

А.А.Бова

**Сартаны: доказаны ли
все позиции в лечении сердечно-сосудистой патологии?**

Кафедра военно-полевой терапии в УО «БГМУ»

В статье изложены аспекты функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Блокирование негативного влияния ангиотензина II достигается использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов I типа ангиотензина II и антагонистов альдостерона. Проведенные в последние годы исследования позволили получить ответы по эффективности применения блокаторов рецепторов ангиотензина при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете 2 типа и ряде других заболеваний.

A.A. Bova

«SARTANS»: PROVEN WHETHER ALL POSITIONS IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE?

The article describes aspects of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Blocking the negative effects of angiotensin II is achieved by using inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensin receptor type I blockers and aldosterone antagonists. Recent studies have answers on the efficacy of angiotensin receptor blockers in hypertension, congestive heart failure, type 2 diabetes and several other diseases.

В последние годы идет интенсивное изучение антагонистов рецепторов ангиотензина II, получивших название сартаны. Сартаны остаются самым молодым классом блокаторов РААС и врачи имеют меньший опыт их применения. В развитии сердечно-сосудистых и связанных с ними заболеваний и синдромов наряду с активацией симпатoadrenalовой системы (САС) очень важное место принадлежит активированию ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС).

РААС принадлежит ключевая роль в регуляции водно-солевого обмена, сосудистого тонуса, в обновлении соединительнотканых структур сердечно-сосудистого континуума, в контроле роста и дифференцировки тканей, включая такие общебиологические процессы, как воспаление и апоптоз.

Компоненты РААС расположены в организме повсюду: в надпочечниках, миокарде, сосудах, веществе мозга и т.д. Здесь же находятся их рецепторы. Поэтому, если происходят нарушения в РАСС, они проявляются повсеместно.

Конечными продуктами активации РААС являются ангиотензин II (АТ) и альдостерон (АН). АТ активует симпатическое звено нервной системы, стимулирует освобождение нейрогормонов, АН и других биологически важных структур.

При хроническом перенапряжении РААС развивается стойкая вазоконстрикция, возрастает артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС), появляются жизнеопасные аритмии, развивается и прогрессирует ХСН. В силу многогранных регуляторных влияний нарушения РААС не ограничиваются гемодинамическими эффектами. Она – важный «игрок» в воспалении, с которым связывают соединительнотканное замещение миокарда, артериальных сосудов и других тканей, являющееся структурной основой их ремоделирования при любой клинической форме атеросклероза, АГ, СН, ФП, др. заболеваниях и синдромах.

Компоненты РААС стимулируют на местном уровне провоспалительные молекулы, такие как циклооксигеназу-2, макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1, фактор некроза опухоли-альфа. Последние рекрутируют из депо синусов костного мозга колониеобразующие клетки, активируют многие формы лейкоцитов крови и тканей. Эти клетки формируют пролиферативный пул воспаления, который в отягощенных условиях выступает важным фактором соединительнотканного замещения в миокарде и кровеносных сосудах, подвергающихся дистрофии и деструкции. Соединительнотканное замещение мышечного континуума, развитие и усиление метаболических и связанных с ними иных нарушений в состоянии и функциях сердца и сосудов приводит к прогрессированию заболеваний, утяжелению развивающихся аритмий и СН.

Компоненты РААС прямо влияют на функции эндотелия и оказывают действие на многие структуры мозга, такие как паутинная оболочка, гипоталамические паравентрикулярные ядра, ядра автономной нервной системы и др. Если с активацией АТ индуцируются синтез и освобождение АН на системном и местном уровнях, то АН, со своей стороны, активирует стресс-опосредованные реакции АТ. В итоге АТ и АН выступают как самоподдерживающаяся система, роковая для сердечно-сосудистых заболеваний и синдромов.

При присоединении почечных нарушений девиации регуляции усиливаются, из-за чего сердечно-сосудистая система страдает еще больше, раскручивая порочный круг.

Ядром функционирования всех известных на сегодня влияний РААС является ангиотензин II, реализующий свои эффекты через стимуляцию специфических рецепторов.

В настоящее время для эффективного противодействия негативным влияниям РААС используются три группы препаратов: ИАПФ, блокаторы рецепторов к АТ II и альдостероновые антагонисты.

Вопреки общераспространенному мнению первым был синтезирован вовсе не ИАПФ, а блокатор АТ-рецепторов саралазин (D.Pals и соавт.). Саралазин является веществом, структурно сходным с АТ II, и действует как конкурентный ингибитор АТ-рецепторов. Он не получил особого распространения, так как может вводиться только парентерально, а продолжительность его действия слишком короткая и эффект подчас непредсказуем. Долгие годы его указывали в учебниках в качестве единственного и экзотического представителя группы блокаторов рецепторов АТ (БРА), демонстрируя достижение экспериментальной фармакологии в ее стремлении «победить» РААС [1].

Первым средством, которое действительно оказывало значимое действие на РААС, был ИАПФ каптоприл, синтезированный в 1975 г. и впервые примененный в клинической практике в 1979 г. Примечательно, что в первую очередь его гипотензивный эффект сравнивали с таковым саралазина.

Второй препарат в группе БРА – лозартан – был синтезирован лишь в конце 90-х годов XX в. (D.Carini, J.Duncia). Он является имидазоловым, а не пептидным производным и обладает высокой избирательностью к АТ1-рецепторам. С этого момента препараты группы БРА, названные впоследствии сартанами, – одни из перспективных и наиболее динамично развивающихся классов лекарственных препаратов.

В настоящее время группа БРА представлена четырьмя подгруппами, различающимися по химической структуре:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразолы (эпросартан);
- негетероциклические соединения (валсартан).

Лозартан и кандесартан являются пролекарствами и действуют через свои активные метаболиты, образующиеся после превращения в печени, остальные препараты являются непосредственно активными формами.

БРА различаются также по характеру связывания с рецепторами. Лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан действуют на АТ-рецепторы как неконкурентные антагонисты АТ II, а эпросартан, напротив, является конкурентным антагонистом АТ II. Для всех БРА характерна высокая аффинность к АТ-рецептору, превышающая таковую АТ II в тысячи раз. Блокада РААС, достигаемая при помощи сартанов, является максимально полной, поскольку предотвращает воздействие на специфические рецепторы АТ II, продуцируемого не только по основному, но и по дополнительным путям. Селективное воздействие на рецепторы АТ II типа 1 сочетается с сохранением метаболизма энкефалинов, брадикинина и других биологически активных пептидов. Следует отметить, что именно с повышением активности кининовой системы связаны такие нежелательные эффекты ИАПФ, как сухой кашель и ангионевротический отек. Некоторые представители класса обладают дополнительными свойствами: агонизмом к PPAR γ -рецепторам, ответственным за чувствительность периферических тканей к инсулину, урикозурическим эффектом, способностью угнетать симпатическую нервную систему. Возможно, особенности метаболизма и фармакологии объясняют различия в действии препаратов на организм, обуславливая то, что некоторые эффекты какого-либо отдельного препарата нельзя перенести на группу в целом. Однако уже сегодня на основании результатов крупных клинических исследований можно утверждать о наличии у всех сартанов общих, классовых, эффектов, главным из которых является стабильный и длительный контроль АД. Кроме того, в целом ряде исследований были получены дополнительные АД-независимые органопротективные эффекты: кардиопротекция, нефропротекция, нейропротекция и улучшение гликемического контроля [5, 6].

В настоящее время класс сартанов представлен семью препаратами (лозартан, валсартан, кандесартан, телмисартан, эпросартан, ирбесартан, олмесартан), и почти все они обладают доказанным влиянием на жесткие конечные точки сердечно-сосудистого континуума. Уже через 4 года после регистрации лозартана БРА заняли прочные позиции во всех национальных и международных консенсусах по лечению АГ, а в 2005 г. были включены в рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН). Безусловно, отдельные сартаны имеют свои особенности – фармакокинетические (биодоступность, распределение, период полувыведения) и фармакодинамические (сродство к ангиотензиновым рецепторам первого и второго типа, обратимость и конкурентность

их связывания). Однако уже сегодня на основании результатов крупных клинических исследований можно утверждать о наличии у всех сартанов общих, классовых, эффектов. Главным из них является стабильный и длительный контроль АД. Кроме того, в целом ряде исследований были получены дополнительные АД-независимые органопротективные эффекты сартанов: кардиопротекция (LIFE, JIKEI-HEART), нефропротекция (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL), нейропротекция (MOSES, ACCESS), улучшение гликемического контроля (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR) (рис.1).

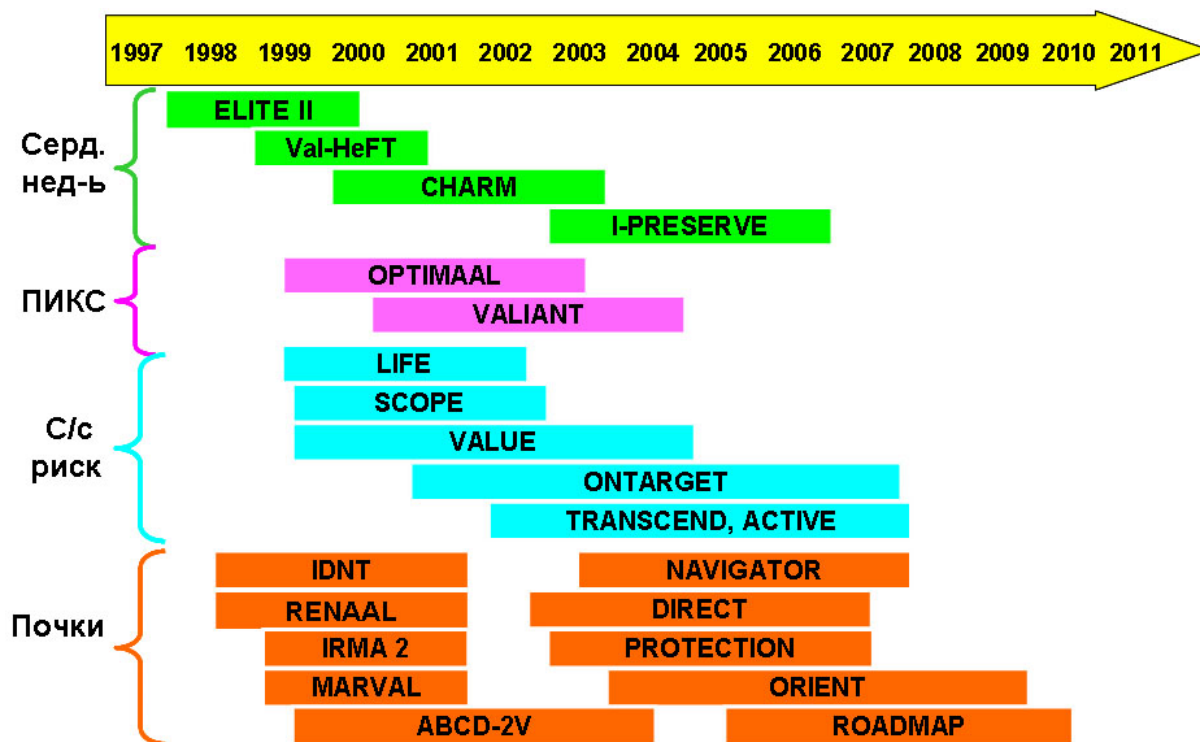


Рис. 1. Основные исследования БРА

Сартаны, как и все кардиологические средства, на основании результатов клинических исследований получили свои особые «ниши» применения. В совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии по диагностике и лечению АГ (2007), а также ВНОК (2010) отмечены ситуации, в которых назначение сартанов особенно целесообразно (табл. 1).

Следует напомнить и абсолютные противопоказания к назначению БРА II: беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий.

Таблица 1

Преимущественные показания к назначению различных групп АГП (Рекомендации РМОАГ/ВНОК, 2010)

ИАПФ	БРА	β-блокаторы	АК дигидропиридиновые
ХСН	ХСН	ИБС	Пожилые
ИБС	ИБС	Перенесенный ИМ	ИСАГ
Диабетическая нефропатия	Диабетическая нефропатия	ХСН	ИБС
Недиабетическая нефропатия	Недиабетическая нефропатия	Тахикардия	ГЛЖ

Протеинурия/МАУ	Протеинурия/МАУ	Глаукома	Атеросклероз сонных и коронарных артерий
ГЛЖ	ГЛЖ	Беременность	Беременность
Мерцательная аритмия	Мерцательная аритмия		
пароксизмальная	пароксизмальная		
СД	СД		
МС	МС		
Дисфункция ЛЖ	Дисфункция ЛЖ		
Атеросклероз сонных артерий	Пожилые		
	Кашель при приеме ИАПФ		
АК верапамил/дилтиазем	Диуретики тиазидные	Диуретики антаг. альдост.	Диуретики петлевые
ИБС	Пожилые	ХСН	Конечная стадия ХПН
Атеросклероз сонных артерий	ИСАГ	Перенесенный ИМ	ХСН
Суправентрикулярные тахикардии	ХСН		

На основании доказательной базы по сартанам некоторые авторы (M.R.Weir, 1998; D.A. Sica, 2002; V. Dzau, 2005) рассматривают класс БРА II в качестве фундамента долгосрочной гипотензивной терапии, на котором предлагают строить дальнейшую стратегию органопротекции путем присоединения β - и α -адреноблокаторов, антагонистов кальция, тиазидных диуретиков и других гипотензивных средств. Почему не ингибиторов АПФ? Поиск ответа на этот вопрос займет целую главу в новейшей истории кардиологии.

Поскольку на момент появления сартанов ингибиторы АПФ оставались эталоном по способности угнетать РААС и улучшать клинический прогноз у различных категорий пациентов, главную «интригу» кардиологи видели в сравнении БРА II именно с этим классом препаратов. Полную победу сартанам «предвещали» некоторые важные их преимущества:

- лучшая переносимость, обусловленная отсутствием влияния на образование брадикинина;
- стабильное и более продолжительное угнетение ангиотензина II и альдостерона;
- дополнительные положительные эффекты, связанные со стимуляцией рецепторов к ангиотензину второго типа;
- способность блокировать альтернативные пути трансформации ангиотензина I в ангиотензин II;
- отсутствие влияния на гематокрит;
- урикозурический эффект у отдельных представителей.

Однако на практике «блиц крига» у сартанов не получилось. Клиническое изучение эффективности и безопасности БРА II проводилось по двум основным направлениям: в областях, где ИАПФ ранее доказали свои преимущества перед более ранними гипотензивными средствами.

тензивными средствами, и в областях, где таких преимуществ получено не было. Резюмируя первое направление, следует отметить, что при прямом сравнении БРА II с ИАПФ получена схожая способность контролировать АД при лучшей переносимости сартанов у пациентов с симптомной ХСН (ELITE II) и инфарктом миокарда (OPTIMAAL, VALIANT). Зато сартаны оказались оптимальным решением для пациентов с непереносимостью ИАПФ и ХСН в исследованиях Val-HeFT и CHARM-Alternative.

Комбинация же сартанов с ИАПФ продемонстрировала нейтральные результаты в отношении эффективности при заметном увеличении частоты нежелательных явлений у больных с инфарктом миокарда (VALIANT) и ХСН (Val-HeFT, CHARM-Added) (табл. 2).

А за этим последовали шесть крупных метаанализов, приводить которые нет смысла, поскольку в них не было получено ни одного вразумительного ответа на вопросы классовых преимуществ БРА II или ИАПФ, а также целесообразности их комбинирования.

Таблица 2

Мета-анализ: Сочетание ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-рецепторов у больных ХСН

RESOLVD, VALHeFT, CHARM-Added, VALIANT, всего 18 061 пациентов			
Конечная точка	RR	95% CI	P
Смертность	0.97	0.92-1.03	0.49
Фатальный ИМ	0.97	0.76-1.22	1.0
Нефатальный ИМ	0.91	0.78-1.07	0.31
Госпитализации - ХСН	0.81	0.72-0.91	0.04
Госпитализация все	0.92	0.82-1.05	0.03
Гиперкалиемия	1.95	0.85-4.48	0.01
Почечная дисфункция	1.91	1.40-2.60	0.11
Гипотензия	1.57	1.43-1.71	1.0
Прекращение терапии	1.21	1.07-1.37	0.14

Kuenzli A, Cardiology 2009

Исследовательские программы, посвященные изучению клинических эффектов длительного угнетения РААС, продолжаются. В ближайшем времени ожидаются результаты крупного исследования TRANSCEND (TelmisartanRandomizedAssessmeNtStudyin ACE iNtolerantsubjectswithcardiovascularDisease), которое призвано доказать, что терапия телмисартаном в дозе 80 мг эффективнее, чем плацебо, предотвращает сердечно-сосудистые осложнения у больных с непереносимостью ингибиторов АПФ. В исследовании ACTIVE проходит проверка гипотеза о способности ирбесартана снижать частоту пароксизмов фибрилляции предсердий. Влияние валсартана на ранние нарушения угле-

водного обмена и риск развития сахарного диабета изучаются в исследовании NAVIGATOR. Наконец, в масштабной программе ASPIRE HIGHER проходит «боевое крещение» ингибитор ренина алискирен. Доказательная кардиология едва успевает за достижениями современной фармакологии, а ответы на одни вопросы закономерно порождают новые задачи для целых исследовательских коллективов.

Сердечная недостаточность (СН)

Застойная СН всего пару десятилетий назад была приговором для пациента, так как 5-летняя выживаемость была сопоставима с таковой при основных онкологических заболеваниях. В настоящее время ситуация кардинально переменилась. Появились новые препараты и высокоэффективные схемы лечения, помимо традиционных диуретиков и сердечных гликозидов, включающие ИАПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и сартаны. Новые тенденции позволили улучшить не только прогноз пациентов, но и, что немаловажно, повысить качество их жизни, вернув многих из них к полноценному существованию.

БРА применяются при СН примерно около 10 лет. Множество прошедших и идущих в настоящее время клинических исследований (Val-ELITE, HeFT, RALES, MERIT-HF, CHARM, VALIANT и др.) продемонстрировало их эффект, а в некоторых ситуациях превосходство над традиционно применяемыми ИАПФ. Нет смысла приводить подробно все эти исследования, так как результаты их хотя и различаются в деталях, все равно одинаково направлены [14].

Преимущество применения БРА при СН вытекает из их выраженного и более селективного подавления РААС без воздействия на калликреин-кининовую и другие нейрогуморальные системы, играющие роль в ее патогенезе. Практическим аспектом является их лучшая переносимость, заключающаяся в более редком развитии сухого кашля и гипотензии.

Интересным является тот факт, что наилучшие результаты лечения наблюдаются у комбинации сартанов и ИАПФ и еще более оптимистичные – при их сочетании с β -адреноблокаторами и альдостероновыми антагонистами. Сейчас все больше стал использоваться принцип «полной блокады» РААС и симпатoadреналовой системы при лечении СН, который, по-видимому, является наиболее патогенетически оправданным [11, 17].

Нефропротективное действие

«Новое время несет новые болезни» – эта фраза стала расхожим лозунгом популярных и научных статей, посвященных вопросам заболеваемости в развитых странах. Одной из таких болезней, ставшей настоящей проблемой современного цивилизованного общества, стал СД. Существенные изменения питания с увеличением общей калорийности пищи, перевес в сторону легкоусвояемых углеводов, наличие искусственных добавок («улучшителей вкуса», консервантов), возможно, потенциально являющихся токсичными, распространение фаст-фуда и как следствие всего этого – ожирения привели к резкому увеличению заболеваемости СД. Если несколько лет назад об АГ начали говорить как о неинфекционной пандемии, то через несколько лет то же можно будет сказать и о СД.

СД и нарушенная толерантность к углеводам являются самостоятельными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и одновременно ухудшают прогноз любой другой кардиологической и некардиологической патологии. Кроме того, осложнения СД сами могут привести пациента к трагическому финалу. Здесь, как не

странно, кроме сахароснижающих препаратов, значение приобретают препараты других фармакологических групп [1].

Протеинурия и микроальбуминурия являются прогностически неблагоприятными состояниями, свидетельствующими о прогрессировании поражения почек и развитии хронической почечной недостаточности при СД. У пациентов с нефропатией любой этиологии уменьшение протеинурии является благоприятным и отдалает развитие неблагоприятных исходов, в частности потребность в гемодиализе [3].

В настоящее время нефропротективный эффект ИАПФ считается доказанным. Что касается БРА, однозначного мнения пока нет.

Существует несколько рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших действие БРА у пациентов с АГ в сочетании с диабетической нефропатией. В исследовании RENAAL было показано, что применение лозартана по сравнению с плацебо вызывает снижение протеинурии на 35%, риск удвоения исходного уровня креатинина и риск развития терминальной почечной недостаточности были ниже на 25 и 28% соответственно. Сходные результаты в отношении другого БРА – ирбесартана – получены в исследованиях IDNT и IRMA 2.

Существует два метаанализа, проведенных J.Casas и соавт. и R.Kunz и соавт. и опубликованных в 2005 и 2008 гг. соответственно. В первом исследовании анализировались данные почти 40 тыс. пациентов с АГ и СД типа 2 и без него, включенных в 127 испытаний различного дизайна по оценке влияния антигипертензивных препаратов на почечные конечные точки (появление и прогрессирование протеинурии и микроальбуминурии, сроки возникновения терминальной почечной недостаточности, потребность в гемодиализе и пересадке почки и др.). Было выявлено, что как ИАПФ, так и БРА не имеют особых преимуществ перед другими классами гипотензивных препаратов, а нефропротективный эффект в основном зависит от достижения целевого уровня АД. Авторы заключают, что необходимо более тщательное изучение данной проблемы с проведением крупных исследований, непосредственно посвященных оценке функции почек [3, 7].

Второй метаанализ включал рандомизированные клинические исследования у пациентов с СД и другой почечной патологией, имевших микроальбуминурию или протеинурию и оценивавших эффективность БРА в сравнении с плацебо, ИАПФ и их комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Было продемонстрировано, что антипротеинурический эффект БРА и ИАПФ сопоставим и достоверно отличается от такового у плацебо и антагонистов кальция. При этом не имеет значения выраженность гипотензивного эффекта, степень и причины нефропатии. Каких-либо преимуществ при использовании комбинации ИАПФ и БРА не было получено вследствие малого числа наблюдений и особенностей дизайна проанализированных исследований.

Таким образом, можно сказать, что в целом БРА оказывают защитное действие на почки при АГ и СД. Истинное их значение может быть оценено только после получения результатов нескольких крупных рандомизированных клинических исследований, которые ожидаются в ближайшие 5 лет.

Нейроцитопротекция

Выявлено, что БРА играют важную роль в обеспечении защиты головного мозга при АГ. Впервые это было показано в исследовании LIFE. Применение лозартана показало более низкую частоту возникновения инсульта по сравнению с β -адреноблокатором

атенололом (5 и 6,7% соответственно). Частота регистрации других конечных точек (сердечно-сосудистая и общая смертность, инфаркт миокарда) была одинаковая в обеих группах. Аналогичные результаты получены в исследовании SCOPE (The Study of COgnition and Prognosis in Elderly Hypertensives) при использовании другого БРА – кандесартана. Кроме того, его использование улучшало когнитивные функции у пожилых пациентов с АГ [8].

Как считают некоторые исследователи (Fourmier et al, 2004), положительное влияние сартанов на головной мозг связано не только с их гипотензивным эффектом, но и с прямым воздействием на АТ₁-рецепторы в нейронах и эндотелии мозговых сосудов.

Согласно данной гипотезе дополнительными церебропротективными свойствами обладают только антигипертензивные препараты, стимулирующие АТ₂-рецепторы за счет улучшения коллатерального кровообращения и снижения уровня апоптоза нейронов. Другие блокаторы РААС – ИАПФ – снижают уровень АТ II. Кроме того, сужение ангиотензином II больших церебральных сосудов защищает дистальные малые, которые являются частым местом разрыва при интракраниальном кровотечении (Brown M.J., 1986). По некоторым данным, БРА эффективны и у нормотензивных пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Метаболические эффекты

В клинических исследованиях было показано их регуляторное влияние на углеводный и жировой обмен. Важным преимуществом терапии сартанами в свете эпидемии метаболического синдрома является тот факт, что число АТ₁-рецепторов, блокируемых АРА, возрастает в условиях гиперинсулинемии, повышения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (Nickening G., 1997,1998), увеличивая локальную чувствительность к АТ II у этих больных и соответственно повышает позитивный эффект блокирования конечного эффекторного звена РААС. Другим комплексным позитивным метаболическим эффектом сартанов является модуляция активности PPAR γ -рецепторов, ответственных за гомеостаз глюкозы, метаболизм липидов и регулирование уровня АД, что способствует его стойкому снижению, нормализации уровней глюкозы, инсулина и триглицеридов (фибратороподобное действие). Сартаны снижают частоту возникновения мерцательной аритмии на фоне гипертензии и при развитии сердечной недостаточности, это же верно и относительно сахарного диабета.

Наиболее значимы эффекты БРА у пациентов с СД типа 2. Результаты нескольких завершенных в последнее время экспериментальных исследований свидетельствуют об уменьшении инсулинорезистентности тканей за счет стимуляции ядерных PPAR γ -рецепторов клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, причем эффект этот сопоставим с действием пероральных гипогликемических препаратов.

В клинике доказанным является уменьшение заболеваемости СД у пациентов, получающих БРА в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии СН. Это свойство показано для лозартана (LIFE), валсартана (VALUE) и кандесартана в недавно завершеном исследовании CHARM [4, 16].

Со стимуляцией PPAR γ -рецепторов связаны также гиполипидемические эффекты БРА (снижение уровня общего холестерина, триглицеридов холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности).

Гиперурикемия является одним из компонентов метаболического синдрома и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время показано, что сартаны обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом. Лучшим эффектом на уровень мочевой кислоты обладает лозартан (50–100 мг/сут), затем валсартан (80–160 мг/сут), ирбесартан (150–300 мг/сут) и кандесартан (8–16 мг/сут). Урикозурическое действие БРА сопровождается усилением экскреции оксипуринола. Препараты этой группы усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Урикозурический эффект сохраняется и при их сочетанном применении с мочегонными средствами, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови. Индуцированная АТ II продукция супероксида является результатом прямой стимуляции никотинамидадениннуклеотид - фосфатоксидазой, осуществляемой через АТ1-рецепторы, и у больных подагрой она блокируется лозартаном [9, 12, 13].

Сартаны и эректильная дисфункция

Повышенное внимание к качеству жизни вообще и такой ее составляющей, как сексуальная функция, характерно для современного подхода к антигипертензивному лечению. Показано, что сартанам присуще снижение частоты эректильной дисфункции (ЭД) и даже некоторое возрастание либидо, что коренным образом отличает эту группу от всех иных базисных классов сердечно-сосудистых препаратов, в том числе и ИАПФ.

Положительное влияние сартанов на ЭД на примере лозартана демонстрирует небольшое контролируемое исследование Listerri и соавт. (2001 г.). В течение 12 нед группе пациентов-мужчин (n=82) в возрасте от 30 до 65 лет вместо других гипотензивных препаратов был назначен лозартан в дозе 50–100 мг в сутки. Результаты показали увеличение сексуального удовлетворения с 7,3 до 58,5%, повышение сексуальной активности с 40,5 до 62,3%, снижение количества пациентов с низкой или очень низкой частотой сексуальной активности. В конце исследования 11,8% пациентов отметили улучшение сексуальной функции, что сопровождалось и улучшением качества жизни в 73,7% случаев. В контрольной группе, не получающей лозартан, существенного изменения сексуальной функции не произошло [8].

Клинические данные в настоящее время стимулировали экспериментальные исследования сартанов, показавшие особую роль РААС в нормальном функционировании кавернозных тел, в том числе и при СД [15].

Влияние на соединительную ткань

Экспериментальные данные, полученные в конце 2006 г., показали, что у мышей с моделью синдрома Марфана применение лозартана приводило к укреплению стенки аорты, предотвращало ее расширение и разрыв. Ученые связывают это со способностью блокировать лозартаном трансформирующий фактор роста-β, мощный стимулятор выработки коллагена. Это открытие позволило назвать одну из первых статей, посвященных применению лозартана при аневризме аорты, ассоциированной с синдромом Марфана, «Старое лекарство, новая надежда для синдрома Марфана» [18].

В настоящее время зарегистрировано как минимум 10 клинических испытаний лозартана у пациентов с синдромом Марфана, в которых оценивается его активность по возможному предупреждению развития аневризмы аорты и ее осложнений в сравнении и на фоне лечения β-адреноблокаторами [10].

Первое пилотное исследование, результаты которого были опубликованы недавно, включало 18 детей старше 10 лет. Их наблюдали в течение 12–47 мес применения БРА (17 – лозартана и 1 – ирбесартана). Оценивались темпы расширения корня аорты до начала лечения и на фоне лечения БРА. Результаты исследования показали, что увеличение диаметра корня аорты уменьшилось с $3,54 \pm 2,87$ до $2,46 \pm 0,62$ мм в год ($p < 0,001$) [2].

Результаты этого маленького нерандомизированного открытого исследования, естественно, требуют подтверждения, однако уже понятно, что многоликость сартанов может сыграть свою роль и при такой сложной патологии, как синдром Марфана.

Таким образом, наряду с ИАПФ, диуретиками, β -адреноблокаторами и антагонистами кальция сартаны зарекомендовали себя как незаменимые препараты при лечении не только АГ, при которой они могут являться как препаратом первого выбора, так и компонентом комбинированной терапии, но и таких социально значимых проблем, как СН, метаболический синдром, СД, и многих других.

Из всей группы БРА наиболее изученным в эксперименте и клинике является лозартан. Именно для него показан весь спектр положительных эффектов при различных патологических состояниях и именно он является эталонным препаратом, когда мы говорим о группе в целом.

На фармрынке Республики Беларусь представлен препарат Сентор (лозартан) компании ОАО «Гедеон Рихтер», имеющий оптимальное соотношение цена/качество. Он выпускается в различных дозировках (50 и 100 мг), что позволяет легко титровать дозу при различных клинических ситуациях. Кроме этого, успешно применяются две фиксированные комбинации Ко-Сентор (50 мг Лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазида, а также 100 мг Лозартана и 25 мг гидрохлортиазида). Это позволяет проводить комбинированную гипотензивную терапию с достижением стабилизации АД на целевых цифрах.

В настоящее время можно все же с достаточной степенью уверенности констатировать, что терапевтический профиль, безопасность, хорошая переносимость сартанов и, соответственно, приверженность терапии делает их препаратами первой линии для лечения больного, наиболее часто встречающегося во врачебной практике, портрет которого можно представить так: с центральным распределением избыточной массы тела, гипертензией, нарушением липидного и углеводного обмена, гиперурикемией, нормальной или сниженной функцией почек, любого возраста, возможно, после инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), с пароксизмами либо постоянной формой мерцания/трепетания предсердий, нарушениями периферического кровообращения, сердечной недостаточностью, эректильной дисфункцией до или после комплексной фармакотерапии, плохо переносящего или не переносящего основные классы сердечно-сосудистых препаратов, либо с сохранением симптомов заболеваний при их применении.

Литература

1. Baker KM, Johns DW, Vaughan Jr ED et al. Antihypertensive effects of angiotensin blockade: saralasin versus captopril. *Clinical & Experimental Hypertension*, 1980.
2. Brooke BS, Nabashi JP, Judge DP et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358 (26): 2787–95.
3. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–33.

4. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
5. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. 2003 European Society of Hypertension/Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
6. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59 (3): 251–87.
7. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
8. Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321 (5): 336–41.
9. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004; 66: 1465–70.
10. Radonic T, de Witte P, Baars MJ et al. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* 2010; 11 (1): 3.
11. Smithies O. Theodore Cooper Memorial Lecture: A mouse view of hypertension. *Hypertension* 1997; 30: 1318–24.
12. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T et al. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003; 572–5.
13. Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia. *Clin Med* 2002; 80 (2): 77–8.
14. Verdecchia P, Angeli F, Repaci S et al. Comparative assessment of angiotensin receptor blockers in different clinical settings. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 939–48.
15. Yang R, Yang B, Wen Y et al. Losartan, an Angiotensin type I receptor, restores erectile function by downregulation of cavernous renin-angiotensin system in streptozocin-induced diabetic rats. *J Sex Med* 2009; 6 (3): 696–707.
16. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al. Effects of Candesartan on the Development of a New Diagnosis of Diabetes Mellitus in Patients With Heart Failure. *Circulation* 2005; 112: 48–53.
17. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердеч. недостат.* 2007; 8: 2.
18. Medicine. Old drug, new hope for Marfan syndrome. *Travis J. Science*. 2006 Apr 7; 312 (5770): 36–7.