

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Ингибиторы АПФ и сартаны в лечении сердечной недостаточности.

- доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, доц., к.м.н. Цыба И.Н.



- доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, доц., к.м.н. Яровая Н.Ф.



- врач-терапевт, к.м.н. Цыба Н.Ю.



Республиканская научно-практическая конференция
«Современные подходы к диагностике и лечению сердечной недостаточности»
Донецк, 17 марта 2023 г.

- Самой современной теорией возникновения ХСН считается нейрогуморальная модель, согласно которой ведущая роль в реализации компенсаторных гемодинамических механизмов, функционирующих при СН, принадлежит гиперактивации локальных или тканевых нейрогормонов. В основном это симпатико-адреналовая система и ее эффекторы (адреналин и норадреналин), ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ее эффекторы (ангиотензин II (А II) и альдостерон), а также противодействующая им система натрийуретического фактора.
- Данная концепция смогла не только преодолеть и объяснить противоречия и недостатки, имевшиеся у кардиоренальной и кардиоциркуляторной моделей ХСН, но и послужила основанием для создания различных нейрогормональных модуляторов. С 1980-х гг. для лечения СН начали широко применяться ингибиторы АПФ, а с 1990-х гг. в клиническую практику вошли бета-адреноблокаторы.

- Ингибиторы АПФ являются мощными нейрогормональными модуляторами, которые тормозят активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокируют активность ангиотензина II, являющегося мощным вазоконстриктором, стимулятором пролиферации клеток, и, кроме того, приводят к торможению симпатико-адреналовой системы по механизму обратной связи. Благодаря наличию в молекуле сульфгидрильной группы ингибиторы АПФ способны уменьшать объем левого желудочка .

- Вазодилатирующий эффект ингибиторов АПФ связан с блокадой разрушения брадикинина. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования сердца, возникновение необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов. Ингибиторы АПФ стимулируют образование кининов, благодаря чему увеличивается поступление в кровь простагландинов I₂ и E₂, обладающих вазодилатирующим, натрийуретическим, кардио- и цитопротекторными свойствами, увеличивается выход расслабляющего фактора из клеток сосудистой стенки .

- Клинические эффекты ингибиторов АПФ начинают проявляться с 3–4-й недели лечения. Под действием этих препаратов возникает дилатация артериол, снижается общее периферическое сопротивление и артериальное давление, улучшается функция почек, увеличивается диурез, повышается кровоток в работающих мышцах и толерантность к физической нагрузке, уменьшается дилатация полостей сердца и выраженность систолической дисфункции миокарда, снижается частота сердечных сокращений, уменьшается электрическая нестабильность миокарда.

- Антипролиферативное действие ингибиторов АПФ заключается в обратном развитии гипертрофии миокарда. Оказывая действие на системную вазодилатацию, ингибиторы АПФ способствуют уменьшению пред- и постнагрузки. Ингибиторы АПФ имеют два уровня действия: немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов, и отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных нейрогормонов. Органопротекторные свойства ингибиторов АПФ связаны с блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на тканевом уровне.

- Применение этих препаратов позволяет снизить дозы диуретиков, пролонгировать действие сердечных гликозидов. Побочные эффекты ингибиторов АПФ сводятся к гипотонии, гиперкалиемии, возможно развитие ангионевротического отека, кожных реакций, нейтропении, тромбоцитопении, кашля. Обладая уникальным спектром клинических и гемодинамических эффектов, ингибиторы АПФ стали средствами первой линии при лечении ХСН. Результаты крупных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований убедительно продемонстрировали, что применение ингибиторов АПФ при лечении ХСН у взрослых пациентов значительно снижает смертность, частоту госпитализаций, повышает качество жизни .

- Сартаны применяются в клинической практике со второй половины 90-х годов прошлого столетия и первое время были в тени хорошо изученных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Но за достаточно короткий срок выявлены многочисленные органопротективные свойства представителей этой группы, и показания для их применения значительно расширились.
- Сартаны эффективно вмешиваются в неблагоприятное течение событий для пациента, которое мы называем сердечно-сосудистый континуум . Впервые эта концепция была предложена V. Dzau и E. Braunwald в 1991 году, а сегодня является общепризнанной. Начинается эта «печальная дорога» с традиционно известных и кажущихся почти безобидными факторов риска (артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обменов, избыточный вес и вредные привычки), пациенты им часто не уделяют должного внимания.

- Эти факторы, постепенно повреждая эндотелий, в конечном итоге приводят к атеросклерозу, нарушению гемодинамики, ремоделированию миокарда с последующим развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) или инсульта и в дальнейшем – смерти. В основе прогрессирования этих патологических процессов лежит, в первую очередь, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При длительной активации эта система вместо выполнения защитной функции превращается в звено патогенеза большого количества заболеваний.

- Ведущий медиатор РААС – ангиотензин II (АТ-II), физиологические эффекты которого реализуются на клеточном уровне через ангиотензиновые рецепторы. У человека идентифицированы несколько типов мембраносвязанных, сопряженных с G-белком рецепторов АТ-II, но наиболее полно изучены два подтипа – АTR₁ и АTR₂.

- АТ-II является мощным вазоконстриктором, что приводит в первую очередь к артериальной вазоконстрикции, в том числе артериол почечных клубочков, активации симпато-адреналовой системы, усилению высвобождения норадреналина, вазопрессина, эндотелина-1, реабсорбции натрия и воды, увеличению секреции альдостерона корой надпочечников, повышению артериального давления (АД), гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, пролиферации фибробластов, активизации синтеза и накопления коллагена, гликозаминогликанов, эластина, что приводит к развитию гипертрофии и ремоделированию миокарда и сосудистой стенки.
- АТ-II является медиатором воспаления, способствует адгезии клеточных элементов крови, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Эти патофизиологические эффекты опосредованы через взаимодействие АТ-II с ATR_1 .

- С другой стороны, стимуляция АТ-II рецепторов 2-го типа вызывает противоположные эффекты, а именно вазодилатацию, подавление пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов и увеличение продукции оксида азота. После открытия специфических рецепторов АТ-II в результате целенаправленного поиска в 1986 году был синтезирован лозартан – первый непептидный селективный антагонист АTR₁.

- В последующем в результате модификации молекулы прототипа были получены еще семь представителей нового класса препаратов, который назвали блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БРА). Различия в химической структуре этих препаратов отразились на основных фармакологических свойствах: биодоступность, липофильность, период полувыведения, особенности биотрансформации и пути выведения.

- С точки зрения клинической фармакологии, данные препараты не являются истинными антагонистами рецепторов АТ-II, а обратные агонисты, поэтому в последнее время эту группу называют «**сартаны**». При этом истинные обратные агонисты – лозартан и эпросартан – обратимо связываются с AT_{R1} и относятся к конкурентным антагонистам (то есть при определенных условиях, например, при повышении уровня АТ-II в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови, могут вытесняться из мест связывания), что может приводить к развитию «эффекта ускользания».

- Кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан, а также активный метаболит лозартана EХР3174 действуют как неконкурентные антагонисты и связываются с рецепторами необратимо. Все сартаны связываются с АТ_{R1} в десятки тысяч раз сильнее, чем с АТ_{R2}, поэтому не препятствуют активации последних.
- Некоторые сартаны препятствуют развитию неблагоприятных эффектов АТ-II не только за счет непосредственного взаимодействия с рецепторами, но и за счет изменения экспрессии гена АТ_{R1}. Этот эффект, в частности, присущ телмисартану, обеспечивая более полную блокаду РААС.

- Длительное использование сартанов в клинической практике и широкое исследование их на лабораторных моделях позволили выявить новые грани этих препаратов. Сегодня мы знаем, что не все эффекты представителей данного класса связаны с влиянием на АТ₁R. Некоторые сартаны способны стимулировать или блокировать и другие рецепторы: PPAR- γ , PPAR- δ , VDR (частичный агонизм), рианодиновые рецепторы, CCR-2b (антагонизм), что обуславливает в первую очередь метаболические эффекты. У отдельных представителей этого класса выявлены гипогликемический, гипоурикемический, гиполипидемический, противовоспалительный, антипролиферативный, антиоксидантный и антиагрегантный эффекты.

- PPAR-γ рецепторы (рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors)) играют ключевую роль в дифференцировке жировой ткани и ее функционировании. PPAR-γ участвуют в дифференцировке адипоцитов и регуляции метаболизма глюкозы, повышая чувствительность к инсулину, и выполняют роль связующего звена в метаболизме жиров и углеводов. Адипонектин – ключевой регулятор этих процессов, обеспечивая через свои рецепторы процессы ремоделирования. Экспрессия и секреция адипонектина стимулируются селективными модуляторами рецепторов, активирующими PPAR-γ.

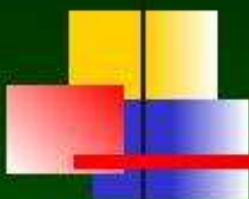
- В печени, жировой ткани и мышцах активация PPAR- γ вызывает сахароснижающее и антиатеросклеротическое действие за счет снижения синтеза глюкозы, триглицеридов, инсулинорезистентности и повышения уровня липопротеидов высокой плотности.
- По данным исследований, применение сартанов сопровождается наименьшим риском развития новых случаев диабета (Eliot и соавт., 2007). Это же было подтверждено в исследованиях LIFE (на 25%), SCOPE (на 20%) и CHARM (на 22%).

- Повышение уровня мочевой кислоты, которая является конечным продуктом пуринового обмена, – независимый фактор сердечно-сосудистого риска прогрессирования нефропатии и развития артериальной гипертензии (АГ) у подростков. Сартаны снижают уровень мочевой кислоты, блокируя реабсорбцию в проксимальных канальцах почек. Очень важно, что урикозурический эффект лозартана и валсартана сохраняется и при их комбинации с диуретиками, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови. Лучший эффект по снижению уровня мочевой кислоты дают лозартан, затем валсартан, ирбесартан и кандесартан (олмесартан и азилсартан не влияют). Кроме этого, лозартан и телмисартан за счет блокады тромбоксана A₂ обладают антиагрегантным эффектом.

- **Переносимость сартанов**
- Сартаны обладают хорошим профилем безопасности и переносимости. Частота развития нежелательных эффектов примерно соответствует таковой при использовании плацебо и выше, чем у иАПФ. При применении препаратов из данной группы наблюдается самая высокая приверженность к терапии. По данным мета-анализа D. Caldeira и соавт. , включавшего 11 рандомизированных клинических исследований и сравнивающих переносимость сартанов, иАПФ, диуретиков и плацебо, частота нежелательных реакций в группе сартанов была сопоставима с плацебо (RR 1,01 (95%CI 0,74–1,39)).

- **Сартаны и ХСН**
- Блокада РААС является важной стратегией лечения пациентов с сердечной недостаточностью, обеспечивая сбалансированное снижение пред- и постнагрузки. Только три сартана в исследованиях доказали улучшение прогноза у лиц с ХСН и сниженной фракцией левого желудочка – лозартан (ELITE II), валсартан (Val-HeFT) и кандесартан (CHARM).

Дозы ингибиторов АПФ, применяемых при лечении больных с ХСН



Основное название (синоним)	Начальная доза в сутки (мг)	Терапевтическая доза в сутки (мг)	Максимальная доза в сутки (мг)
Римиприл (тритаце)	1,25 (2 раза в день)	2,5 (2 раза в день)	5 (2 раза в день)
Фозиноприл (моноприл)	10 (1 раз в день)	20-40 (1 раз в день)	80 (1 раз в день)
Цилазаприл (ингибейс)	0,5 (1 раз в день)	1-2,5 (1 раз в день)	5 (1 раз в день)

Дозы ингибиторов АПФ, применяемых при лечении больных с ХСН



Основное название (синонимы)	Начальная доза в сутки (мг)	Терапевтическая доза в сутки (мг)	Максимальная доза в сутки (мг)
Эналаприл (ренитек, энап, эднит, энвас)	2,5 (2 раза в день)	10 (2 раза в день)	20 (2 раза в день)
Каптоприл (капотен, тензиомин, алкадил)	6,25 (3 раза в день)	50 (3 раза в день)	100 (3 раза в день)

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы АТ₁ рецепторов)

Препарат	Суточная доза	Кратность приема
Ирбесартан	150-300 мг	1
Вальсартан	80-160 мг	1
Лозартан	50-100 мг	1-2
Кандесартан	8-32 мг	1
Эпросартан	600-800 мг	1
Телмисартан	40-160 мг	1
Ольмесартан	Не зарегистрирован в РФ	

Сартаны – крайне гетерогенная группа ЛС

Препарат	Особенности применения
Все сартаны	Показаны для лечения АГ
Лозартан (Козаар)	имеется урикозурическое действие
Лозартан, валсартан (диован), кандесартан (атаканд)	показаны при ХСН
Телмисартан (микардис)	противопоказан при ХСН
Валсартан (Диован)!!!	ИМ с ЛЖ недостаточностью
Лозартан, ирбесартан (апровель), олмесартан (кардосал)	АГ + СД 2 типа
Олмесартан (кардосал), эпросартан (теветен)	АГ + улучшения мозгового кровотока

● *Благодарю за
внимание.*