

Е.Л. Трисветова

Белорусский государственный медицинский университет

Особые «ниши» применения блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана при артериальной гипертензии

Важная роль активации ренин-ангио-тензин-альдостероновой системы (РААС) в формировании патофизиологических процессов при артериальной гипертензии (АГ), приводящих к развитию сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сосудистое ремоделирование, застойная сердечная недостаточность, нефропатия), обуславливает применение как препаратов выбора ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [1]. Несколько лет после внедрения в клиническую практику БРА рекомендовали для замещения иАПФ в случае их непереносимости, поскольку иАПФ отнесли к основным лекарственным средствам, доказавшим способность улучшать прогноз пациентов с АГ.

Сравнительная оценка представителей двух классов в многоцен-

тровых клинических исследованиях показала эффективное влияние БРА на жесткие конечные точки сердечно-сосудистого континуума при АГ, безопасность и перспективность их применения. Препараты класса БРА не только проявляют подобные иАПФ свойства, но и в связи с особенностями фармакокинетики оказывают другие положительные эффекты, обусловленные селективной и более полной блокадой AT_1 рецепторов [2, 3]. Исследователи отмечают следующие преимущества БРА по сравнению с иАПФ:

- лучшая переносимость, обусловленная отсутствием влияния на образование брадикинина;

- более стабильное продолжительное угнетение ангиотензина II и альдостерона (отсутствие эффекта «ускользания»);

- дополнительные положительные эффекты, опосредованные стимуляцией AT_2 -рецепторов к

ангиотензину (репарация, регенерация, антипролиферативное действие и дополнительная вазодилатация);

– 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) [1, 4–7]. К доказанным свойствам препаратов класса БРА относят стабильный длительный контроль АД, органопротективный (кардио-, нефро-, нейропротекция) эффект, улучшение гликемического профиля у пациентов с АГ.

Различия в фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках представителей класса БРА: лозартана, валсартана, кандесартана, телмисартана, эпросартана, ирбесартана, олмесартана, а также их дополнительные свойства определяют уникальность каждого препарата и особые «ниши» для клинического использования.

Лозартан (**Сентор**, ОАО «Гедеон Рихтер») – бифениловое производное тетразола, первый БРА, который с 1995 г. официально признан в клинической практике как антигипертензивный препарат у пациентов с АГ. При однократном приеме лозартана в дозе 50–100 мг уровень АД контролируется в течение

суток. Его применение не сопровождается артериальной гипотонией. Антигипертензивный эффект лозартана достигает максимума через 4–8 недель от начала терапии.

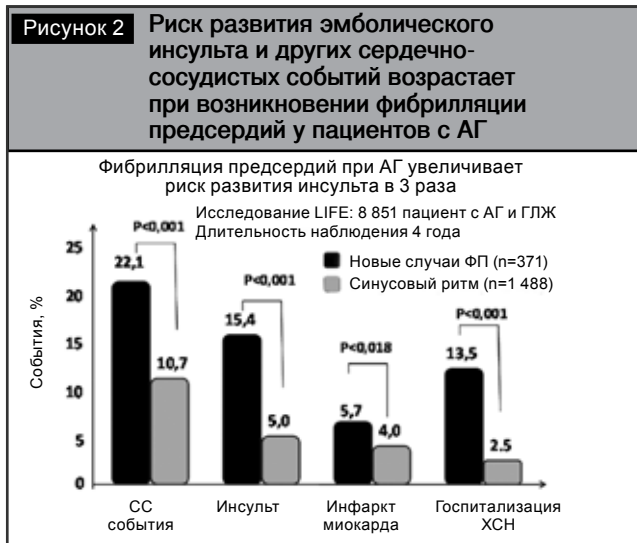
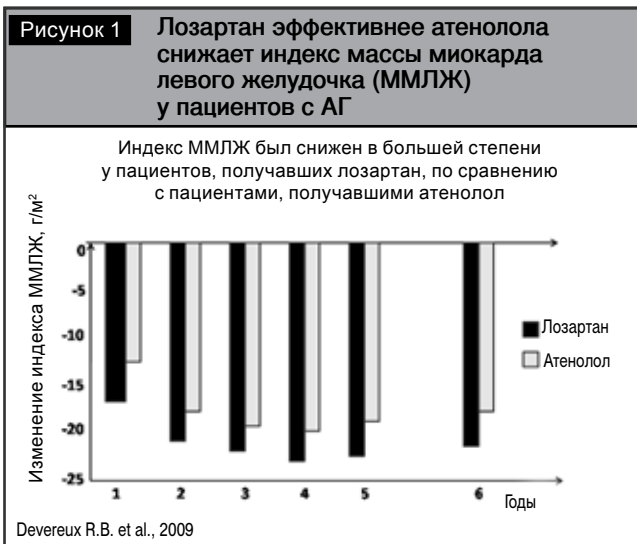
Помимо антигипертензивного действия, сопоставимого с иАПФ, отмечено положительное влияние лозартана при АГ и гипертрофии левого желудочка на регресс изменений миокарда, при этом уменьшение массы миокарда наблюдалось у симптомных и бессимптомных пациентов. При ультразвуковом исследовании сердца у пациентов, получавших лозартан, уменьшалась эхоплотность миокарда, а также изменялись биохимические маркеры фиброза, в то время как лечение атенололом сопровождалось менее выраженным эффектом [8, 9].

Опубликован анализ результатов субисследования LIFE в группах с лозартаном или атенололом, полученных при эхокардиографии (ЭхоКГ) пациентов ($n=960$) с АГ и признаками гипертрофии левого желудочка. Эхокардиографию выполняли исходно, далее через 1, 2, 3, 4, 5 лет лечения. У пациентов, получавших лозартан (женщины и мужчины в возрасте до 65 лет и старше, в случаях с умеренной и тяжелой исходной гипертрофией), определялось большее снижение индекса ММЛЖ по сравнению с группой больных,

получавших атенолол ($-21,7 \pm 21,8$ 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 меньшим

увеличением внутреннего диаметра левого желудочка при терапии лозартаном [10].

К новым показаниям для назначения лозартана у пациентов с АГ относится пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Фи-



брилляция предсердий 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 лозартаном пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка привело к снижению риска развития фибрилляции предсердий на 33% по сравнению с атенололом ($p < 0,001$) [11, 12]. Подобные результаты получены при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложнившейся фибрилляцией предсердий.

Благоприятное действие БРА в уменьшении риска развития фибрилляции предсердий связывают с положительным влиянием на гемодинамику, поскольку на фоне лечения снижается растяжение предсердий и уменьшается их дилатация, а также снижается конечно-диастолическое давление в желудочках [13, 14]. Лозартан предотвращает или вызывает регресс структурного ремоделирования сердца и уменьшает 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 [15].

Нейрогормональная концепция развития и прогрессирования храни-

ческой сердечной недостаточности обосновывает применение БРА как нейрогормональных модуляторов. В Рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности 2009 г. к основной группе препаратов, эффект которых на клинику, качество жизни и прогноз доказан и не вызывает сомнений, на 2-м месте после иАПФ находятся БРА [6, 7]. За десять 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 [16]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II рекомендуют пациентам с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса при непереносимости иАПФ (уровень доказательности I-A) а также дополнительно к фоновой терапии, в числе которой иАПФ (уровень доказательности IIb-B) [7, 16].

В исследовании NEAAL, закончившемся в 2009 г., доказано дозозависимое действие лозартана при сердечной недостаточности. Применение 150 мг/сут против 50 мг/сут лозартана у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца приводило к снижению смертности и частоты госпитализаций пациентов (на 11%) с

сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса с непереносимостью иАПФ [17]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости титрации дозы БРА для достижения целей терапии у пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью. Лозартан в дозах 100 мг/сут может предупреждать развитие хронической сердечной недостаточности, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и нефропатией, что обуславливает его применение для профилактики декомпенсации сердечной деятельности (уровень доказательности II A-B) [1, 7].

Результаты когортных исследований и данные метаанализов показали преимущество БРА над иАПФ в лечении женщин при сочетании АГ и хронической сердечной недостаточности [18].

Известно, что АГ часто встречается у лиц пожилого возраста с коморбидным фоном и абсолютными или относительными противопоказаниями к назначению определенных антигипертензивных препаратов. У лиц с АГ старше 65 лет в 50% случаев выявляют хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), основное проявление которой – бронхиальная обструкция, сопровождающаяся одышкой и кашлем [19]. Поскольку антигипертензивный препарат в этом случае не должен усугублять обструкцию бронхиального дерева и

усиливать кашель, препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов и БРА. Применение БРА доказано 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 лозартана в дозе 50–100 мг позволяет предотвращать или 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 исследований (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое) продолжительностью 48 недель у 40 мужчин и женщин (средний возраст 67 лет) с ХОБЛ и легочной гипертензией к сопоставимой в двух группах пациентов терапии ХОБЛ добавляли лозартан в дозе 50 мг/сут или плацебо. Критериями включения считали ОФВ₁ / ФЖЕЛ \leq 70%; давление в легочной артерии (Дла) по ЭхоКГ \geq 30 мм рт.ст.; АД систолическое сидя \geq 100 мм рт.ст.

Критериями исключения из исследования являлись систолическая дисфункция левого желудоч-

ка (ФВ<35%), инфаркт миокарда, почечная недостаточность, инфекционное обострение ХОБЛ, использование вазодилататоров, β -адреноблокаторов, калийсберегающих диуретиков. Исследование пациентов проводили исходно, затем через 3, 6, 12 месяцев.

Результаты исследования (клинические, спирография, компьютерная томография, ЭхоКГ, нагрузочное тестирование, газовый состав крови, вопросники качества жизни) показали, что в группе лозартана у 50% пациентов заболевание не прогрессировало. В этой же группе отмечено клинически значимое снижение системного давления и давления в легочной артерии, преимущественно в случаях с исходным высоким уровнем давления [20]. Таким образом, добавление лозартана к терапии ХОБЛ помимо антигипертензивного действия на системное и легочное давление сопровождается снижением частоты обострений заболевания и улучшением функционального состояния легких.

При оценке состояния органов-мишеней у пациентов с АГ большое значение имеет состояние почек. Наличие микроальбуминурии (показателя сосудистой дисфункции) у пациентов с АГ с/без сахарного диабета свидетельствует о повышенном риске развития нефропатии и появлении независимого фактора риска развития сердечно-сосуди-

стых осложнений [21]. Убедительные доказательства нефропротективного действия лозартана получены в нескольких многоцентровых клинических исследованиях [22, 23]. Применение лозартана (исследование RENAAL) у пациентов с сахарным диабетом и нефропатией привело к снижению суммарного риска удвоения сывороточного уровня креатинина, развития терминальной почечной недостаточности или смерти на 16% по сравнению с плацебо. При этом риск удвоения сывороточного креатинина снизился на 25%, а терминальной почечной недостаточности – на 28% [22].

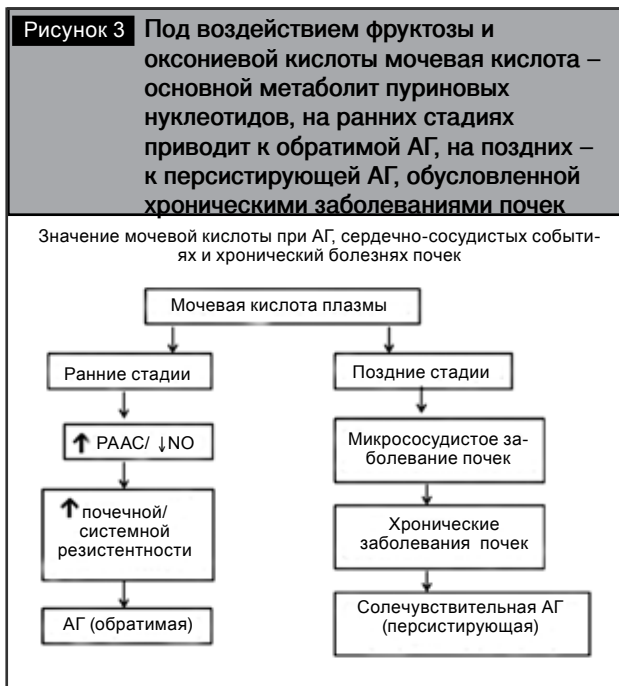
Полученные результаты, объясняющиеся способностью препаратов класса БРА эффективно снижать не только системное АД, но и внутрипочечное гидравлическое давление, учтены в рекомендациях по антигипертензивной терапии пациентов с сахарным диабетом [1]. В рекомендациях отмечено, что БРА следует включать в схемы комбинированной терапии и предпочитать при монотерапии, поскольку они препятствуют развитию и прогрессированию поражения почек, оказывая дополнительный нефропротективный эффект. Микроальбуминурия является основанием для включения в схему лечения препаратов класса БРА, оказывающих антипротеинурическое действие.

Повышение концентрации мочевой кислоты в крови рассматривают как независимый фактор риска сердечно-сосудистых событий и хронических заболеваний почек, а также как переходный фактор от метаболического синдрома к нефропатии (рис. 3). Отмечено, что снижение повышенного уровня мочевой кислоты сыворотки крови способствует нормализации АД у подростков с новыми случаями АГ, замедлению прогрессирования дисфункции почек при хронических болезнях почек [24].

Лозартан способен снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови путем влияния на

реабсорбцию уратов в почечных проксимальных канальцах и проявлять умеренную урикозурическую активность у пациентов с АГ, начинающуюся через час после приема 50–100 мг препарата и продолжающуюся в течение 6 часов. При использовании лозартана происходит увеличение рН мочи, сохраняющееся в течение 60-часового периода наблюдения и предотвращающее осаждение мочевой кислоты с образованием камней в почках и мочевых путях.

Урикозурический эффект лозартана послужил основанием для проведения вторичного анализа ре-



зультатов исследования LIFE с целью оценки зависимости конечных и промежуточных результатов от уровней мочевой кислоты сыворотки крови и их динамики. В группе пациентов, получавших атенолол, отмечено большее повышение уровня мочевой кислоты ($44,4 \pm 72,5$ мкмоль/л) по сравнению с группой пациентов, получавших лозартан ($17,0 \pm 69,8$ мкмоль/л; $p < 0,0001$). Вклад уровня мочевой кислоты в результаты группы с лозартаном (влияние на первичную конечную точку) составил 29% ($p = 0,0004$). Связь между изменявшимся уровнем мочевой кислоты и повышенным сердечно-сосудистым риском оказалась сильнее у женщин ($p < 0,0001$) по сравнению с мужчинами ($p = 0,066$), в целом связь «пол–исход» не была статистически значимой ($p = 0,079$) [25].

Применение БРА у пациентов с АГ и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений основано на предупреждении патологических эффектов тканевого ангиотензина II, играющего важную роль в вазоконстрикции и прямом повреждающем влиянии на ткани [26]. Благоприятное действие на подавление тканевого АПФ связано не только со снижением АД, но и с улучшением функционального состояния эндотелия, дисфункция которого выявляется при заболеваниях и состояниях сердечно-со-

судистого континуума. Были исследованы биоптаты ягодичной мышцы у пациентов с АГ исходно и через год от начала лечения лозартаном либо атенололом – восстановление нарушенной эндотелийзависимой вазодилатации и уменьшение отношения толщины медики к диаметру сосуда наблюдалось исключительно у пациентов, получавших лозартан, несмотря на одинаковое снижение АД [27]. Улучшение эндотелиальной функции при применении БРА оказывает положительное влияние при многих ассоциированных с АГ заболеваниях.

В клинической практике у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском часто применяют комбинации лекарственных препаратов. По данным Лопатина Ю.М., в российской популяции в 70% случаев для достижения целевого уровня АД используют два антигипертензивных препаратов и более. Рациональная, аддитивная и эффективная комбинация – это сочетание лозартана и гидрохлортиазида. Потенцирующее действие гидрохлортиазида с другими антигипертензивными препаратами доказано во многих клинических исследованиях для пациентов с АГ различной степени и риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь появилась фиксированная комбинация лозар-

тана и гидрохлортиазида – препарат **Ко-Сентор** (ОАО «Гедеон Рихтер»), содержащий различные дозы лозартана и гидрохлортиазида – 50 и 12,5; 100 и 25; 100 и 12,5 мг соответственно. Синергизм антигипертензивного действия компонентов препарата, направленность влияния на различные звенья патогенеза АГ, нейтрализация нежелательных реакций (повышение уровня мочевой кислоты при приеме гидрохлортиазида нейтрализует урикозурический эффект лозартана), метаболическая нейтральность и безопасность применения позволяют рекомендовать ко-сентор для лечения пациентов с АГ, в том числе с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, блокаторы рецепторов ангиотензина II, несмотря на небольшой период применения в клинике, заняли достойное место в лечении пациентов с артериальной гипертензией. В рекомендациях ESH-ESC (Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии) по диагностике и лечению АГ отмечены ситуации, в которых назначение БРА особенно целесообразно [1]:

- сердечная недостаточность;
- период после инфаркта миокарда;
- микроальбуминурия и протеинурия;
- диабетическая нефропатия;

- почечная недостаточность;
- гипертрофия левого желудочка;
- пароксизмальная форма фибрилляции предсердий;
- метаболический синдром.

Лозартан (**Сентор**) обладает многими характерными свойствами, присущими препаратам класса БРА, вместе с тем особенности химической структуры и фармакокинетических механизмов определяют уникальность лекарственного средства и предпочтительность назначения в особых случаях пациентам с АГ для успешного лечения заболевания и профилактики осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. ESH-ESC Guidelines Committee 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 951–958.
3. *Scmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P.* et al. // *Lancet.* – 2007; DOI:10.16/S0140–6736(07). – P. 60242–60246.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ). Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). 2010 г. // www.cardiosite.ru
5. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации. Минск. 2010 г. // www.cardio.by
6. *Jessup M., Abraham WT., Casey D.E.* et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119 (14). – P. 1977–2016.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). 2009 г.; www.cardiosite.ru
8. *Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H.* et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116 (7). – P. 700–705.

9. Ciulla M., Pallioli R., Esposito A. et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 552–557.
10. Devereux R., Dahlof B., Gerdts E. et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1456–1462.
11. Fogari R., Mugellini A., Destro M. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – Vol. 47. – P. 46–50.
12. Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen A. et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
13. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 152 (1). – P. 86–92.
14. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 149 (3):548–557.
15. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1832–1839.
16. Hudson M., Rahme E., Behlouli H. et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2007. – Vol. 9 (6–7). – P. 602–609.
17. Konstam M.A., Neaton J.D., Dickstein K. et al. // Lancet. – 2009. – Vol. 374 (9704). – P. 1840–1848.
18. Cohn J.N., Tognoni G.A. // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345 (23). – P. 1667–1675.
19. Вёрткин А.Л., Адонина Е.В., Звягинцева Е.И. и др. Место блокаторов рецепторов ангиотензина в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией. – <http://www.rmj.ru>
20. Mascitelli L., Pezzetta F. // Chest. – 2007. – Vol. 131. – P. 938–939.
21. Garg J.P., Bakris G.L. // Vasc. Med. – 2002. – Vol. 7. – P. 35–43.
22. Shahinfar S., Lyle P.A., Zhang Z. et al. // Expert Opin. Pharmacother. – 2006. – Vol. 7 (5). – P. 623–630.
23. Lozano J.V., Llisterri J.L., Aznar J. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 85–89.
24. Dawson J., Quinn T., Walters M. // Curr. Med. Chem. – 2007. – Vol. 14 (17). – P. 1879–1886.
25. Hoiegggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65. – P. 1041–1049.
26. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88, suppl. L. – P. 1–20.
27. Klingbeil A.U., John S., Schneider M.P. et al. // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16. – P. 123–128.

The advertisement features a blue circular graphic on the left with a red heart in the center and the letters 'K' and 'Mg' on either side. To the right is a white and blue box of Panangin tablets, labeled 'ПАНАНГИН' and '50 таблеток покрытых пленочной оболочкой'. The background is a light beige color. At the top left, the logo of 'ГЕДЕОН РИХТЕР' is visible. The main text 'ПАНАНГИН' is in large blue letters, with 'ПОМОЩЬ СЕРДЦУ' in red below it. At the bottom, a black banner contains the white text 'ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ'. The entire image is framed as a video player with a black border, showing a play button and a progress bar at the bottom.