

Ефекти сартанів при хронічній серцевій недостатності у практиці сімейного лікаря (Огляд літератури)

Н.В. Деміхова

Сумський державний університет

Сартани зарекомендували себе як незамінні препарати при лікуванні таких соціально значущих захворювань, як артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет. Їхня дія при цьому багатогранна і визначається не лише антигіпертензивним ефектом, а й нормалізацією функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у цілому, а також нефропротекцією, нейроцитопротекцією, метаболічною дією та впливом на сполучну тканину.

Ключові слова: сартани, хронічна серцева недостатність, плейотропні ефекти.

У патогенезі хронічної серцевої недостатності (ХСН) вже на ранній стадії мають значення порушення рівноваги ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і симпатoadреналої системи, активація утворення вазоактивних нейрогормонів, вазопресину, брадикініну, простагландинів [7, 19]. Ці зміни на початку захворювання є компенсаторними і повинні підтримати нормальний серцевий викид. При подальшому розвитку ХСН вони зумовлюють розвиток ремоделювання міокарда, систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [14, 17, 20, 23]. Сучасна концепція лікування серцевої недостатності у першу чергу повинна нормалізувати функціонування систем гомеостазу, запобігти прогресуванню хвороби і захистити органи-мішені [1, 3].

Мета роботи: проведення аналізу ефектів сартанів у лікуванні ХСН, що є актуальним в практиці сімейного лікаря.

Поворотним моментом у розумінні значущості активації РААС у розвитку патології різних органів стало виявлення локальних тканинних РААС, знайдених у клітинах нирок, серця, мозку, ендотелії судин та інших тканинах. При гіперактивації тканинних РААС секреція основного субстрату цієї системи – ангіотензину II – тканиною нирок, серця, ендотелією судин підвищується в багато разів. Зокрема встановлено, що локально ниркова концентрація ангіотензину II в тисячі разів перевищує його вміст у плазмі крові. Механізми патогенної дії ангіотензину II зумовлені не тільки його потужною вазоконстрикторною дією, але і проліферативною, прооксидантною і протромбогенною активністю. Активуючи цілий комплекс цитокінів, анготензину II зумовлює розвиток фіброзу і склерозу тканини, в якій він локально синтезований, будь це тканина нирок, серця, судини сітківки або ендотелії судин [11, 28]. Тому сьогодні абсолютно неможливо уявити терапевтичну практику без застосування блокувальних ренін-ангіотензинової системи [2, 4, 9].

Існуючі рекомендації з лікування серцевої недостатності разом із серцевими глікозидами, діуретиками, бета-адреноблокаторами включають і засоби, що впливають на РААС, – інгібітори АПФ і сартани [24, 25]. Теоретично перевага дії сартанів полягає у більш селективному пригніченні РААС без впливу на калікреїн-кінінову та інші нейрогуморальні системи, які відіграють роль у патогенезі ХСН [5, 16].

Позитивний ефект сартанів при серцевій недостатності

був продемонстрований у дослідженнях Val-ELITE, HeFT, RALES, MERIT-HF, CHARM, VALIANT та ін. Необхідно відзначити, що оцінка переваг сартанів або інгібіторів АПФ при лікуванні серцевої недостатності не є однозначною. Результати клінічних досліджень із порівняльної ефективності є суперечливими. У той самий час найкращі результати отримані при поєднанні препаратів обох груп і ще більш оптимістичні – при поєднанні з бета-адреноблокаторами і антагоністами альдостерону. Зараз все більше стали використовувати принцип «повної блокади» РААС і симпатoadреналої системи при лікуванні серцевої недостатності, який, мабуть, є найбільш патогенетично виправданий [15].

Нефропротективна дія. Протеїнурія і мікроальбумінурія є прогностично несприятливими та свідчать про прогресування ураження нирок і розвиток хронічної ниркової недостатності. У пацієнтів із нефропатією при цукровому діабеті (ЦД), ураженні нирок у рамках АГ та іншими станами зменшення протеїнурії віддаляє розвиток несприятливих наслідків і необхідність проведення гемодіалізу.

У даний час нефропротективний ефект інгібіторів АПФ вважається доведеним. Що стосується сартанів, однозначної думки поки немає. Існує кілька рандомізованих клінічних досліджень, що продемонстрували дію сартанів у пацієнтів з АГ у поєднанні з діабетичною нефропатією. У дослідженні RENAAL було встановлено, що застосування лозартану порівняно з плацебо зумовлює зниження протеїнурії на 35%, частоти збільшення більш ніж у 2 рази рівня сироваткового креатиніну – на 25% і ризику розвитку термінальної ниркової недостатності – на 28%.

Схожі результати стосовно іншого сартану – ірбесартану були отримані в дослідженнях IDNT і IRMA 2.

Існують два мета-аналізи, проведених J.P. Casas і співавторами, R. Kunz і співавторами, опублікованих у 2005 і 2008 роках відповідно [13, 21]. У першому дослідженні проаналізовано дані майже 40 тис. пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу і без нього, включених до 127 випробувань різного дизайну, з оцінюванням впливу антигіпертензивних препаратів на ниркові кінцеві точки (пооява і прогресування протеїнурії і мікроальбумінурії, термінальні виникнення термінальної ниркової недостатності, потреба в гемодіалізі та пересадці нирки та ін.). Було виявлено, що як інгібітори АПФ, так і сартани не мають особливих переваг перед іншими класами гіпотензивних препаратів, а нефропротективний ефект в основному залежить від досягнення цільового рівня АТ. Автори роблять висновок, що необхідно більш ретельне вивчення даної проблеми з проведенням великих досліджень, безпосередньо присвячених оцінці функції нирок.

Другий мета-аналіз включав рандомізовані клінічні дослідження серед пацієнтів із ЦД і нирковою патологією, що мали мікроальбумінурію або протеїнурію, в яких оцінювалася ефективність сартанів порівняно з плацебо, інгібіторами АПФ та їхніми комбінаціями та іншими антигіпертензивними препаратами. Було продемонстровано, що антипро-

теїнуричний ефект сартанів та інгібіторів АПФ порівнянний і достовірно відрізняється від такого у плацебо і антагоністів кальцію. При цьому не мають значення гіпотензивний ефект, ступінь і причини нефропатії. Будь-яких переваг при використанні комбінації інгібіторів АПФ і сартанів не було отримано внаслідок малого числа спостережень і особливостей дизайну проаналізованих досліджень [18, 22].

Таким чином, можна констатувати, що в цілому сартани мають захисну дію на нирки при АГ та ЦД. Істинне їхнє значення може бути оцінено лише після отримання результатів декількох великих рандомізованих клінічних досліджень, які очікуються в найближчі 5 років [26].

Нейроцитопroteкція. Виявлено, що сартани відіграють важливу роль у забезпеченні захисту головного мозку при АГ. Уперше це було встановлено в дослідженні LIFE. При застосуванні лозартану зафіксована більш низька частота виникнення інсульту порівняно з бета-адреноблокатором атенололом (5,0% і 6,7% відповідно) [6, 8, 12]. Частота реєстрації інших кінцевих точок (серцево-судинна і загальна смертність, інфаркт міокарда) була однаковою в обох групах. Аналогічні результати були отримані в дослідженні SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) при застосуванні кандесартану [10]. Крім цього, його використання покращувало когнітивні функції у літніх пацієнтів з АГ [15]. Як вважають деякі дослідники, позитивний вплив сартанів на головний мозок пов'язаний не тільки з їхнім гіпотензивним ефектом, але і з прямим впливом на АТ₁-рецептори у нейронах та ендотелії мозкових судин. Тому за деякими даними сартани ефективні і у нормотензивних пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком.

Метаболічні ефекти. Теза про метаболічну активність сартанів, препаратів, які а ргіогі визнані метаболічно нейтральними, може здатися абсурдною. Проте в клінічних дослідженнях було встановлено їхній регуляторний вплив на вуглеводний і жировий обміни. Найбільш значущі ефекти сартанів проявилися у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Результати кількох завершених останнім часом експериментальних досліджень свідчать про зменшення інсулінорезистентності тканин за рахунок стимуляції ядерних PPAR-γ-рецепторів клітин жирової, м'язової тканин і гепатоцитів, причому ефект цей порівнянний з дією пероральних гіпоглікемічних препаратів.

У клініці доведеним є зменшення захворюваності на ЦД у пацієнтів, які отримують сартани як антигіпертензивний засіб або в комплексній терапії серцевої недостатності. Цю властивість доведено для лозартану (LIFE), валсартану (VALUE) і кандесартану в нещодавно завершеному дослідженні CHARM [29].

Эффекты сартанов при хронической сердечной недостаточности в практике семейного врача (Обзор литературы) Н.В. Демикова

Сартаны зарекомендовали себя как незаменимые препараты при лечении таких социально значимых заболеваний, как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет. Их действие при этом многогранно и определяется не только антигипертензивным эффектом, но и нормализацией функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в целом, а также нефропротекцией, нейроцитопroteкцией, метаболическим действием и влиянием на соединительную ткань.

Ключевые слова: сартаны, хроническая сердечная недостаточность, плейотропные эффекты.

Зі стимуляцією PPAR-γ-рецепторів пов'язані також гіполіпемічні ефекти сартанів (зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, підвищення вмісту антиатерогенних ЛПВЩ). Гіперурикемія є одним із компонентів метаболічного синдрому і незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань.

На сьогодні встановлено, що сартани мають виражений гіпоурикемічний ефект. Кращий ефект на рівень сечової кислоти справляє лозартан (50–100 мг/добу), потім валсартан (80–160 мг/добу), ірбесартан (150–300 мг/добу) і кандесартан (8–16 мг/добу). Урикозурична дія сартанів супроводжується збільшенням екскреції оксипуринолу. Препарати цієї групи підсилюють виведення уратів із сечею за рахунок зменшення їхньої реабсорбції в проксимальних канальцях нирок. Урикозуричний ефект зберігається і при їхньому сумісному застосуванні із сечогінними засобами, завдяки чому попереджується спричинене діуретиками підвищення рівня сечової кислоти в крові. Індукована ангіотензином II продукція супероксиду є результатом прямої стимуляції нікотинамідаденіннуклеотидфосфатоксидази, здійснюваної через АТ₁-рецептори, і у хворих на подагру вона блокується лозартаном [29, 30]. Таким чином, сартани мають комплексний позитивний вплив на метаболічний статус у пацієнтів з ЦД і високим серцево-судинним ризиком.

Вплив на сполучну тканину. Експериментальні дані, отримані в кінці 2006 року, засвідчили, що у мишей з моделлю синдрому Марфана застосування лозартану приводило до зміцнення стінки аорти, запобігало її розширенню і розриву [27]. Лозартан також сприяв відновленню м'язів при експериментальній моделі іншого спадкового захворювання – міодистрофії Дюшенна. Учені пов'язують це зі здатністю лозартану блокувати трансформуваний фактор росту бета, потужний стимулятор вироблення колагену. Заплановані і проводяться три клінічних випробування лозартану у пацієнтів з синдромом Марфана, в яких вивчається його активність щодо можливого попередження розвитку аневризми аорти та її ускладнень порівняно з бета-адреноблокаторами – атенололом і пропранололом.

ВИСНОВКИ

Таким чином, сартани зарекомендували себе як незамінні препарати у лікуванні таких соціально значущих захворювань, як АГ, серцева недостатність, цукровий діабет. Їхня дія при цьому багатогранна і визначається не лише антигіпертензивним ефектом, а й нормалізацією функціонування РААС у цілому, а також нефропротекцією, нейроцитопroteкцією, метаболічною дією та впливом на сполучну тканину.

Sartans` effects of chronic heart failure in a family doctor practice (literature review) N.V. Demikhova

Sartans are the essential drugs in the treatment of socially significant diseases such as hypertension, chronic heart failure, diabetes. Their effects are determined not only antihypertensive effect, they have normalization renin-angiotensin-aldosterone system in general, and nephroprotection, neurocytoprotection, metabolic effect and effect on connective tissue.

Key words: sartans, chronic heart failure, pleiotropic effects.

Сведения об авторе

Демикова Надежда Владимировна – Кафедра семейной медицины Сумского государственного университета, 40007, г. Сумы, ул. Р.-Корсакова, 2; тел.: (050) 249-06-92. E-mail: nadezhda-sumy@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 6–16.
2. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
3. Белоусов Ю.Б. Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности / Ю.Б. Белоусов, А.А. Упницкий, Н.Ю. Ханина // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – С. 2–9.
4. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: рук. для врачей / М.А. Гуревич. – М.: Практическая медицина, 2008. – 414 с.
5. Жиров И.В. Эналаприл и хроническая сердечная недостаточность: старый друг лучше новых двух? / И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // Труд. пациент. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 6–10.
6. Мойсеенко В.О. Патогенетичне обґрунтування використання лозартану у хворих на хронічну хворобу нирок з безсимптомною гіперурикемією / В.О. Мойсеєнко, О.В. Карпенко, Е.К. Красюк // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 2 (34). – С. 48–52.
7. Нигматуллина Р.П. Состояние симпатико-адреналовой системы у больных хронической сердечной недостаточностью / Р.П. Нигматуллина [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 4. – С. 32–36.
8. Семеновых П.С. Нефропротекторные эффекты лористы (лосартана) у больных диабетической нефропатией / П.С. Семеновых, И.И. Топчий, В.Ю. Гальчинская // Артериальная гипертония. – 2012. – № 5 (13). – С. 45–47.
9. Хроническая сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков и др. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 336 с.
10. Barrios V. Candesartan in the treatment of hypertension: what have we learnt in the last decade? / V. Barrios, C. Escobar // Expert Opin. Drug Saf. – 2011. – Vol. 10, № 6. – P. 957–968.
11. Bernal J. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diastolic heart failure: potential for pharmacologic intervention / J. Bernal, S. Pitta, D. Thatai // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2006. – Vol. 6, № 6. – P. 373–381.
12. Brenner B.M. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy? / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D.De Zeeuw [et al.] // New Eng. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 861–869.
13. Casas J.P. Effect of inhibitors of the rennin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and metaanalysis / J.P. Casas, W. Chua, S. Loukogeorgakis et al. // Lancet. – 2005. – Dec. 10. – Vol. 366. – P. 2026–2033.
14. Cohen-Solal A. Diastolic heart failure / A. Cohen-Solal // Rev. Prat. – 2010. – Vol. 60, № 7. – P. 933–934.
15. Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in the hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
16. Ezekowitz J.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials / J.A. Ezekowitz, F.A. McAlister // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 469–477.
17. Ha J.W. Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective / J.W. Ha, J.K. Oh // J. Cardiovasc. Ultrasound. – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 86–95.
18. House A.A. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes / A.A. House, M. Haapio, J. Lassus [et al.] // Am. J. Kidney. Dis. – 2010. – Vol. 56. – P. 759–773.
19. Isnard R. Pathophysiology of heart failure for clinicians / R. Isnard // Rev. Prat. – 2010. – Vol. 60, № 7. – P. 916–920.
20. Janardhanan R. Therapeutic approaches to diastolic dysfunction / R. Janardhanan, A.S. Desai, S.D. Solomon // Curr. Hypertens. Rep. – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 283–291.
21. Kunz R. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin-angiotensin system on proteinuria in renal disease / R. Kunz, C. Friedrich, M. Wolbers, J.F.E. Mann // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 30–48.
22. Lewis E.J. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, W.R. Clarke [et al.] // New Eng. J. Med. – 2001. – № 145. – P. 851–860.
23. Massie B.M. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / B.M. Massie, P.E. Carson, J.J. McMurray // New Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2456–2467.
24. Matchar D.B. Systematic review: comparative effectiveness of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension / D.B. Matchar, D.C. McCrory, L.A. Orlando [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 16–29.
25. McAlister F.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials / F.A. McAlister [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 505–514.
26. Metra M. Treatment of heart failure in the elderly: never say it's too late / M. Metra, L. Cas, B. Massie // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30. – P. 391–393.
27. Riulope L.M. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of the clinical trial evidence / L.M. Riulope, J. Segura // Clin. Ther. – 2003. – Vol. 25, № 12. – P. 3044–3064.
28. Sciarretta S. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction / S. Sciarretta [et al.] // Clin. Sci (Lond). – 2009. – Vol. 116, № 6. – P. 467–477.
29. Takahashi S. Effects of combination treatment using anti-hyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartane on uric acid metabolism / S. Takahashi, Y. Moriwaki, T. Yamamoto [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 572–575.
30. Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia / W. Taylor // Clin. Med. – 2002. – Vol. 80, № 2. – P. 77–78.
31. Zucker I.H. Neurohumoral stimulation / I.H. Zucker, K.P. Patel, H.D. Schultz // Heart Fail. Clin. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 87–99.

Статья поступила в редакцию 27.02.2015