

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 I<sub>2</sub> и E<sub>2</sub>, 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 – АTR<sub>1</sub> и АTR<sub>2</sub>.

- 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 АTR<sub>1</sub>.

- В последующем в результате модификации молекулы прототипа были получены еще семь представителей нового класса препаратов, который называли 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 АTR<sub>1</sub> 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<sub>R1</sub> в десятки тысяч раз сильнее, чем с АТ<sub>R2</sub>, 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<sub>R1</sub>. 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 АТ<sub>1</sub>R. Некоторые сартаны способны стимулировать или блокировать и другие рецепторы: PPAR- $\gamma$ , PPAR- $\delta$ , 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.

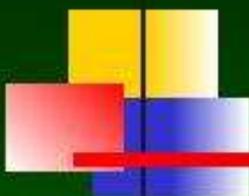
- В печени, жировой ткани и мышцах активация PPAR- $\gamma$  вызывает сахароснижающее и антиатеросклеротическое действие за счет снижения синтеза глюкозы, триглицеридов, инсулинорезистентности и повышения уровня липопротеидов высокой плотности.
- По данным исследований, применение сартанов сопровождается наименьшим риском развития новых случаев диабета (Eliot и соавт., 2007). Это же было подтверждено в исследованиях LIFE (на 25%), SCOPE (на 20%) иCHARM (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 A<sub>2</sub> 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)).

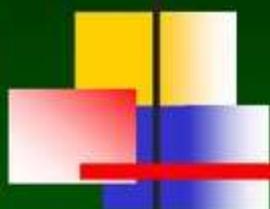
- **Сартаны и ХСН**
- Блокада РААС является важной стратегией лечения пациентов с сердечной недостаточностью, обеспечивая сбалансированное снижение пред- и постнагрузки. Только три сартана в исследованиях доказали улучшение прогноза у лиц с ХСН и сниженной фракцией левого желудочка – лозартан (ELITE 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)
<b>Римиприл (тритаце)</b>	1,25 (2 раза в день)	2,5 (2 раза в день)	5 (2 раза в день)
<b>Фозиноприл (моноприл)</b>	10 (1 раз в день)	20-40 (1 раз в день)	80 (1 раз в день)
<b>Цилазаприл (ингибейс)</b>	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)
<b>Эналаприл</b> (ренитек, энап, эднит, энвас)	2,5 (2 раза в день)	10 (2 раза в день)	20 (2 раза в день)
<b>Каптоприл</b> (капотен, тензиомин, алкадил)	6,25 (3 раза в день)	50 (3 раза в день)	100 (3 раза в день)

## Антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы АТ<sub>1</sub> 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
<b>Телмисартан (микардис)</b>	<b>противопоказан при ХСН</b>
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.*