

Говорим лосартан – подразумеваем сартан, говорим сартан – подразумеваем лосартан

Яблучанский Н.И., зав. каф. внутренних болезней медицинского факультета Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, главный редактор газеты «Medicus Amicus»

Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений – важнейшая задача кардиологической клиники.

Сегодня никого не удивляет то, что лекарственные препараты одних и тех же групп – статины, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и ингибиторы рецепторов ангиотензина II (ИАРА) или сартаны – одинаково показаны и одинаково хорошо эффективны при артериальной гипертензии (АГ), коронарном и каротидном синдромах, гипертрофии миокарда левого желудочка, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП) и при многих других сердечно-сосудистых и связанных с ними, как, например, сахарный диабет (СД), заболеваниях и синдромах.

Причина этому – не ларчик за семью печатями, а во многом общие механизмы развития перечисленных патологических состояний, когда у взрослых одной из ведущих причин АГ (как и коронарного, каротидного и иных синдромов) является атеросклероз, а большинство сердечно-сосудистых заболеваний в своем итоге имеют развитие ХСН и аритмий, в первую очередь ФП.

Результатами многочисленных доказательных клинических испытаний, как, например, ALLHAT, IDNT, IRMA I, EUROPA, FACET, HOPE, NORDIL, RENAAL, STOP-Hypertension-2, INSIGHT, UKPDS и др., показано, что лекарственные препараты перечисленных групп одинаково способствуют повышению качества жизни, снижению заболеваемости и смертности в соответствующих популяциях больных. Причем в терапевтических стратегиях, направленных на решение этих задач, в последние годы все большее значение приобретают сартаны, одним из наиболее ярких представителей которых является лосартан.

Почему сартаны эффективны при лечении большинства сердечно-сосудистых заболеваний и синдромов и почему здесь без них не обойтись, мы знаем сегодня достаточно хорошо.

Ключ к пониманию лечебных эффектов сартанов при сердечно-сосудистых и связанных с ними заболеваниях и синдромах

В развитии сердечно-сосудистых и связанных с ними заболеваний и синдромов наряду с симпатическим дистрессом исключительное место принадлежит активированию ренин-

ангиотензин-альдостерон-адреналовой 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, то они проявляются повсеместно.

Конечными продуктами активации РААС являются ангиотензин I (АТ) и альдостерон (АН). АТ активирует 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. РААС – важный «игрок» в воспалении, с которым связывают соединительнотканное замещение миокарда, артериальных сосудов и других тканей, что является 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 циклооксигеназа-2, макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1, фактор некроза опухоли-альфа. Последние рекрутируют из депо синусов костного мозга колониобразующие 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.

Что касается атеросклероза (которого не миновать ни одному взрослому и роль которого если не в развитии, то в прогрессировании любого сердечно-сосудистого заболевания сегодня не вызывает сомнений), научный мир принял за парадигму двуединую теорию его развития, которая в простейшем виде постулируется как особая форма воспаления в ответ на отложение в стенке сосудов холестерина при нарушениях холестерина обмена. С гиперхолестеринемией тесно связаны нарушения в углеводном обмене, поэтому коморбидные атеросклероз и СД еще более раскручивают патогенетическую спираль сердечно-сосудистых нарушений.

Итак, ключевую роль РААС, а значит, и ангиотензина II в воспалении мы обсудили.

Мораль – ингибиторы рецепторов ангиотензина II, то есть сартаны, лосартан – это то, «что доктор прописал» для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица
Известные физиологические эффекты стимуляции рецепторов ангиотензина II и их локализация

Эффекты	Локализация эффектов
Повышение экспрессии генов:	Фетального фенотипа
	Тяжелых цепей бета-миозина
Подавление клеточного роста	Предсердного натрийуретического пептида
	Фетальных изоформ конрактивных протеинов
	Эндотелий
Подавление апоптоза	Кардиомиоциты
	Фибробласты
	Гладкомышечные клетки
Стимуляция продукции оксида азота	Эндотелий
	Кардиомиоциты
Стимуляция дифференцировки	Нейроны
	Нейроглия
Активация деградации внеклеточного матрикса	Фибробласты
	Гладкомышечные клетки
Снижение артериального давления	Артериальный континуум
	Сердце
Ремоделирование	Сердце
	Сосуды
Вазодилатация	Артериальный континуум
Улучшение насосной функции сердца	Сердце
Отрицательное хронотропное действие	Проводящая система сердца

Сартаны, лосартан, что доктор прописал

Впервые способность сартанов улучшать отдаленный прогноз у пациентов с АГ была показана в исследованиях LIFE и SCOPE.

Для примера остановимся на исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction), в котором при сопоставлении клинической эффективности лосартана и ателнола у 9222 больных было показано, что при одинаковом снижении артериального давления (АД) в обеих группах пациентов скорость обратного развития гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при лечении лосартаном оказалась достоверно более высокой. В когорте лосартана было найдено также достоверно большее снижение частоты сердечно-сосудистой смерти, развития нефатального инфаркта миокарда или инсульта и, дополнительно, достоверное снижение частоты развития новых случаев сахарного диабета (СД).

Результаты этого исследования позволили U.S. Food and Drug Administration/FDA зарегистрировать новое показание для клинического использования лосартана: первичная профилактика цереброваскулярных катастроф при АГ с гипертрофией ЛЖ. Лосартан первым из сартанов был рекомендован также для лечения пациентов с диабетической нефропатией с повышением плазменного уровня креатинина и протеинурией.

Клиническими исследованиями MARVAL, PRIME, IDNT, DETAIL, PROTECTION и др. было показано, что терапия сартанами замедляет прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), увеличивая продолжительность додиализного периода и отдаленно наступление терминальной почечной недостаточности.

Клинические исследования IDNT, ABCD-2V, CALM, RENAAL, VALUE и др. подтвердили высокую эффективность сартанов при коморбидных сердечно-сосудистых заболеваниях с диабетической нефропатией.

Классификация сартанов

(по химической структуре)

- 1) бифениловые производные тетразола (лосартан, ирбесартан, кандесартан, ольмесартан, тазосартан),
- 2) небифениловые производные тетразола (тельмисартан),
- 3) небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан),
- 4) негетероциклические соединения (валсартан, фонсартан).

Сегодня сартаны не просто безопасная альтернатива ингибиторам АПФ в лечении АГ, но и эффективные лекарственные препараты, которые изолированно и в комбинации с другими фармакологическими средствами, в том числе ингибиторами АПФ, используются в лечении ХСН, в целях ренопротекции и торможения терминальной хронической почечной недостаточности (лосартан).

Очень важным свойством сартанов считается способность уменьшать степень гипертрофии миокарда желудочков сердца и подвергать на определенных фазах обратному развитию его ремоделирование, которое считается одним из основных предикторов ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По этим своим эффектам сартаны рассматриваются сегодня как препараты с кардиопротекторным механизмом действия, в конечном итоге являющиеся одним из ключевых в повышении выживаемости пациентов.

Сартаны, оказывая положительное влияние на сердечно-сосудистый континуум в целом, оказывают также четкое церебропротективное действие, в связи с чем все шире используются для первичной и вторичной профилактики инсульта. В исследовании LIFE, о котором уже упоминалось, впервые продемонстрирована эффективность лосартана в первичной профилактике инсульта, когда у больных, принимавших препарат, частота комбинированной первичной точки снизилась на 13% по сравнению с принявшими ателнол. Лечение лосартаном способствовало также снижению риска развития инсульта на 25%.

В октябре 2009 года состоялся VI мировой виртуальный конгресс по ФП, участником которого повезло быть и автору статьи. На конгрессе в числе других стратегий лечения ФП рассматривалась бурно развивающаяся сегодня так называемая стратегия «лечения против течения», суть которой состоит в том, что в терапевтических мероприятиях этой аритмии помимо противоритмических препаратов все шире используются препараты регуляторного характера, в том числе и сартаны. Если принять во внимание, что ФП так или иначе связана с АГ, коронарными синдромами, гипертрофией и ремоделированием сердца, СН, механизмы противоаритмического действия сартанов здесь становятся более чем понятными. Особенно эффективным в этом отношении, как и при других сердечно-сосудистых нарушениях, считается лосартан.

Касаясь упомянутой стратегии «лечения против течения», есть смысл снова вернуться к результатам исследования LIFE, в соответствии с которыми при лечении лосартаном наиболее сильное снижение риска развития инсультов (до 49%) имело место у пациентов с ФП. В плане предупреждения новых случаев ФП у пациентов с гипертрофией ЛЖ лосартан оказался на 33% эффективнее ателнола.

В НКНЦ АМН Украины «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» было показано, что уменьшение риска развития жизнеопасных аритмий при лечении лосартаном обеспечивается за счет его положительного влияния на симпатoadренальную систему, показатели вариабельности сердечного ритма, кардиомиоциты проводящей системы сердца, а также на системную и внутрисердечную гемодинамику.

Во множестве положительных клинических эффектов лосартана значение также придается его противомикроальбуминурическому, противовоспалительному (снижение концентрации С-реактивного протеина) и противоурикемическому (снижение концентрации мочевой кислоты в крови) действию.

Оказывается, лосартан – единственный среди сартанов препарат, обладающий урикозурическим действием. Это его свойство особенно важно, так как мочевая кислота не просто один из маркеров общего сердечно-сосудистого риска, но и важный патогенетический фактор повышения артериального давления. Среди множества гипертензивных эффектов, вызванных повышением уровня мочевой кислоты в крови, имеет значение ее влияние на артериолы почечных клубочков, когда развивающаяся афферентная артериолопатия реализуется в повышении АД.

Многие антигипертензивные препараты при систематическом приеме по поводу АГ у пациентов мужского пола приводят к развитию эректильной дисфункции, что закономерно приводит к резкому снижению их использования. Лосартан, в отличие от антигипертензивных препаратов других фармакотерапевтических групп, в лечении АГ не просто улучшает эректильную функцию, но и повышает сексуальное удовлетворение и половую активность.

Фармакодинамические эффекты сартанов:

- блокирование симпатической вазоконстрикции с системной вазодилатацией и снижением общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения частоты сердечных сокращений;
- антипролиферативное и органопротективное действие;
- обратное развитие гипертрофии миокарда и гладких мышц сосудов;
- улучшение эндотелиальной функции сосудов;
- органопротективное (в том числе ренопротективное) действие.

Возможно комбинирование сартанов с ингибиторами АПФ в целях улучшения контроля АД у пациентов с АГ и сопутствующими СД, СН, а также для снижения смертности и числа госпитализаций.

Сартаны одинаково переносятся как больными молодого возраста, так и пожилыми. Назначение и изменение доз проводится так же, как и в случае применения ингибиторов АПФ. Половых различий в эффективности их действия не выявлено, что выгодно отличает их от препаратов упомянутой группы.

В преимуществах сартанов – отсутствие синдрома отмены при прерывании терапии, значительно меньший риск гиперкалиемии по сравнению с ингибиторами АПФ, отсутствие их побочных эффектов, в первую очередь кашля. При высокой клинической эффективности они в два раза реже вызывают побочные реакции, чем ингибиторы АПФ. Побочные эффекты мало выражены, носят

преходящий характер и редко являются основанием для отмены препаратов.

В прошлом (2008) году опубликованы результаты наиболее крупного исследования эффективности и безопасности лосартана J-HEALTH, проведенного в Японии, в котором участвовало около 26 тыс. больных АГ. Период лечения в среднем составил около 3 лет. Использование лосартана, в том числе в комбинации с тиазидным диуретиком, позволило достичь целевого уровня АД у 88% пациентов, при этом побочные эффекты терапии имели место только у 3,6% из них.

Когда нельзя пропустить назначение сартанов:

- сердечная недостаточность
- состояние после инфаркта миокарда
- диабетическая нефропатия
- протеинурия/микроальбуминурия
- гипертрофия левого желудочка
- фибрилляция предсердий
- метаболический синдром
- кашель на фоне приема ингибиторов АПФ.

Сартаны отличаются благоприятным комплаенсом. Так, лосартан принимается один раз в сутки. При приеме внутрь достоверное снижение АД наблюдается уже через 6 часов и сохраняется более 24 часов. Максимальный гипотензивный эффект развивается спустя 3–6 недель после начала приема препарата. При АГ в суточной дозе 50–100 мг он снижает систолическое АД в среднем на 10–20% и диастолическое – на 6–18%.

При том, что лечение лосартаном рекомендуют начинать с дозы 25 мг/сут, у большинства пациентов с АГ эффективная доза составляет 50 мг/сут. Иногда при недостаточной эффективности ее приходится повышать до 100 мг/сут и/или дополнительно назначать диуретик.

Лосартан характеризуется одним из наиболее высоких показателей равномерности действия (trough-to-peak ratio) – 75%, чем при систематическом приеме способствует предупреждению сердечно-сосудистых катастроф, развивающихся при использовании препаратов других групп в конце действия принятой накануне дозы.

Преимуществом сартанов, лосартана в частности, является их хорошая переносимость, и частота побочных эффектов, о которой уже говорилось, сопоставима с таковой для плацебо.

Лосартан – первый среди сартанов по своему «рождению», по частоте клинического использования, по доказанным положительным фармакодинамическим эффектам, по благоприятной фармакоэкономике.

Говорим лосартан – подразумеваем сартан, говорим сартан – подразумеваем лосартан. Добавить нечего.

Ожирение как фактор риска развития венозной тромбоэмболии

Доктор Marianne Tang Severinsen с коллегами (Aalborg University Hospital, Denmark) изучали ожирение как фактор риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Вначале они оценивали массу тела, индекс массы тела, обхват талии, обхват бедра, соотношение жиров к массе тела (СЖМТ), которые считаются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Было обследовано 56 014 человек (27,178 мужчин и 29,876 женщин) в возрасте от 50 до 64 лет. Измерены все показатели массы тела, в том числе биоэлектрический импеданс, позволяющий оценить СЖМТ.

В течение последующих 10 лет клиническими и инструментальными методами (УЗИ, венография, эхокардиография, компьютерная томография и др.) был диагностирован 641 случай ВТЭ.

При этом отмечена статистически значимая зависимость между повышенной массой тела и развитием ВТЭ.

Исследователи установили разницу повышенных показателей в зависимости от пола: обхват бедра показателен для женщин, тогда как обхват талии – для мужчин.

Центральный тип ожирения указывает на предрасположенность к ИБС, тогда как периферический тип ожирения не является предрасполагающим фактором ИБС.

Circulation October 26, 2009, Алла Кобец

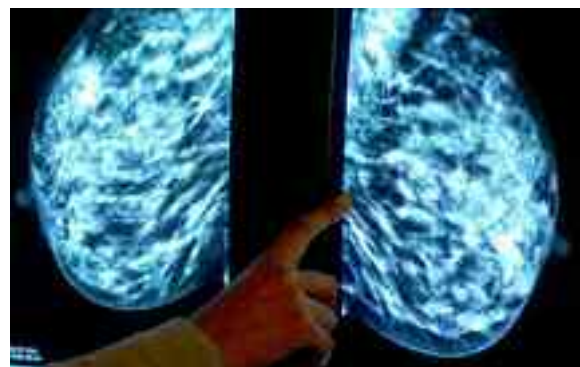


Новую грудь вырастят из собственной жировой ткани пациенток

Австралийские и британские ученые приступают к клиническим испытаниям новой методики восстановления удаленной груди с использованием собственной жировой ткани пациенток, обогащенной стволовыми клетками, пишет The Times.

Новая методика, разработанная сотрудниками Института микрохирургии Бернарда О'Брайена в Мельбурне и получившая название Неорес, была успешно опробована на мышах и свиньях, что позволяет перейти к испытаниям на людях.

Процедура начинается с извлечения у пациентки некоторого количества жировой ткани. В ней в лабораторных условиях повышают концентрацию стволовых клеток, способствующих росту ткани. Затем под кожу грудной клетки имплантируют каркас из нейтрального материала, воспроизводящий форму будущей груди, обеспечивают кровоснабжение получившейся полости из подмышечных сосудов и вводят в нее обогащенную жировую ткань.



После заполнения полости тканью каркас удаляют. В будущем планируется разработать конструкцию из растворимого материала.

Ожидается, что рост груди будет продолжаться около восьми месяцев. Новый орган по внешнему виду и упругости должен получиться более естественным, чем силиконовые или водные протезы. По мнению ученых, методику можно будет применять и для увеличения груди, хотя изначально она предназначена для восстановления органа, удаленного из-за злокачественной опухоли.

Для того чтобы приступить к испытаниям, британским исследователям под руководством Кефаха Мокбела (Kefah Mokbel) из Лондонского института груди необходимо дождаться одобрения Комитета по этике. Австралийская команда, возглавляемая профессором Уэйном Моррисоном (Wayne Morrison), уже получила такое одобрение на проведение испытаний с участием шести женщин.

В первую стадию исследований планируется включить пациенток, излеченных от рака не менее двух лет назад, поскольку существует риск, что терапия стволовыми клетками может стимулировать рост опухоли из раковых клеток, оставшихся после операции.

Если испытания пройдут успешно, новая методика станет доступной для желающих уже в следующем году.

medportal.ru/mednovosti/news/2009/11/13/breast/
www.timesonline.co.uk/tol/news/science/medicine/article6914703.ece