

лозартан
СЕНТОР

КО-СЕНТОР
лозартан+гидрохлоротиазид



КОНТРОЛЬ НАД ГИПЕРТЕНЗИЕЙ



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

*Теперь доступен
в фиксированных
комбинациях!*

Комфортная терапия АГ,
продлевающая жизнь



Р. Б. UA/10087/01/01 (02.03) от 01.10.2009 г.


Рихтер Гедеон
Основано в 1901 году

Органопротекторные возможности комбинированной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском

Т.Г. Осташевская, Е.В. Карпенко, С.С. Кисиль, Э.К. Красюк, Н.Г. Алексева, И.В. Пасько, Л.В. Росяева, Ю.В. Рязанова-Альмужная

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одним из важнейших предикторов сердечно-сосудистой смертности. Терапия пациентов из группы высокого кардиоваскулярного риска базируется на применении блокаторов РААС, в том числе блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан). Результаты исследования показывают, что комбинированная терапия лозартаном (Сентор) в сочетании с Верошпироном имеет широкие кардио- и нефропротекторные возможности у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, кардиоваскулярный риск, артериальная гипертензия, лозартан, гидрохлоротиазид.

Введение

Термин «кардиоваскулярный риск» (КВР) является одним из важных понятий доказательной медицины и клинической эпидемиологии. Как известно, некоторые факторы КВР практически невозможно модифицировать (отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) семейный анамнез, мужской пол, возраст), другие полностью зависят от образа жизни (курение, несбалансированное питание, недостаточная физическая активность, избыточная масса тела). Определенная группа факторов КВР представлена клиническими симптомами или синдромами (артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром), субклиническими признаками поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), альбуминурия, повышение жесткости стенки артерий и др.). Можно выделить и так называемые патофизиологические факторы риска — дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия, повышенное содержание в крови С-реактивного белка (СРБ), гипергомоцистеинемия, гиперурикемия. Бесспорно, риск смерти от ССЗ повышается при наличии уже диагностированных ССЗ, сахарного диабета, хронической болезни почек (ХБП). У большинства пациентов наблюдается сочетание нескольких факторов КВР, например обусловленных определенным образом жизни или связанных патогенетически (Шальнова С.А. и соавт., 2005; Mancía G. et al., 2009). Часто выявляют комбинацию следующих факторов КВР: курение, избыточная масса тела, АГ, поражение почек, гиперхолестеринемия. Среди населения Украины доля лиц, не имеющих ни одного фактора КВР,

составляет лишь 15,3%, у 33,9% отмечают 1 фактор риска, у 28,2% — 2 фактора, 22,6% — ≥3 факторов КВР (Коваленко В.Н., 2007).

Среди пациентов с ХБП уровень КВР превышает аналогичный показатель в основной популяции. По данным Европейской почечной ассоциации (European Renal Association), поражения сердечно-сосудистой системы являются наиболее частыми причинами смерти больных ХБП. В недавних эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что до терминальной стадии ХБП доживают лишь около 10% больных. Так, кардиоваскулярная смертность среди лиц с ХБП 2–5-й стадии в 5–20 раз выше, чем в общей популяции. Среди причин смерти пациентов с ХБП 4–5-й стадии инфаркт миокарда (ИМ) составляет 7–15%, внезапная кардиальная смерть, обусловленная фатальными нарушениями ритма сердца, — 12–27%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 3–5% (Mancía G. et al., 2009). В современных рекомендациях расширен перечень «почечных маркеров» поражений органов-мишеней: включено определение клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Cockcroft — Gault или MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) как более точных маркеров КВР на фоне дисфункции почек.

Повышение экскреции альбумина с мочой в пределах 30–300 мг/сут свидетельствует о наличии микроальбуминурии, которая является ранним маркером поражения почек, а также проявлением системной эндотелиальной дисфункции. Часто микроальбуминурия может быть единственным показателем, позволяющим

подтвердить наличие субклинического течения ХБП. Помимо того, она является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений, наличие микроальбуминурии повышает вероятность развития хронической почечной недостаточности (ХПН).

Известно, что альдостерон оказывает прямое повреждающее действие на миокард и приводит к нарушению его функций, что может вызвать прогрессирующее сердечной недостаточности (СН), помимо того, это способствует усилению процессов коллагенообразования и прогрессированию ХБП. Кроме того, уровень альдостерона в плазме крови — это не только маркер общей смертности, но и предиктор развития СН, желудочковой аритмии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Таким образом, применение блокаторов альдостерона положительно отражается на выживаемости больных с ССЗ, а также позволяет улучшить клинический исход у таких пациентов.

На сегодня в Европе проведены крупные клинические исследования с использованием блокаторов альдостерона. В исследовании RALES (The Randomized Aldosterone Evaluation Study) принимали участие пациенты с тяжелой СН, которые получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и петлевые диуретики, некоторые — дигоксин. В ходе исследования сравнивали эффективность блокатора альдостерона (спиронолактона) и плацебо. Результаты исследования демонстрируют, что среди пациентов, принимающих блокаторы альдостерона, общая смертность на 30% ниже, чем в группе плацебо. Дизайн исследования EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction

Heart Failure Efficacy and Survival Study) предполагал участие пациентов, перенесших ИМ, с дисфункцией ЛЖ и признаками СН, которые получали эплеренон или плацебо (в дополнение к терапии иАПФ и блокаторами β -адренорецепторов). Результаты указанного исследования также подтверждена эффективность применения блокатора альдостерона — в основной группе смертность от всех причин снизилась на 31%.

В руководствах ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 2007 г. указано, что долгосрочную терапию блокаторами альдостерона следует назначать пациентам, перенесшим ИМ с элевацией сегмента ST (ST-Segment Elevation Myocardial Infarction — STEMI), с фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$, признаками СН либо сахарным диабетом (СД), а также с отсутствием выраженного нарушения функции почек либо гиперкалиемии (уровень калия в плазме крови $\leq 5,0$ ммоль/л), несмотря на прием иАПФ в терапевтических дозах. Под нарушением функции почек подразумевается уровень креатинина для мужчин $\geq 2,5$ мг/дл и ≥ 2 мг/дл для женщин (класс доказательности I, уровень доказательств А).

В настоящее время в клинической практике применяют следующие классы препаратов, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС): иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона и прямые ингибиторы ренина. Каждый из этих классов лекарственных средств занимает важное место в лечении пациентов с высоким КВР. Для ряда препаратов, влияющих на активность РААС, в крупных рандомизированных исследованиях представлены доказательства их органопротекторного потенциала.

Одна из ключевых позиций в современных рекомендациях по ведению пациентов с высоким КВР — необходимость применения антигипертензивных препаратов, не только способных снижать АД, но и обладающих выраженными кардио-, нефро-, ангио- и церебропротекторными свойствами, а также улучшающими прогноз заболевания (Casas J.P. et al., 2005). Под эти критерии подпадают лекарственные средства, ингибирующие активность РААС, в том числе иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (сартаны).

Как правило, выбор между представителями этих классов определяется конкретной клинической ситуацией. Вместе с тем важным преимуществом сартанов является отличная переносимость и высокая приверженность больных терапии. Первым представителем сартанов, доказавшим свою эффективность у пациентов групп высокого риска, является лозартан. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), включавшего 9193 пациента с АГ и гипертрофией ЛЖ, продемонстрировали эффективное воздействие лозартана на «жесткие» конечные точки при АГ (Dahlöf B. et al., 2002). В группе больных,

получавших лозартан, по сравнению с пациентами контрольной группы, принимавших блокатор β -адренорецепторов атенолол, отмечен достоверно более значительный регресс степени гипертрофии ЛЖ (регресс в группе лозартана составил 10,2%, атенолола — 4,4%; $p < 0,0001$). Это различие не зависело от влияния исследуемых препаратов на АД, поскольку антигипертензивный эффект лозартана и атенолола, по данным LIFE, сопоставим. Влияние лозартана на регресс гипертрофии ЛЖ тем более важно, что этот показатель у больных АГ считается одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от кардиоваскулярных причин (Wachtell K. et al., 2007).

Кроме того, в исследовании LIFE доказана возможность улучшения прогноза у пациентов с АГ при использовании сартана. В группе лозартана отмечали достоверное ($p = 0,021$) снижение риска развития ИМ, инсульта и смерти от кардиоваскулярных причин на 13% по сравнению с группой атенолола. Кроме того, у больных СД 2-го типа и АГ лозартан снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них на 25% ($p = 0,031$), а также обеспечивал снижение общей смертности на 39% ($p = 0,001$). Более того, на фоне применения лозартана риск развития новых случаев СД снизился на 25% ($p < 0,001$).

Важным фактором, обуславливающим позитивные клинические эффекты лозартана, является использование оптимальной дозы препарата, которая составила в исследовании LIFE в среднем 82 мг/сут. В ходе анализа результатов исследования был выявлен целый ряд дополнительных органопротекторных эффектов лозартана. Так, в группе пациентов, получавших лозартан, отмечали достоверное уменьшение толщины комплекса интима — медиа сонных артерий на 7,9%, а в группе атенолола — на 1,7% ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов без исходной фибрилляции предсердий терапия, базирующаяся на лозартане, обеспечивала снижение частоты возникновения фибрилляции предсердий на 33% ($p = 0,001$).

Еще одним клиническим эффектом лозартана, выявленным в ходе исследования LIFE, является достоверное снижение уровня мочевой кислоты сыворотки крови на 29% ($p = 0,004$). В настоящее время лозартан — первый представитель своего класса с доказанной способностью влиять на гиперурикемию (Puig J.G. et al., 1999; Rayner V.L. et al., 2006). Способность лозартана снижать уровень мочевой кислоты имеет важное значение для пациентов с кардиоваскулярной патологией, так как уровень мочевой кислоты считается независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от сердечно-сосудистых причин (Höieggan A. et al., 2004).

Нефропротекторные свойства лозартана убедительно продемонстрированы в крупном рандомизированном исследо-

вании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan), в котором принимали участие 1513 больных АГ, СД 2-го типа и нефропатией (Brenner V.M. et al., 2001). Добавление лозартана в оптимальной суточной дозе к проводимой антигипертензивной терапии сопровождалось снижением риска удвоения уровня сывороточного креатинина на 25% ($p = 0,006$) и вероятности развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) на 28% ($p = 0,002$). Кроме того, в группе лозартана на 35% уменьшилась выраженность протеинурии ($p < 0,001$).

Нефропротекторный эффект лозартана не связан с собственно антигипертензивным эффектом, так как степень снижения АД была сопоставимой в группе сартана и в контрольной группе пациентов, получавших другую гипотензивную терапию (Eijkelkamp W.B. et al., 2007). Важно и то, что у пациентов с СД 2-го типа применение лозартана сопровождается уменьшением оксидантного стресса и улучшением эндотелиальной функции (Flammer A.J. et al., 2007). Многие факторы КВР, в том числе гипергликемия, способствуют ухудшению функции эндотелия, что обуславливает развитие и прогрессирование атеросклероза и его осложнений. Поэтому возможность восстановления эндотелиальной функции является одной из важных задач в лечении больных с высоким КВР, в том числе с нарушениями углеводного обмена.

Позитивные результаты исследования RENAAL во многом обусловлены применением сартана в оптимальной дозе — 71% пациентов получали лозартан по 100 мг/сут. Данный факт подтверждается данными исследования ROAD, в ходе которого у пациентов с ХБП оценивали влияние лозартана в стандартной и высокой дозе на функцию почек. В группе пациентов, принимавших лозартан в дозе 100 мг/сут, первичная конечная точка (время до удвоения сывороточного креатинина, развитие ТПН или смерти) достигалась на 53% реже по сравнению с группой принимавших препарат в дозе 50 мг/сут ($p = 0,022$) при сопоставимой гипотензивной эффективности (Hou F.F. et al., 2007).

Доказана также эффективность применения лозартана у пациентов с ХСН. Авторы крупного исследования ELITE II оценивали влияние лозартана и каптоприла (представитель группы иАПФ) на общую смертность, риск развития внезапной смерти и тяжелых осложнений ХСН. Препараты оказали сопоставимое влияние на прогноз больных ХСН, однако лечение лозартаном ассоциируется с меньшей частотой возникновения побочных эффектов (9,7% против 14,7%, $p < 0,001$) (Pitt B. et al., 2000).

В исследовании HEAAL установлено преимущество применения лозартана в высоких дозах для дополнительной органопротекции: у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ лозартан в су-

точной дозе 150 мг более существенно снижает частоту летальных исходов от всех причин или госпитализации по поводу СН по сравнению с лозартаном в дозе 50 мг/сут ($p=0,027$) (Konstam M.A. et al., 2009).

В целом блокаторы рецепторов ангиотензина обладают широким профилем безопасности и переносимости, редко вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции, не проявляют гипотонического эффекта первой дозы, а внезапная отмена препарата не сопровождается синдромом рикошета; кроме того, толерантность или эффект «ускользания» контроля артериального давления наблюдаются редко. Возникающие в редких случаях побочные эффекты не являются серьезными, не требуют отмены препарата. Блокаторы рецепторов ангиотензина действуют вне зависимости от возраста, пола, расы, но следует помнить о том, что максимальный антигипертензивный эффект при их применении проявляется через довольно длительное время — от 2 до 4–5 нед (в зависимости от химической структуры сартана).

Целью нашего исследования было сравнение эффективности и переносимости комбинированной терапии с использованием лозартана — препарата Сентор («Рихтер Гедеон», Венгрия) — в сочетании с одним из диуретиков (гидрохлортиазид или спиронолактон) в плане контроля АД, функции почек, динамики морфофункциональных показателей работы сердца.

Объект и методы исследования

В исследование включены 43 больных АГ I–II степени: 23 женщины и 20 мужчин в возрасте 51–74 года (в среднем $66,4 \pm 1,6$ года), которые находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 3 Киева. Критериями исключения были вторичная АГ, индекс массы тела ≥ 35 кг/м², воспалительные заболевания почек, клинические проявления ИБС, СН III–IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association), СД, декомпенсированные заболевания печени, сложные нарушения сердечного ритма, выраженная патология клапанов сердца и другие заболевания, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, офисное и суточное мониторирование АД, определяли суточную экскрецию альбумина с мочой, уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), высокой плотности (ЛПВП), очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты и СРБ в плазме крови, СКФ. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (23 человека) получала Сентор в дозе 100 мг/сут и ги-

дрохлортиазид 25 мг/сут, 2-я (20 человек) — Сентор 100 мг/сут в комбинации со спиронолактоном (Верошпирон, «Рихтер Гедеон») 50 мг/сут. Состояние функции почек оценивали по уровню креатинина в крови, величине СКФ и наличию микро- или макроальбуминурии. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием Microsoft Excel 7.0.

Результаты и их обсуждение

Целевые уровни АД были достигнуты к 7–10-му дню у 65% пациентов 1-й и у 72% — 2-й группы. Через 3 мес терапии лозартаном уровень среднесуточного систолического АД (САД) снизился со 157 ± 2 до 136 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,001$), диастолического АД (ДАД) — с 89 ± 2 до 79 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,001$), офисного САД и ДАД — соответственно со 165 ± 2 до 135 ± 3 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и с 92 ± 2 до 81 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Комбинация Сентор + Верошпирон оказывает положительное влияние на функцию почек: у пациентов 2-й группы отмечали увеличение СКФ с $57,7 \pm 2,8$ до $63,4 \pm 2,6$ мл/мин ($p < 0,008$), снижение уровня креатинина в крови со $109,8 \pm 6,5$ до $101,8 \pm 5,2$ мкмоль/л ($p < 0,01$); микроальбуминурии — со $109,6 \pm 11,3$ до $31,2 \pm 4,9$ мг/сут ($p < 0,001$). У пациентов обеих групп достоверно снизился уровень мочевой кислоты в плазме крови — с $367,5 \pm 17,9$ до $290,5 \pm 14,3$ ммоль/л и с $343,8 \pm 17,4$ до $263,1 \pm 13,2$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$). Отмечено положительное влияние комбинации препаратов Сентор и Верошпирон на активность неспецифического иммунного воспаления: снижение уровня СРБ с $5,6 \pm 0,5$ до $3,8 \pm 0,3$ мг/дл ($p < 0,002$). В обеих группах пациентов не было выявлено статистически значимых изменений концентрации электролитов (в том числе калия) в крови, изменений липидного обмена и морфо-функциональных показателей сердца, однако отмечена тенденция к улучшению диастолической функции ЛЖ.

Выводы

Таким образом, для решения стратегических задач ведения больного с высоким КВР необходим комплексный подход, включающий мероприятия, направленные на коррекцию таких факторов, как курение, ожирение, гиподинамия; для пациентов с АГ важное значение приобретает активное использование комбинированной антигипертензивной терапии параллельно с коррекцией липидного спектра и применением антиагрегационной терапии. Лозартан (Сентор) обладает кардио- и нефропротекторным эффектом, а его комбинация со спиронолактоном (Верошпирон) позволяет повысить эффектив-

ность терапии пациентов с высоким КВР путем более полной блокады РААС.

Список использованной литературы

- Коваленко В.Н.** (2007) Пациент высокого кардиоваскулярного риска: можно ли увеличить продолжительность жизни. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 21: 10–11.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г.** (2005) Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск. тер. и профилактик., 4(1): 4–8.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al.** (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N. Engl. J. Med., 345(12): 861–869.
- Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. et al.** (2005) Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet, 366(9502): 2026–2033.
- Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al.** (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet, 359(9311): 995–1003.
- Eijkelkamp W.B., Zhang Z., Remuzzi G. et al.** (2007) 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. Am. Soc. Nephrol., 18(5): 1540–1546.
- Flammer A.J., Hermann F., Wiesli P. et al.** (2007) Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. J. Hypertens., 25(4): 785–791.
- Hoieggan A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al.** (2004) The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int., 65(3): 1041–1049.
- Hou F.F., Xie D., Zhang X. et al.** (2007) Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. J. Am. Soc. Nephrol., 18(6): 1889–1898.
- Konstam M.A., Neaton J.D., Dickstein K. et al.** (2009) Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet, 374(9704): 1840–1848.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.** (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J. Hypertens., 27(11): 2121–2158.
- Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al.** (2000) 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, 355(9215): 1582–1587.
- Puig J.G., Mateos F., Buño A. et al.** (1999) Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. J. Hypertens., 17(7): 1033–1039.
- Rayner B.L., Trinder Y.A., Baines D. et al.** (2006) Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. Am. J. Hypertens., 19(2): 208–213.
- Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H. et al.** (2007) Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. Circulation, 116(7): 700–705.