (козаар) не оказывает влияния на активность и содержание в крови и тканях таких биологически активных веществ, как брадикинин, субстанция Р и энкефалины. В остальном действие блокаторов АП напоминает таковое же иАПФ — благоприятное воздействие на органы- мишени при ГБ, обратное развитие гипертрофии ЛЖ, патологического ремоделирования сердца и сосудов, оказывает нефропротективное действие; лозартан взаимодействует с аспири-

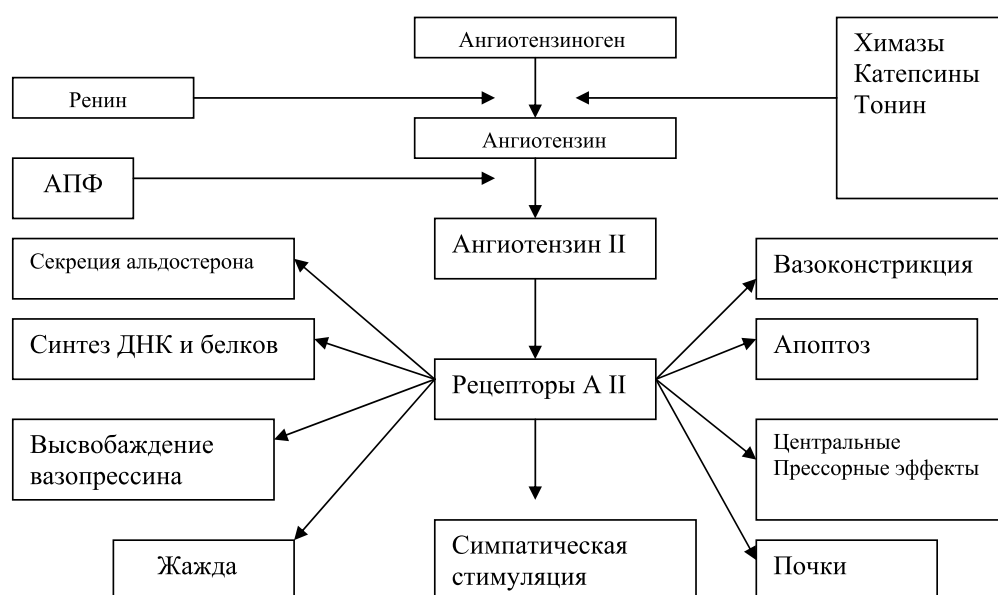


Рис. 1. Ренин-ангиотензиновая система.

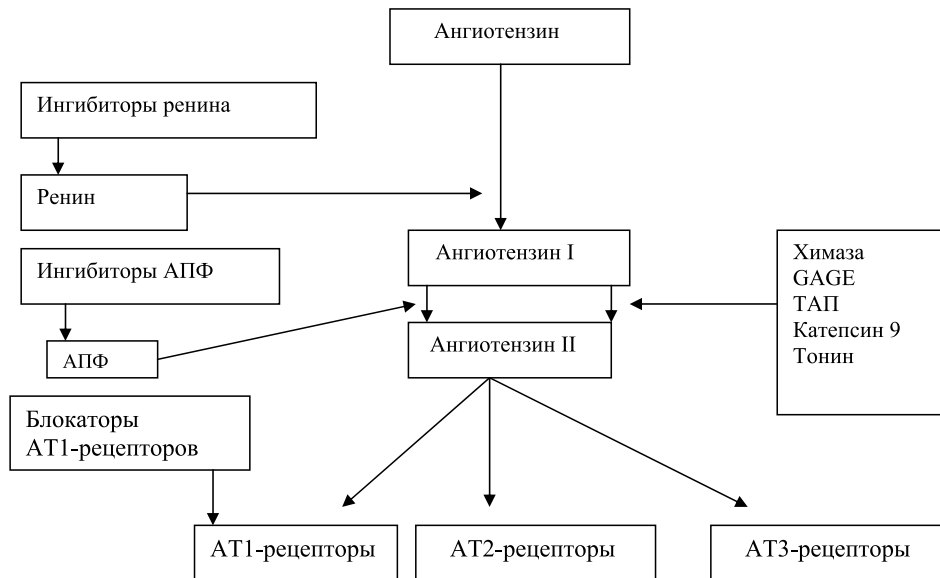


Рис.2. Ренин – ангиотензин– альдостероновая система (РААС).

ном (в отличие от иАПФ), хорошо взаимодействует с диуретиками, сердечными гликозидами, периферическими вазодилататорами (исследование ELITE, 1997).

Принципы действия антагонистов рецепторов АП (АРА) приводятся в схемах РАС и РААС (рис.1 и 2).

Основную роль в преобразовании АІ в АІІ на уровне локальных РАС играют серологические протеиназы (химазы), катепсины и тонин. АПФ-зависимое образование АІІ составляет около 10%, тогда как химазы, катепсины и тонин образуют около 80% пептида.

Первые антагонисты рецепторов АП (АРА) имели ряд недостатков: все они были аналогами АІІ – пептидами, что требовало лишь парентерального их использования и исключало длительное лечение больных. Кроме того, они обладали выраженным агонистическим эффектом, связанным с условиями применения препарата (табл.1.)

К настоящему времени установлены главные достоинства антагонистов рецепторов к АІІ в лечении АГ, ДЛЖ и ХСН:

- валсартан (диован) стабильно снижает уровень АД, по величине сравнимо или больше, чем антагонисты кальция (амлодипин), иАПФ (эналаприл и лизиноприл) и первый антагонист рецепторов к АІІ (лозартан);

- при монотерапии у 54% пациентов, а при сочетании 80 мг диована с 12,5 мг гипотиазида у 90% больных с АГ эффективно снижается уровень АД (создан комбинированный препарат кодиован, содержащий эту эффективную комбинацию);

- улучшают центральную гемодинамику;

- практически не вызывают побочных реакций и осложнений (частота любых побочных реакций при длительном употреблении валсартана- 15,7%, плацебо

– 14,5%; отмена препарата отмечена лишь у 2,4% пациентов, что меньше, чем при приеме плацебо- 4,1%).

В клиническом плане наиболее изучен лозартан, применяемый у пациентов с АГ и ХСН. Он является специфическим конкурирующим антагонистом АТ1-рецепторов из группы производных имидазола. Возможно также применение блокаторов рецепторов АІІ в постинфарктном периоде с целью лечения последствий ремоделирования ЛЖ.

Первый опыт изучения лозартана при ХСН был получен S.S.Gottlieb et al. (1993) в рандомизированном, плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у пациентов с ХСН II-IV ФК. На основании анализа полученных результатов, доза 25 мг лозартана признана максимальной для достижения оптимального вазодилатирующего эффекта. Нейрогуморальные изменения заключались в снижении концентрации альдостерона, повышении уровня АПФ и содержания АІІ в плазме крови.

Результаты этого опыта были подтверждены в последующих клинических исследованиях – переносимость препарата при 12-недельном исследовании была достаточно хорошей, доза лозартана – 25 и 50 мг. Было показано, что лозартан, так же, как и иАПФ, не только улучшает клинический, симптоматический и функциональный статус больных, но и благоприятно влияет на выживаемость пациентов с ХСН.

Замена терапии иАПФ лозартаном не приводит к заметному уменьшению объема выполняемой нагрузки, снижению толерантности к физической нагрузке: приблизительно одинаковые показатели ФВ ЛЖ и индекса “одышка / усталость”.

В настоящее время еще отсутствуют достаточно убедительные основания для широкого назначения блокаторов АІІ- рецепторов (АРА) пациентам с ХСН.

Таблица 1

Антагонисты рецепторов к АП. Сравнительная характеристика эффектов

Антагонисты АТ1	Ингибиторы АПФ
Селективная блокада АТ1-рецепторов	Неселективная блокада АТ1-рецепторов
Стимуляция АТ2-рецепторов	Неполная блокада синтеза АII
Полное блокирование негативного действия АII (АТ1)	Одновременное снижение защитных эффектов АII
Отсутствие влияния на брадикинин	Нарушение деградации брадикинина

Таблица 2

Блокаторы АТ1-рецепторов (АРА), которые могут использоваться при лечении ХСН

Блокаторы АТ1-рецепторов (АРА)	Доза, мг
Валсартан (диован)	80–160
Ирбесартан (апровель)	75–150
Кандесартан (атаканд)	4–8 – 16–32
Лозартан (козаар)	50–100
Эпросартан	250

Таблица 3

Снижение смертности при применении лозартана и каптоприла при ХСН

Клинический исход	Лозартан, % (n= 353)	Каптоприл, % (n=370)
Все случаи	4,8	8,7
Внезапная смерть	1,4	3,8
Прогрессирующая ХСН	0,3	0,3

Длительное использование иАПФ показало, что они благоприятно влияют на заболеваемость, прогноз и выживаемость больных с СН, являясь “золотым стандартом” в лечении этого грозного осложнения.

Успех исследований с иАПФ, сделавший их, по высказыванию Е. Braunwald, “краеугольным камнем в лечении ХСН” был достигнут при сравнении с плацебо и на фоне лечения лишь диуретиками и сердечными гликозидами. Снижение относительного риска смерти на фоне применения иАПФ составило 23%, что позволило принять их в качестве основного средства лечения ХСН.

После включения этого класса в качестве основного средства лечения ХСН остальные препараты должны были доказывать свою эффективность “уже дополнительно или сверху” иАПФ, а в дальнейшем в комбинации иАПФ с β-адреноблокаторами.

Блокаторы АП —рецепторов, несмотря на полученные многообещающие результаты, еще не могут быть рекомендованы в качестве препаратов «первой линии» при лечении ХСН. Требуется проведение дальнейших углубленных сравнительных клинических исследований, направленных на изучение эффектов длительного их применения.

Сведения о наиболее известных препаратах данной группы, их дозах, результатах исследования ELITE (1997), о влиянии лозартана и каптоприла на смертность при ХСН приведены в табл. 2 и 3.

По химической принадлежности антагонисты АП относятся к трем группам соединений: бифениловые тетразоли (лозартан и его производные, кандесартан, ирбесартан и др.); небифениловые тетразоли (эпросартан и др.); негетероциклические соединения (валсартан).

Физиологические эффекты АП, опосредованные через стимуляцию АТ1- рецепторов:

- вазоконстрикция и повышение АД;

- реабсорбция натрия в почечных канальцах и в кишечнике;

- высвобождение альдостерона;
- ремоделирование сосудистой стенки и миокарда;
- активация САС;
- повышение чувствительности барорецепторов;
- высвобождение аргинина и вазопрессина;
- повышение гликогенолиза и глюконеогенеза;
- высвобождение ренина;
- вазоконстрикция артериол почечных клубочков.

Физиологические эффекты А II, опосредованные через рецепторы типа АТ2, выполняют балансирующую, ограничительную роль по отношению к эффектам доминирующих АТ1- рецепторов. Преимуществами антагонистов АП (АРА) перед иАПФ являются отсутствие побочных эффектов, обусловленных повышением содержания брадикинина и субстанции Р, более мягкое действие на почечную гемодинамику без снижения скорости клубочковой фильтрации и нарастания уровня креатинина, снижение частоты внезапной смерти у пожилых больных с ХСН.

Антигипертензивный эффект валсартана поддерживается в течение 24 ч после однократного приема, он обусловлен снижением ОПСС, уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах, ингибированием РААС, уменьшением медиаторных процессов в симпатической нервной системе, регрессией патологического сосудистого ремоделирования.

Терапевтическая доза валсартана 80 мг/сут обеспечивает коррекцию систолического и диастолического АД у 70% больных. Постепенное увеличение дозы препарата возможно до 320 мг/сут. Эффект рекомендуемых доз –80 и 160 мг/сут в качестве монотерапии — полностью проявляется через 2–4 недели. Валсартан в дозе 80 мг/сут сопоставим по антигипертензивному

эффекту с амлодипином (5 мг/сут), эналаприлом (20 мг/сут), лизиноприлом (10–20 мг/сут) или гипотиазидом (25 мг/сут). Отмечена достоверно лучшая переносимость валсартана, чем у названных выше препаратов. Валсартан является перспективным средством для лечения ХСН, независимо от ее генеза.

По материалам исследований ELITE (1997), летальность, независимо от причины СН, у больных, получавших лозартан, была достоверно ниже (4,8%), чем в группе больных, леченных каптоприлом (8,7%); особенно заметно уменьшилось число случаев внезапной смерти (соответственно 1,4 и 3,8%).

Частота побочных эффектов у больных, получавших валсартан (диован) и плацебо, составила: головная боль – 4,7 и 6,2%; головокружения – соответственно 9,1 и 2,0%; кашель – 0,8 и 0,7%; диарея – 0,9 и 0,6%; слабость – 1,2 и 0,8 %. Таким образом, валсартан (диован) – ценный препарат, используемый при лечении АГ и СН.

В исследовании CALM (Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen J et al., 2000) обнаружено большее снижение АД на комбинации кандесартана и лизиноприла.

Установлено, что через 24 недели лечения снижение уровня диастолического АД на комбинации кандесартана и лизиноприла составило, в среднем, 16,3 мм рт.ст., что больше на 5,9 мм рт.ст., чем на терапии кандесартаном и на 5,6 мм рт.ст., чем на терапии лизиноприлом.

Выявленные ренопротективные эффекты комбинации иАПФ и АРА служат существенным аргументом в пользу терапии этим сочетанием больных АГ и сахарным диабетом (Kunz R., Friedridi C., Wolbers M., Mann J.F., 2008).

Подчеркнем определенные преимущества блокаторов АТ1-рецепторов (АРА):

1. Не оказывают влияния на активность АПФ (или киназы II), т. е. на содержание в крови и тканях брадикинина, субстанции Р, энкефалинов и др., которые, по-видимому, способствуют ряду известных побочных эффектов при использовании иАПФ.

2. По сравнению с иАПФ, полностью подавляют сердечно-сосудистые эффекты АП, т.к. действуют на уровне специфических рецепторов.

3. По-видимому, лучше переносятся больными, особенно при длительном применении, чем иАПФ.

Блокаторы АТ1-рецепторов используются в качестве альтернативы иАПФ для лечения больных с ХСН II-IVФК и низкой ФВ ЛЖ, особенно у больных, которым назначение этих препаратов целесообразно также по другим показаниям (почечная недостаточность, сахарный диабет и др.).

У больных с ХСН, получавших блокаторы АТ1-рецепторов, повышается выживаемость (исследование ELITE) на 46%.

В крупном исследовании ELITE II, целью которого было сравнение влияния лозартана и каптоприла

на прогноз у 3 152 больных 60 лет и старше с СН II-IV ФК (B.Pitt et al., 2000), дозы обоих препаратов постепенно увеличивали до 50 мг 1 раз в сутки и до 50 мг 3 раза в сутки соответственно.

В целом риск смерти от любых причин, риск внезапной смерти, суммарный риск смерти или госпитализации достоверно не отличались между группами. Преимуществом лозартана перед каптоприлом оказалась его лучшая переносимость.

Антагонисты АП целесообразно использовать при непереносимости иАПФ. Некоторые авторы указывают на перспективность комбинированного применения иАПФ и блокаторов рецепторов АП с целью более полной блокады РААС.

Итоговые результаты многоцентрового рандомизированного исследования ELITE II (1999) свидетельствуют об отсутствии различий между блокатором АТ1-рецепторов лозартаном и иАПФ каптоприлом во влиянии на смертность и потребность в госпитализации больных с ХСН.

Исследование ELITE II указывает на эффективность, безопасность и отличную переносимость лозартана у пациентов с ХСН. Результаты этого исследования дают основания рекомендовать использование блокаторов АТ1-рецепторов для лечения ХСН. Аналогичные результаты были получены еще в двух исследованиях – RESOLVD и SPICE (1997, 1999), в которых вместо лозартана использовался другой блокатор АТ1-рецепторов – кандесартан.

Исследование Val-HeFT указывает на пользу добавления валсартана (диован) к стандартному лечению, включающему иАПФ. Только на уровне рецепторов можно обеспечивать более полную блокаду АП. Именно это положение способствует тому, что антагонисты рецепторов к АП обеспечивают более полную блокаду РААС. Это и привлекает к использованию данной группы препаратов в лечении ХСН.

Результаты четырех рандомизированных исследований, посвященных эффективности и безопасности антагонистов рецепторов к АП (АРА) при ХСН – ELITE, ELITE II, RESOLVD и SPICE, – позволяют заключить, что в настоящее время следует шире применять эти препараты при ХСН.

В исследовании Val-HeFT продемонстрировано, что при ХСН валсартан (и, возможно, другие антагонисты рецепторов АП) следует использовать в комбинации с иАПФ у пациентов, имеющих противопоказания к назначению β-адреноблокаторов. Кроме того, показано, что добавление антагонистов рецепторов АП к терапии иАПФ целесообразно при тяжелой ХСН, когда не представляется возможным повышение дозы иАПФ (исследование ADEPT, 2001).

Заслуживает внимания назначение комбинации иАПФ с антагонистами ангиотензиновых рецепторов (исследование Val-HeFT).

Исследование VALIANT- большое, проспективное, международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное с включением 14500 больных (минимальный срок лечения комбинацией валсартана с каптоприлом — 4 года), в которое входят больные, перенесшие острый инфаркт миокарда с признаками СН. Дозы изучаемых препаратов повышались постепенно, ступенчато. “Целевая” доза валсартана — 160 мг/сут, каптоприла — 300 мг/сут.

Исследование по многим параметрам дало положительные результаты.

Два исследования с двумя различными антагонистами рецепторов к АП — валсартаном (исследование Val-Heft) и кандесартаном (программа CHARM) — имеют в качестве “конечной точки” выживаемость больных с ХСН. Эти исследования суммарно включают около 10 000 больных, и их результаты уточняют место и перспективы антагонистов к АП в лечении ХСН.

В настоящее время имеются результаты трех крупных рандомизированных клинических исследований (ONTARYET, 2008; VALJANT, 2003; CHARM-Added, 2003), в которых оценивалась эффективность и безопасность комбинации иАПФ и АРА.

По-видимому, комбинированное применение иАПФ и АРА наиболее подходит для лечения пациентов с ХСН. Во многом это связано с положительными результатами, полученными в исследовании CHARM-Added (Mc Murray J.J. Ostergren J., Swedberg K, et. al., 2003).

В группе больных ХСН отмечено снижение риска смерти по сердечно-сосудистой причине на 15%, выявлена более низкая частота отдельно сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу ХСН, а также случаев развития ИМ и инсульта. Позитивное действие кандесартана сохранялось в подгруппе больных, получавших β -адреноблокаторы и спиронолактон.

Крупнейшим исследованием влияния АРА II на течение ХСН является программа CHARM (Pfeffer M.A., Swedzberg K., Yanger C.B. et al., 2003). В исследовании участвовали более 7,5 тыс. пациентов с ХСН, средняя продолжительность исследования составила 37,7 мес.

Программа состояла из 3 независимых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований: CHARM — Added (больные с систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ $\leq$ 40%, уже получавшие адекватные дозы иАПФ); CHARM — Alternative (больные с систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ $\leq$ 40%, которые не переносят иАПФ); CHARM — Preserved (пациенты с сохраненной функцией ЛЖ, ФВ ЛЖ $>$ 40%, не получавшие иАПФ, имеющие симптомы ХСН). Во всех трех исследованиях целевая доза кандесартана составляла 32 мг/сут.

В качестве первичной конечной точки программы изучался показатель смертности от всех причин, анализировалась суммарная частота смертей от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу ХСН.

Наиболее значимым результатом программы CHARM является впервые доказанная для представителя АРАII — кандесартана снижение смертности у лиц с ХСН на фоне активной терапии по сравнению с плацебо, а также преимущества комбинации АРА II + иАПФ перед монотерапией иАПФ по влиянию на смертность. За период трехлетнего наблюдения терапия кандесартаном профилактировала один летальный исход на 63 пациента, одну госпитализацию по поводу ХСН на 23 пациента (Pfeffer M.A., Swedzberg K., Yanger C.B. et al., 2003). К моменту окончания исследования в группе кандесартана умерло от любых причин на 10% пациентов меньше, чем в группе плацебо. Это было связано с более низкой сердечно-сосудистой смертностью. Пациентам группы кандесартана на 23% реже требовалась госпитализация. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти было практически одинаковым у мужчин и женщин различных возрастных групп. Сопоставимые результаты отмечались у пациентов со сниженной и сохраненной систолической функцией ЛЖ, у пациентов с различными классами ХСН по NYHA, имевших или не имевших сахарный диабет (СД) при включении. Между тремя исследованиями не обнаружено существенных различий в эффективности кандесартана, его эффекты на течение ХСН не зависели от сопутствующей терапии иАПФ, β -адреноблокаторами, спиронолактоном и аспирином. Результаты исследования CHARM — Alternative позволили заключить, что, прежде всего, кандесартан должен назначаться больным ХСН, не переносящим иАПФ (Yanger C.B., Mc Murray J.J., Vesuf S. et al., 2003).

В исследовании CHARM — Added прибавление кандесартана к стандартной терапии ХСН, включающей иАПФ в адекватной суточной дозе, способствовало значительному снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу ХСН (Mc Murray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al., 2003). Не выявлено различий между подгруппами получавших и не получавших β -адреноблокаторы. Это существенно, учитывая некоторые указания на возможные отрицательные влияния на течение ХСН полной нейрогуморальной блокады.

В исследовании CHARM — Preserved в группе кандесартана было меньше смертей от сердечно-сосудистой причины и госпитализаций по поводу ХСН. Однако результаты имели ограниченную статистическую значимость. Тем не менее, в группе кандесартана было значительно меньше однократных и повторных госпитализаций по поводу обострения ХСН.

Следовательно, кандесартан оказался эффективен при СН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Таким образом, можно утверждать, что кандесартан обладает сопоставимой с иАПФ эффективностью и может использоваться в лечении больных с ХСН и сниженной ФВ (Vesuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al., 2003). Согласно Национальным рекомендациям ВНОК (2007) по диагностике и лечению ХСН, АРА II не уступают по эффективности иАПФ и представляют альтернативу при их непереносимости. В настоящее время вполне обоснованным выбором для лечения ХСН среди препаратов АРА II является кандесартан.

Представления о АРА II как о препаратах, назначаемых лишь при непереносимости иАПФ, должны быть изменены. Особенно это относится к препарату АРА II — кандесартану, который может самостоятельно использоваться при ХСН.

Позднее было показано, что позитивное действие кандесартана проявляется независимо от суточной дозы иАПФ — максимальной или оптимальной (McMurray J.J., Young J.B., Dunlap M.E., et al., 2006).

При всех положительных предпосылках целесообразности комбинированного назначения иАПФ и АРА следует учитывать, что чрезмерная блокада (“комбинированная блокада РААС”) может привести к ответной активации нейрогуморальных систем.

В этой связи необходимым является дифференцированный отбор пациентов, для которых комбинация иАПФ и АРА может быть оптимальной.

Дискуссионным является вопрос о целесообразности отдельных компонентов комбинации в лечении ХСН. Если использование иАПФ и β-адреноблокаторов не вызывает возражения, то присоединение АРА или спиронолактона вызывает определенные разногласия.

В исследовании CHARM — Added применение тройной комбинации иАПФ + β-адреноблокаторы + АРА сопровождалось улучшением прогноза пациентов с ХСН, параметров ремоделирования ЛЖ и кли-

нического течения заболевания. В то же время отмечалась некоторая тенденция к развитию гипотонии, гиперкалиемии и ухудшению функции почек.

В пользу АРА указывают доказанное снижение риска смерти по сердечно-сосудистой причине (кандесартан); улучшение клинического течения ХСН (кандесартан, валсартан). Подобная эффективность доказана независимо от исходной дозы иАПФ и комбинации с β-адреноблокаторами.

Важным аргументом в пользу выбора спиронолактона в качестве третьего нейрогормонального блокатора является развитие известного феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона даже при применении тройной комбинации иАПФ + β-адреноблокатор + АРА (McKelvie, Yusuf S., Pericak D. et al., 1999).

В пользу использования спиронолактона в тройной комбинации иАПФ + β-адреноблокатор + спиронолактон свидетельствуют доказанное снижение риска смерти по сердечно-сосудистой причине, общей и внезапной смертности, уменьшение заболеваемости и улучшение клинического течения СН (исследование RALES и EPHEUS; Pitt B., Remme W., Zannad F. et al., 2003).

Однако при включении спиронолактона следует учитывать увеличение числа побочных явлений — ухудшение функции почек, гиперкалиемию, развитие гинекомастии у мужчин.

Таким образом, выбирая АРА (преимущественно кандесартан) и спиронолактон в качестве третьего нейрогуморального блокатора необходимо оценивать все позитивные и негативные данные по этим препаратам. Нам представляется, что программа CHARM (особенно исследование CHARM — Added), дает достаточно оснований к выбору комбинации иАПФ, β-адреноблокатора и АРА (это относится, прежде всего, к кандесартану). Решение этого дискуссионного вопроса (АРА или спиронолактон в тройной комбинированной терапии) должно быть индивидуальным для каждого пациента с ХСН.

Поступила 18/01-2009

© Гуревич, М.А., 2009

129110, г.Москва, Проспект Мира, 51—8

[Гуревич М.А. — профессор кафедры терапии ФУВ].