

решённой задачей. Амилоид, отложившийся в тканях и будучи по своей структуре фибриллярным белком, достаточно устойчив к резорбции (растворению) димексидом или фибриллексом, следовательно, лечение амилоидоза в основном направлено на торможение процесса амилоидогенеза. Именно поэтому в сложившейся ситуации особое значение придаётся ранней диагностике амилоидной кардиопатии, поскольку только при своевременно начатом воздействии на процесс амилоидогенеза в целом можно ожидать улучшения прогноза таких пациентов.

Литература

1. Walid Hassan, Hani Al-Sergani, Walid Mourad, Rashed Tabbaa. Amyloid Heart Disease // *Tex Heart Inst J*. 2005; 32: 2: 178–184.
2. Little W.C., Downes T.R. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance // *Prog in Cardiovas Diseases*. 1990; 32: 273–290.
3. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure // *Eur Heart J*. 1998; 19: 990–1003.
4. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности // *Тер. Архив*. 1994; 9: 3–7.
5. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure // *New Engl*

J Med. 1991; 325: 1557–1564.

6. Skinner M., Anderson J., Simms R., et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicines versus colchicines only // *Am J Med*. 1996; 100: 290–298.

7. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R., et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicines alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicines // *N Engl J Med*. 1997; 336: 1202–1207.

8. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // *Сердечная недостаточность*. 2000; 1: 2: 40–44.

9. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort // *JACC*. 1999; 33: 1948–1955.

10. Westermark P., Johansson B., Natvig J.B. Senile cardiac amyloidosis: evidence of two different amyloid substances in the ageing heart // *Scand J Immunol*. 1979; 10: 303–308.

11. Swanton R.H., Brooksby I.A., Davies M.J., Coltart D.J., Jenkins B.S., Webb-Peploe M.M. Systolic and diastolic ventricular function in cardiac amyloidosis: studies in six cases diagnosed with endomyocardial biopsy // *Am J Cardiol*. 1977; 39: 658–664.

12. Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Dioxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy // *Circulation* 1981; 63: 1285–1288.

13. Cassidy J.T. Cardiac amyloidosis: two cases with digitalis sensitivity // *Ann Intern Med*. 1961; 55: 989–994.

Применение лозартана в кардиологической практике

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Создание и внедрение новых лекарственных средств в кардиологическую практику обусловлено необходимостью воздействия на патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет центральную роль как в возникновении артериальной гипертензии (АГ), так и в реализации процессов, которые в конечном итоге приводят к формированию большинства кардиоваскулярных нозологий [1].

Из средств, блокирующих РААС, наибольшее распространение получили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), препятствующие переходу ангиотензина I в ангиотензин II (АТ II) путем блокады АПФ. Однако по мере изучения биохимических основ гиперактивации РААС выяснилось, что эту реакцию катализирует не только АПФ, но и эндотелиальная и почечная пептидазы, тканевой активатор плазминогена, химаза, катепсин G и эластаза, которые могут активироваться компенсаторно при применении ИАПФ [2].

АПФ отвечает так же за процесс деградации брадикинина [3], в итоге при применении ИАПФ это вещество накапливается в организме, что, с одной стороны, дополняет гипотензивный эффект, а с другой – является причиной возникновения наиболее характерной побочной реакции – сухого кашля, являющегося самой частой причиной отказа больных от лечения [4].

Процесс разработки новых лекарственных веществ был направлен в русло поиска способов воздействия на ангиотензиновые рецепторы, а имен-

но блокады АТ1-рецепторов, опосредующих негативные эффекты РААС – вазоконстрикцию, повышение синтеза и либерации альдостерона, адреналина и вазопрессина, увеличение реабсорбции натрия, редукцию почечного кровотока, пролиферацию гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Блокада АТ2-рецепторов терапевтически нежелательна [5], поскольку ведёт к потере выгодных организму больного эффектов ангиотензина II – вазодилатации, повышения натрийуреза, либерации оксида азота, антипролиферативного действия (стимуляции апоптоза) [6]. В середине 90-х годов прошлого века в клиническую практику вошли блокаторы АТ1-рецепторов (сартаны), при применении которых удаётся сохранить и усилить благоприятные свойства АТ II, реализуемые через АТ2-рецепторы, чего невозможно достичь при использовании ИАПФ ввиду снижения концентрации АТ II.

В настоящее время экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по изучению гипертензии сартаны (как и диуретики, бета-блокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов) рекомендованы в качестве препаратов первого ряда при лечении АГ [7, 8].

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study, n = 9193) [9], продолжавшееся около 5 лет, стало одним из центральных, продемонстрировавших эффективное воздействие лозартана на конечные точки при АГ. В исследование включили пациентов в возрасте 55–80 лет с АГ и признаками гипертрофии левого желудочка. По истечении 1–2-недельного вводного периода приёма плацебо пациенты с уровнем систолического АД 160–200 мм рт. ст. и диастолического АД – 95–115 мм рт. ст. были рандомизированы в группы приёма лозартана или ателолола. При недостаточном снижении уровня АД допускалось присоединение гидрохлортиазида или других антигипертензивных препаратов, за исключением ИАПФ, сартанов и β-блокаторов.

При подведении итогов выяснилось, что в группе лозартана смерть от всех причин наступила у 63 больных, а в группе ателолола – у 104 больных (p = 0,002). Число умерших в результате кардиоваскулярной патологии составляло 38 в группе лозартана и 61 в группе ателолола (p = 0,028). Ишеми-

ческий инсульт развился у 51 больного, получавшего лозартан, и у 65 больных, получавших атенолол ($p = 0,205$), а острый инфаркт миокарда – у 41 и 50 больных соответственно ($p = 0,373$). Госпитализация по поводу обострения ХСН потребовалась 32 пациентам из группы лозартана и 55 – из группы атенолола ($p = 0,019$).

Среди больных сахарным диабетом (СД) в исследовании LIFE первичные конечные точки наблюдали у 17 больных, получавших лозартан, и у 34 – получавших атенолол. От сердечно-сосудистых заболеваний скончалось 4 больных с СД, получавших лозартан, и 15 больных, получавших атенолол. Число умерших по другим причинам составило 5 и 24 соответственно.

Средний уровень АД к концу наблюдения в группах лозартана и атенолола составил 146/79 и 148/79 мм рт. ст. соответственно, снижение составило 31/17 и 28/17 мм рт. ст. от начальных показателей соответственно.

У больных СД, получавших лозартан, значительно реже наблюдалась альбуминурия по сравнению с группой атенолола (8 и 15 % соответственно, $p = 0,002$), что свидетельствует о ренопротективных свойствах лозартана и о его способности нормализовывать функцию эндотелия, одним из признаков нарушения которой является альбуминурия [10].

Лозартан оказался значительно эффективнее атенолола в отношении регресса гипертрофии миокарда левого желудочка, что представляется особенно важным, поскольку гипертрофия миокарда считается важным предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений [11].

Важно отметить, что у больных СД степень гликемии в группах приёма лозартана и атенолола не различалась, однако дальнейший анализ показал, что приём лозартана ассоциировался с повышением чувствительности тканей к инсулину [12].

На фоне приёма лозартана уровень мочевой кислоты в сыворотке крови больных снизился на 29 % ($p = 0,004$), что отразило урикозурическое действие препарата. Повышенный уровень мочевой кислоты ассоциирован с сердечно-сосудистой заболеваемостью и может рассматриваться в качестве фактора риска АГ и её осложнений [13–15]. Столь выраженным влиянием на уровень мочевой кислоты из всех сартанов обладает только лозартан [16], что может быть использовано у больных АГ с гиперурикемией.

В настоящее время иАПФ сохраняют лидирующие позиции в качестве средств лечения АГ при

СД [17], однако столь же целесообразным считается использование у этой категории больных сартанов [18], поскольку эти препараты также оказывают антипролиферативный и антисклеротический эффекты в отношении почечной ткани, т. е. обладают нефропротективными свойствами, уменьшая выраженность микроальбуминурии и протеинурии. Благодаря нефропротективным свойствам степень редукции количества выделяемого с мочой белка при применении лозартана превышает 30 % [19]. Сартаны так же обращают на себя внимание в связи с необходимостью сохранения положительных эффектов АГ II при нефропатии, поскольку эти препараты селективно блокируют эффекты, опосредованные только АГ1-рецепторами.

Нефропротективные свойства лозартана были продемонстрированы в 6-месячном многоцентровом проспективном исследовании, в котором приняло участие 422 пациента с СД 2 типа и АГ. Уровень суточной экскреции альбумина с мочой снизился с 115 ± 85 мг до 66 ± 55 мг ($p = 0,001$), а уровень гликозилированного гемоглобина – с $7,0 \pm 1,5$ % до $6,6 \pm 1,26$ % ($p = 0,001$) [20].

RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the АП Antagonist Losartan, $n = 1513$) стало крупнейшим исследованием, продемонстрировавшим нефропротективные свойства сартанов при СД [21]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали пациенты 250 медицинских центров в 28 странах, страдающие АГ и СД 2 типа. В исследование включили больных с протеинурией (соотношение альбумин/креатинин в первой утренней порции мочи не менее 300 мг/г) и уровнем креатинина в сыворотке крови 1,3–3,0 мг/дл. К терапии обычными антигипертензивными препаратами (за исключением иАПФ и сартанов) добавляли лозартан (50 мг в сутки) или плацебо. В случае, если целевой уровень АД не достигался в течение 4 недель, суточную дозу лозартана увеличивали до 100 мг. При недостаточном гипотензивном эффекте на 8-ом месяце лечения к схеме подключали диуретики, антагонисты кальция, β -блокаторы или препараты центрального действия. Период наблюдения в среднем составил 3,4 года.

Добавление лозартана к схеме антигипертензивной терапии снизило частоту достижения первичных конечных точек в целом на 16 %. Так, риск удвоения уровня сывороточного креатинина снижился на 25 % ($p = 0,006$), вероятность развития терминальной почечной недостаточности – на 28 % ($p = 0,002$). В группе лозартана степень редук-

Информация о препарате	ВАЗОТЕНЗ (000 Актавис) Лозартан (Losartan) Таблетки 50 мг, 100 мг в упаковке № 14
ПОКАЗАНИЯ Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь, взрослым, независимо от приёма пищи. При артериальной гипертензии средняя суточная доза составляет 50 мг. Кратность приёма – 1 раз/сут. Максимальный гипотензивный эффект развивается через 3–6 недель после начала приёма препарата. При необходимости суточная доза препарата может быть увеличена до 100 мг. Начальная доза для пациентов с сердечной недостаточностью составляет 12,5 мг 1 раз/сут. Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т. е. 12,5 мг/сут, 25 мг/сут, 50 мг/сут) до средней под-	держивающей дозы 50 мг 1 раз/сут в зависимости от переносимости пациентом. При назначении препарата пациентам, получающим диуретики в высоких дозах, начальную дозу Вазотенза следует снизить до 25 мг 1 раз/сут. Пациентам с нарушениями функции печени следует назначать Вазотенз в более низких дозах. У пациентов пожилого возраста, а также у больных с нарушениями функции почек, включая пациентов на диализе, нет необходимости в коррекции начальной дозы. Вазотенз можно назначать совместно с другими антигипертензивными препаратами. Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Применение при беременности и кормлении грудью – см. в инструкции по применению препарата.

ции протеинурии составила 40 % ($p < 0,001$), в то время как в группе контроля этот показатель не изменился.

Снижение АД оказалось сопоставимым в обеих группах, что говорит об отсутствии связи между нефропротективным и гипотензивным эффектами лозартана [22].

В исследовании RENAAL было также проанализировано влияние лозартана на частоту развития кардиоваскулярных катастроф и смертность. При лечении лозартаном риск госпитализаций по поводу обострения ХСН снижался на 32 % ($p = 0,005$), однако в плане сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и инсульта достоверных различий с группой сравнения выявлено не было. Это связано с тем, что из-за строгих критериев включения в исследовании не участвовали больные с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (страдающие ХСН, перенесшие инфаркт миокарда, инсульт, операции реваскуляризации на сердце) [23].

Представляет интерес возможность использования сартанов при ХСН, особенно у тех больных, которые по разным причинам не переносят ИАПФ. В исследовании ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly Study) [24] было показано, что смертность и частота госпитализаций по поводу ХСН у пожилых больных, получавших лозартан, статистически ниже (9,4 %), чем у больных, получавших каптоприл (13,2 %, $p = 0,002$). Редукция риска смерти под влиянием лозартана произошла, в основном, за счёт снижения общей смертности. Приём препарата в группе лозартана был прерван у 12,2 % испытуемых (ни в одном случае причиной не был сухой кашель), а в группе каптоприла – у 20,8 % ($p = 0,002$).

Поскольку изучение влияния на смертность не было изначальной задачей исследования ELITE, было проведено исследование ELITE II [25], в котором специально оценивалось влияние лозартана и каптоприла на общую смертность, риск развития внезапной смерти и тяжёлых осложнений ХСН. В двойное слепое рандомизированное исследование были включены 3152 пациента в возрасте 60 лет и старше со II–IV стадией ХСН по классификации NYHA и с фракцией выброса 40 % и менее. При подведении итогов статистически достоверных различий во влиянии обоих препаратов на прогноз больных ХСН выявить не удалось, однако вновь было подтверждено, что терапия лозартаном ассоциируется с большей комплаентностью пациентов ввиду меньшего числа побочных эффектов (9,7 % против 14,7 % в группе каптоприла, $p < 0,001$), в т. ч. меньшим числом случаев сухого кашля (0,3 % против 2,7 %).

Лозартан может предупреждать утяжеление течения ХСН у пациентов с СД 2 типа и нефропатией, снижая риск госпитализации по поводу обострения сердечной недостаточности на 32 % ($p = 0,005$), что выдвигает его в число препаратов для профилактики декомпенсации сердечной деятельности [26, 27].

Благоприятные эффекты сартанов во многом опосредуются нормализацией функции эндотелия, которая утрачивается по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Блокада AT1-рецепторов приводит к снижению продукции супероксидных радикалов, которые повреждают эндотелиоциты, а стимулирование AT2-рецепторов способствует повышению локального синтеза оксида азота NO [28].

Клинические исследования больных АГ показали, что на фоне терапии лозартаном улучшается эндотелий-зависимая релаксация артерий за счёт увеличения синтеза NO, что нормализует местный сосудистый гомеостаз [29].



НЕ ^{загадывай} с проблемами

Вазотенз®

лозартан

-  Снижение риска инсульта у пациентов с АГ
-  Высокий профиль безопасности
-  Препарат выбора у пациентов с АГ и СД 2 типа
-  Профилактика прогрессирования и лечение ХСН
-  Западноевропейское качество

Представлено в России: ООО «Актавис»



127018, г. Москва,
ул. Суцеский вал, д. 18

т (495) 644-44-14
ф (495) 644-44-24

@ marketing@actavis.ru
www.actavis.ru

Итак, лозартан (Вазотенз) может быть с успехом использован при лечении АГ, ХСН, в том числе на фоне сопутствующей диабетической нефропатии и гиперурикемии. Применение препарата обеспечивает сохранность благоприятных эффектов ангиотензина II, не сопровождается повышением уровня брадикинина, что предопределяет лучшую переносимость терапии лозартаном в сравнении с ИАПФ их взаимозаменяемость без потери клинической эффективности.

Литература.

1. Karagiannis A., Mikhailidis D.P., Athyros V.G. et al. The role of renin-angiotensin system inhibition in the treatment of hypertension in metabolic syndrome: are all the angiotensin receptor blockers equal? // *Expert Opin Ther Targets*. 2007; Feb; 11: 2: 191–205.
2. Sica D.A. Angiotensin receptor blockers: new considerations in their mechanism of action // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; May; 8: 5: 381–385.
3. Ceconi C., Francolini G., Olivares A. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE // *Eur J Pharmacol*. 2007; Dec; 22: 577: 1–3: 1–6.
4. Mukae S., Itoh S., Aoki S. et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough // *J Hum Hypertens*. 2002; Dec; 16: 12: 857–863.
5. Siragy H.M. Angiotensin AT1 and AT2 receptors the battle for health and disease // *Nephrol Dial Transplant*. 2007; Nov; 22: 11: 3128–3130.
6. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Interaction of endothelial nitric oxide and angiotensin in the circulation // *Pharmacol Rev*. 2007; Mar; 59: 1: 54–87.
7. Whitworth J.A., Chalmers J. World health organisation-international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines // *Clin Exp Hypertens*. 2004; Oct–Nov; 26: 7–8: 747–752.
8. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О., Гогин Е.Е. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004; 972.
9. Hoeggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // *Kidney Int*. 2004; Oct; 66: 4: 1714–1715.
10. Weir M.R. Microalbuminuria and cardiovascular disease // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; May; 2: 3: 581–590.
11. Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study // *Circulation*. 2007; Aug; 116: 7: 700–705.
12. Olsen M.H., Fossum E., Hoeggen A. et al. Long-term treatment with losartan versus atenolol improves insulin sensitivity in hypertension: ICARUS, a LIFE substudy // *J Hypertens*. 2005; Apr; 23: 4: 891–898.
13. Dawson J., Quinn T., Walters M. Uric acid reduction: a new paradigm in the management of cardiovascular risk? // *Curr Med Chem*. 2007; 14: 17: 1879–1886.
14. Alderman M., Aiyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan // *Curr Med Res Opin*. 2004; Mar; 20: 3: 369–379.
15. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Мочевая кислота – ключевое связующее звено кардиоренального континуума? Часть 1 // *Клин фармакол тер*. 2003; 12: 3: 15–19.
16. Wurzner G., Gerster J.C., Chioloro A. et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout // *J Hypertens*. 2001; Oct; 19: 10: 1855–1860.
17. Ramsay L.E., Williams B., Johnston G.D. et al. Guidelines for management of hypertension: report of the working party of the British Hypertension Society // *J Hum Hypert*. 1999; 13: 569–592.
18. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2001; 345: 851–860.
19. Agha A., Bashir K., Anwar E. Use of losartan in reducing microalbuminuria in normotensive patients with type-2 diabetes mellitus // *Nepal Med Coll J*. 2007; Jun; 9: 2: 79–83.
20. Lozano J.V., Llisterri J.L., Aznar J. et al. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics // *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: Suppl 1: 85–89.
21. Brenner B.M., Cooper M.E., De Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N Engl J Med*. 2001; 345: 861–869.
22. Eijkelkamp W.B., Zhang Z., Remuzzi G. et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial // *J Am Soc Nephrol*. 2007; May; 18: 5: 1540–1546.
23. Carswell C.I., Goa K.L. Losartan in diabetic nephropathy // *Drugs*. 2003; 63: 4: 407–414.
24. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet*. 1997; Mar; 15: 349: 9054: 747–752.
25. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet*. 2000; May; 355: 9215: 1582–1587.
26. Shahinfar S., Lyle P.A., Zhang Z. et al. Losartan: lessons learned from the RENAAL study // *Expert Opin Pharmacother*. 2006; Apr; 7: 5: 623–630.
27. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // *Журнал сердечная недостаточность*. 2007; 8: 2.
28. Sosa-Canache B., Hernandez-Hernandez R., Armas-Padilla M.C. et al. Effect of losartan therapy on endothelial function in hypertensive patients // *Am J Ther*. 2007; Mar–Apr; 14: 2: 166–171.
29. Flammer A.J., Hermann F., Wiesli P. et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension // *J Hypertens*. 2007; Apr; 25: 4: 785–791.