



# Место блокаторов рецепторов к ангиотензину II в кардиологической практике

Д.А. Напалков

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

**Б**локаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) представляют собой перспективный класс антигипертензивных препаратов, который в 2006 г. занял первое место в продажах на мировом фармацевтическом рынке, оставив позади антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

## Причины успеха блокаторов рецепторов к ангиотензину II

В настоящее время существует одна из приоритетных концепций мирового кардиологического сообщества, которую можно сформулировать следующим образом: «Главное – это не то, чем снижать АД, а насколько эффективно это делать». Другими словами, в настоящее время не существует доказательств того, что какой-либо класс антигипертензивных препаратов первого ряда (БРА, ИАПФ, антагонисты кальция, диуретики, β-адреноблокаторы) по антигипертензивному эффекту превосходит другие. К подобному выводу экспертной группе, работавшей над новыми Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) 2007 г., позволил прийти анализ имеющихся данных. В рекомендациях отсутствует алгоритм индивидуального подбора антигипертензивного препарата, известный как «ABCD», в котором выбор препарата для стартовой монотерапии или комбинированного лечения зависит от возраста, индекса массы тела и этнической принадлежности. В этой связи на первое место выходит не оценка эффективности лечения АГ, а оценка безопасности. Чем безопаснее препарат, чем меньше нежелательных явлений возникает на фоне его приема, тем больше вероятность того, что приверженность лечению будет высокой и пациент самостоятельно не прекратит лечение через несколько месяцев после его начала.

## Применение блокаторов рецепторов к ангиотензину II у пожилых пациентов

БРА удовлетворяют требованиям, предъявляемым к современному антигипертензивному препарату. Это особенно важно при лечении пожилых пациентов. В этой группе больных вопросы безопасности и эффективности терапии имеют одинаковую степень важности.

Указанная целевая группа велика: по статистике, 65% и более пациентов в возрасте 60 лет и старше страдают АГ. АГ является основным сердечно-сосудистым фактором, обуславливающим развитие и прогрессирование атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемии миокарда, которые, в свою очередь, приводят к нарушению систолической и диастолической функции миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), поражению почек и инсульту. Поэтому в настоящее время отсутствует понятие «рабочих цифр» АД и целевые значения аналогичны тем, которых необходимо достигать у более молодых пациентов, хотя снижение АД у пожилых больных должно быть менее агрессивным и более постепенным, с аккуратным титрованием доз антигипертензивных препаратов.

Изолированная систолическая АГ в пожилом возрасте (при наличии высокого пульсового АД) является независимым фактором высокого риска развития сердечно-сосудистых событий и, в частности, инсульта, особенно при наличии сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе. Несмотря на повышенный симпатический тонус и общее периферическое сосудистое сопротивление, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ведущую роль в поддержании высокого АД у пациентов с изолированной систолической АГ. Поэтому применение таких препаратов, влияющих на РААС, как ИАПФ и БРА, приводит не только к

улучшению контроля АД, но и к позитивному влиянию на ГЛЖ, торможению прогрессирования ХСН и почечной недостаточности.

## Применение блокаторов рецепторов к ангиотензину II при гипертрофии левого желудочка и хронической сердечной недостаточности

Различные антигипертензивные препараты способствуют обратному развитию ГЛЖ в разной степени и с вовлечением различных механизмов. Хорошо известно, что ИАПФ уменьшают ГЛЖ даже в дозах, которые достоверно не снижают уровень АД. Аналогичное позитивное действие БРА на ГЛЖ было продемонстрировано в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), в которое были включены более 9000 пациентов с АГ в возрасте 55–80 лет, получавших терапию лозартаном либо ателололом в течение 4 лет. В результате лозартан превзошел ателолол не только по влиянию на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, но и по степени регрессии ГЛЖ при наличии аналогичного антигипертензивного эффекта. Кроме того, частота инсультов и число новых случаев развития сахарного диабета на фоне приема лозартана была на 34% ниже, чем при применении ателолола.

На протяжении многих лет ИАПФ считаются стандартом лечения пациентов с признаками сердечной недостаточности, а при фракции выброса < 40% – независимо от наличия симптомов ХСН. БРА в настоящее время рекомендуются больным ХСН, не переносящим ИАПФ, а также в качестве дополнительной терапии в тех случаях, когда по каким-то причинам невозможно назначение β-адреноблокаторов в этой группе пациентов.

Применение БРА при ХСН изучалось в ходе целого ряда исследований. В исследовании ELITE

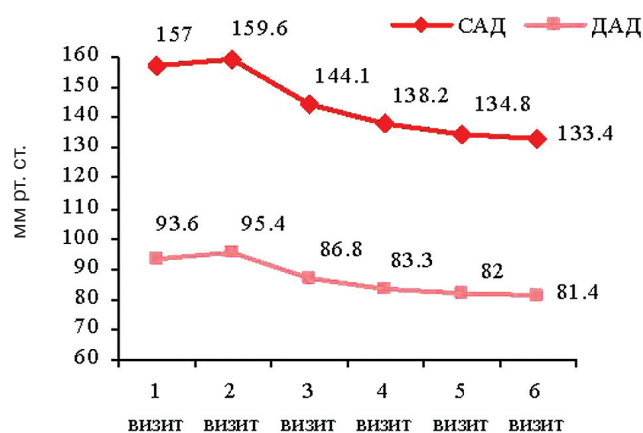


## специалисты / кардиолог

### Конечные точки в группах лозартана и ателолола у пациентов с фибрилляцией предсердий (новый субанализ исследования LIFE)

Конечные точки	Лозартан (n=157), n (%)	Ателолол (n=185), n (%)	p
Первичная комбинированная конечная точка	36 (22,9)	67 (36,2)	0,009
Сердечно-сосудистая смертность	20 (12,7)	38 (20,5)	0,048
Инсульт	18 (11,5)	38 (20,5)	0,039
Инфаркт миокарда	11 (7,0)	8 (4,3)	0,392

### Снижение САД и ДАД в ходе исследования в общей популяции



(Evaluation of Losartan in the Elderly Study) и ELITE II были включены пациенты с ХСН в возрасте 65 лет и старше, которым назначались лозартан и каптоприл. В обоих исследованиях переносимость лозартана оказалась достоверно выше (выбыли из исследования из-за развития нежелательных явлений 9,7% пациентов, принимавших лозартан, и 14,7% больных, находившихся на терапии каптоприлом). В исследовании Val-HeFT 2350 пациентам с ХСН в возрасте 65 лет и старше в дополнение к стандартной терапии назначались валсартан или плацебо в течение 23 мес. По сравнению с группой плацебо в группе пациентов, принимавших валсартан, показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности были достоверно ниже. Кроме того, отмечалось достоверное повышение класса сердечной недостаточности, уменьшение выраженности симптомов, увеличение фракции выброса и качества жизни. В самом крупном исследовании по ХСН (7601 пациент) – CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) – проводилось сравнение блокатора рецепторов к ангиотензину II кандесартана и плацебо. Прием кандесартана приводил к достоверному снижению общей смертности (ОР 0,91;  $p=0,055$ ). Кроме того, в субисследовании CHARM-

Added дополнительное назначение кандесартана к ИАПФ уменьшало показатели сердечно-сосудистой смертности и частоту госпитализаций в связи с ухудшением симптомов ХСН.

### Другие показания для применения блокаторов рецепторов к ангиотензину II

Важной особенностью БРА являются их нефропротективные свойства у больных сахарным диабетом 2-го типа. Так, в исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan) лозартан продемонстрировал уменьшение числа новых случаев нефропатии в этой группе пациентов на 35%, удвоение уровня креатинина в плазме крови на 25% и снижение частоты развития терминальной фазы заболевания почек на 28%.

В ходе проводимых субанализов вышеуказанного исследования LIFE было установлено, что у пациентов, имеющих персистирующую форму фибрилляции предсердий или пароксизмы фибрилляции предсердий в анамнезе, на фоне терапии лозартаном (в сравнении с ателололом) отмечалось достоверное снижение частоты достижения первичной комбинированной конечной точки, уменьшение показателей сердечно-сосудистой смертности и вероятности возникновения инсульта (см. таблицу).

Таким образом, одним из наиболее полно изученных БРА является лозартан. Этот препарат – практически единственный БРА, который можно при необходимости назначать 2 раза в сутки, обеспечивая тем самым более адекватный контроль АД в утренние часы. Лозартан обладает урикозурическим действием, положительно влияет на липидный спектр, обладает противовоспалительными и антиагрегантными свойствами. Переносимость лозартана соответствует переносимости других представителей этого класса препаратов и приближается к плацебо.

### Результаты проведенных клинических исследований

В исследовании Goldberg AI и соавт. (1995 г.) сравнивалась частота развития нежелательных явлений на фоне терапии различными антигипертензивными препаратами: она оказалась наименьшей при назначении монотерапии лозартаном (15,3%) и комбинации лозартана и гидрохлоротиазида (14,8%), что было сопоставимо с плацебо (15,0%); в то же время частота нежелательных явлений на фоне терапии антагонистами кальция составила 23,3%, ИАПФ – 24,7%, а  $\beta$ -адреноблокаторами – 26,5%. В том же исследовании меньше всего больных прекратили свое участие в исследовании из-за нежелательных явлений на фоне монотерапии лозартаном (2,3%), ИАПФ (2,5%), комбинации лозартана и гидрохлоротиазида (2,8%), при приеме плацебо (3,7%). Этот показатель был значительно выше в группах больных, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы (8,8%) и антагонисты кальция (9,3%).

Приверженность к лечению БРА также является одной из самых высоких, что и было продемонстрировано в работе американских авторов, опубликованной в 2002 г. в Internal Journal of Clinical Practice, которые ретроспективно проанализировали рецепты, выписанные более чем 20 000 пациентов с АГ. Оказалось, что через год после начала лечения 64% больных от исходного числа продолжали тера-



пию лозартаном (и его комбинацией с гидрохлортиазидом), 58% – ИАПФ и 50% – антагонистами кальция.

В Чехии и Словении проводилось 14-недельное многоцентровое исследование, в которое были включены 135 (41,3%) мужчин и 192 (58,7%) женщины. Средний возраст пациентов составил  $60,3 \pm 12,03$  года. Средняя продолжительность АГ у них составляла 4,4 года. Более 50% испытуемых из числа пациентов, ранее получавших лечение, были переведены с терапии ИАПФ из-за развития нежелательных явлений (кашель). Больные АГ, которые соответствовали критериям включения, проходили скрининг (сбор анамнеза, физическое обследование, лабораторные тесты и проведение 12-канальной ЭКГ), после чего производилось снижение дозы или отмена текущей антигипертензивной терапии. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу (255 человек; 78%) вошли больные с ранее диагностированной, но не леченной АГ, пациенты с неэффективной предшествующей монотерапией и пациенты, которым требовался пересмотр антигипертензивной терапии из-за развития нежелательных явлений на фоне предшествующей монотерапии. Через неделю после отмены предшествующей антигипертензивной терапии пациентам назначался лозартан в дозе 50 мг/сут (1 таблетка). Через 4 нед пациенты с недостаточным ответом на лечение (АД > 140/90 мм рт. ст.) продолжили терапию комбинированным препаратом (лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг) по 1 таблетке в сутки. Через 8 нед лечения пациенты, которые не достигли целевых значений АД ( $\leq 140/90$  мм рт.ст.), принимали ежедневно 1 таблетку лозартана и 1 таблетку комбинированного препарата (лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг). Через 11 нед лечения больные, не достигшие целевых показателей АД, продолжали лечение 1 таблеткой комбинированного препарата (лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг).

Во 2-ю группу (72 человека; 22%) вошли пациенты с неэффективной предшествующей комбинированной терапией двумя препаратами (фиксированные и нефиксированные комбинации) и больные, которым требовалась смена антигипертензивной терапии из-за развития нежелательных явлений на фоне предшествующей комбинированной терапии (фиксированные и не-

фиксированные комбинации). Через неделю после отмены предшествующей антигипертензивной терапии было начато лечение 1 таблеткой комбинированного препарата (лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг) в сутки. Через 4 нед лечения пациенты, не достигшие целевых значений АД (>140/90 мм рт. ст.), продолжили ежедневный прием 1 таблетки лозартана и 1 таблетки комбинированного препарата (лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг). Через 8 нед лечения больным, которые не достигли целевого уровня АД ( $\leq 140/90$  мм рт.ст.), проводилась терапия 1 таблеткой комбинированного препарата (лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг) в сутки.

Пациентам с сахарным диабетом назначались максимальные дозы лозартана и комбинированного препарата (лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг): по 1 таблетке каждого (максимальная рекоменду-

емая доза гидрохлортиазид у пациентов с сахарным диабетом составляет 12,5 мг/сут).

На фоне приема лозартана и комбинированных препаратов (лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг и лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг) отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение уровней систолического и диастолического АД (см. рисунок).

Терапевтическая эффективность исследуемых препаратов оценивалась на основании снижения уровня АД. К концу исследования у 88,8% пациентов уровень АД составил 140/90 мм рт. ст. или ниже («очень хороший» эффект); у 6,2% было отмечено снижение систолического АД не менее чем на 10 мм рт.ст., а диастолического АД не менее чем на 5 мм рт. ст. («хороший» эффект); у 2,8% пациентов было отмечено снижение систолического АД на 10 мм рт.ст. и более или диастолического АД на 5 мм рт. ст. и более («удовлетворительный»



специалисты / кардиолог



## Режим дозирования лекарственного препарата

### ЛОРИСТА® (лозартан)

Принимать внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность приема – 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия: средняя суточная доза составляет 50 мг. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 3–6 недель терапии. У некоторых пациентов можно достичь более выраженного эффекта путем увеличения дозы препарата до 100 мг/сут в два приема или в один прием. Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза составляет 12,5 мг/сут в один прием. Для того чтобы достичь обычной поддерживающей дозы в 50 мг/сут дозу препарата необходимо увеличивать постепенно, с интервалами в одну неделю (например, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг при однократном приеме в сутки).

Доза препарата должна увеличиваться по следующей схеме:

1-я неделя: с 1-го по 7-й день – по 1 таблетке 12,5 мг 1 раз/сут;

2-я неделя: с 8-го по 14-й день – по 1 таблетке 25 мг 1 раз/сут;

3-я неделя: с 15-го по 21-й день – по 1 таблетке 50 мг 1 раз/сут;

4-я неделя: с 22-го по 28-й день – по 1 таблетке 50 мг 1 раз/сут.

Снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка: стандартная начальная доза Лористы составляет 50 мг в сутки в один прием. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлоротиазид в низких дозах и/или увеличена доза Лористы до 100 мг/сут.

Защита почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с протеинурией: стандартная начальная доза Лористы составляет 50 мг/сут в один прием. Доза препарата может быть увеличена до 100 мг/сут с учетом снижения АД.

*Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.*

эффект); у 2,2% пациентов систолическое АД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст., а диастолическое АД – менее чем на 5 мм рт. ст. («неудовлетворительный» эффект).

Общеклиническая эффективность исследуемых препаратов оценивалась на основании снижения уровня АД и возникновения нежелательных явлений. К концу исследования у 85,4% пациентов АД составило 140/90 мм рт.ст. или ниже без развития нежелательных явлений («отличная» клиническая эффективность). У 3,7% пациентов АД составило 140/90 мм рт. ст. и ниже, а нежелательные явления были выражены незначительно («очень хорошая» клиническая эффективность). У 6,5% пациентов систолическое АД снизилось не менее чем на 10 мм рт. ст., а диастолическое АД – не менее чем на 5 мм рт. ст. без развития нежелательных явлений («хорошая» клиническая эффективность). У 2,8% пациентов уровень АД составил 140/90 мм рт. ст. и ниже; либо

отмечалось снижение систолического АД не менее чем на 10 мм рт.ст., а диастолического АД – не менее чем на 5 мм рт. ст. (при этом нежелательные явления были выражены умеренно, не приводили к отмене лечения) или только систолическое АД снижалось не менее чем на 10 мм рт. ст. или диастолическое АД – не менее чем на 5 мм рт. ст. без развития нежелательных явлений («удовлетворительная» клиническая эффективность). У 1,6% пациентов уровень АД составил 140/90 мм рт. ст. и ниже, однако развились серьезные нежелательные явления, которые приводили к отмене лечения; или систолическое АД снижалось менее чем на 10 мм рт. ст., а диастолическое АД – менее чем на 5 мм рт. ст.; либо возникали серьезные нежелательные явления, которые приводили к прекращению лечения («неудовлетворительная» клиническая эффективность).

Была также проведена оценка динамики качества жизни. К концу ис-

следования 76,1% пациентов чувствовали себя хорошо, лучше, чем на предшествующей антигипертензивной терапии; у 22% пациентов проводимое лечение не отразилось на общем самочувствии; у 0,9% пациентов нежелательные явления были слабо выражены и не беспокоили их; у 0,9% пациентов нежелательные явления доставляли беспокойство, хотя отмены препаратов не требовалось.

В ходе исследования было зарегистрировано в общей сложности 47 нежелательных явлений. Досрочно выбыли из исследования 5 (1,5%) пациентов: 3 (0,9%) пациента из-за ангионевротического отека, головокружения и гипертонического криза и 2 (0,6%) пациента из-за развития инсультов, расцененных как не связанные с исследуемыми препаратами. У 33 (10%) пациентов в ходе исследования были зафиксированы нежелательные явления. Наиболее частыми были головокружение (3,1%) и головная боль (1,2%). Другие нежелательные явления встречались менее чем у 1% пациентов, были выражены незначительно и в большинстве случаев были транзиторными. Более половины нежелательных явлений были расценены как не связанные с приемом исследуемых препаратов.

Таким образом, лозартан зарекомендовал себя эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, что позволит терапевтам и кардиологам применять его в клинической практике по следующим показаниям:

- Артериальная гипертензия (в соответствии с Европейскими рекомендациями 2007 г.) в сочетании с сердечной недостаточностью, перенесенным инфарктом миокарда, диабетической нефропатией, протеинурией/микроальбуминурией, гипертрофией левого желудочка, фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом и при непереносимости ИАПФ;

- Хроническая сердечная недостаточность (при непереносимости ИАПФ).

