

МАЙБУТНЄ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ІНГІБІТОРИ АПФ ЧИ АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ-II ?

Олег Жарінов

Український НДІ кардіології ім. М. Стражеска, м. Київ

Блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є визнаним та патогенетично обґрунтованим шляхом лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Проведені у 80-ті роки клінічні та експериментальні дослідження переконливо засвідчили про ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і довели ключове значення ангіотензину-II (А-II) у “порочному” колі розвитку ХСН (P. Poole-Wilson). 28 вересня — 1 жовтня 1997 року блокада ефектів А-II вперше стала темою спеціального всесвітнього симпозиуму в Лондоні з участю близько 1500 дослідників. Цю проблему детально обговорювали також на 18 і 19-му Європейських конгресах кардіологів (Бірмінгем, 1996; Стокгольм, 1997). Базуючись на матеріалах цих форумів, спробуємо окреслити перспективи застосування нової групи препаратів — антагоністів рецепторів ангіотензину-II (АРА-II) — у лікуванні ХСН.

Чому недостатньо застосовують інгібітори АПФ?

АПФ — каталізатор перетворення неактивного пептиду ангіотензину-I в активний — ангіотензин-II. Крім безпосереднього сильного звуження артерій та венул, збільшення перед- і післянавантаження на серце, А-II сприяє затримці солі та рідини, посиленню патологічного ремоделювання міокарда і судин, прогресуванню гіпертрофії та дилатації лівого шлуночка, дисфункції міокарда і розвитку ХСН. У багатоцентричних клінічних дослідженнях CONSENSUS і SOLVD виявлено унікальну здатність інгібітора АПФ еналаприлу (ренітек, MSD) не лише зменшувати захворюваність і кількість госпіталізацій при ХСН, зокрема зумовлених загостренням ішемічної хвороби серця, а й поліпшувати прогноз найтяжчих категорій хворих. Проте смертність при ХСН залишається дуже високою: до половини хворих помирають протягом п'яти років від моменту встановлення діагнозу ХСН.

Незважаючи на доведені унікальні властивості інгібіторів АПФ, їх застосування при ХСН навіть у розвинутих країнах дотепер визнають недостатнім. Певною мірою це пов'язують з побічними ефектами препаратів (чи страхом цих побічних ефектів?), такими як кашель, гіпотензія, погіршення функції нирок. Втім нез'ясовано, чи зумовлена сприятлива дія інгібіторів АПФ винятково блокадою РААС. Вірогідно, ефекти інгібіторів АПФ при ХСН пов'язані не лише з модуляцією рівнів ангіотензину-II, а й з іншими ферментативними шляхами (Spinale F., et al.). З іншого боку, при застосуванні цих препаратів не завжди вдається зменшити рівень циркулюючого А-II. У біохімічних дослідженнях ідентифіковано низку ферментів, задіяних в утворенні ангіотензину-II з ангіотензину-I або навіть безпосередньо з ангіотензиногену в різних тканинах і органах (V.Dzau). Ці ферменти, серед яких основним є хімаза — хімотрипсинподібна протеаза, — резистентні до інгібіторів АПФ, високоспецифічні до ангіотензину-I і не діють на інші вазоактивні пептиди, на відміну від АПФ — каталізатора розпаду брадикініну. Саме з накопиченням брадикініну та інших біологічно активних пептидів пов'язують деякі побічні ефекти інгібіторів АПФ — кашель та ангіоневротичний набряк.

Особливості блокади рецепторів А-II

На початку 90-х років з'явився перший препарат з нової групи антигіпертензивних засобів, антагоністів рецепторів А-II 1-го типу — лозартан, а невдовзі з'явилися повідомлення

про лікування ним ХСН. На конгресі в Бірмінгемі (1996 р.) відбувся симпозиум “АРА-II при серцевій недостатності”, а вже в 1997 році бурхливо зросла кількість повідомлень і посилилося зацікавлення можливістю терапії ХСН лозартаном та іншими препаратами з цієї групи: кандезартаном, вальзартаном, ірбезартаном*. Врешті-решт, у березні 1997 році опубліковано результати першого багатоцентрового контрольованого дослідження, у якому лозартан використовували для лікування ХСН.

На відміну від дії інгібіторів АПФ, блокада рецепторів А-II 1-го типу забезпечує більш специфічну (лише А-II), селективну (лише рецептори А-II 1-го типу) і повну (весь А-II, у тому числі тканинний, тобто незалежно від шляху його утворення) блокаду РААС на останньому й найважливішому етапі**. При ХСН селективна блокада рецепторів А-II має деякі очевидні переваги. Зокрема, повільніший початок дії дає можливість уникнути гіпотензії після першого прийому препарату. На відміну від інгібіторів АПФ, АРА-II не пригнічують розпад брадикініну; відтак при лікуванні цими препаратами рідше виникають побічні ефекти з боку нирок і кашель, механізми виникнення яких пов'язані з накопиченням брадикініну (B.Dahlof).

У декомпенсованому серці змінюється співвідношення рецепторів 1-го і 2-го типу із збільшенням кількості останніх. Хоча фізіологічне значення незаблокованих при лікуванні АРА-II рецепторів 2-го типу до кінця не з'ясовано, припускають, що вони беруть участь у шляхах гальмування росту клітин, а їх стимуляція ангіотензином-II має антипроліферативний ефект, пригнічуючи розвиток гіпертрофії і ремоделювання серцевого м'яза (T. Kitayoshi). Це потенційно може сприяти ефективності антагоністів рецепторів А-II 1-го типу при ХСН, зокрема після перенесеного інфаркту міокарда. Не виключено, що повніше запобігання несприятливим гемодинамічним і тканинним ефектам А-II, розвитку ремоделювання і дисфункції міокарда дасть змогу додатково поліпшити показники захворюваності і смертності.

Досвід застосування антагоністів рецепторів А-II при ХСН

В експериментальних дослідженнях у лікуванні ХСН АРА-II були принаймні не менш ефективними, ніж інгібітори АПФ (T. Kitayoshi). АРА-II поліпшили функцію лівого шлуночка в ішемізованому міокарді щурів після реперфузії і виявили сприятливу дію в запобіганні постінфарктному ремоделюванню серця, подібну до інгібіторів АПФ, не зменшуючи, втім, поширеність інфаркту (I. Crozier). У пілотному дослідженні поєднання лозартану з інгібітором АПФ еналаприлом у хворих з тяжкою ХСН дало змогу відчутніше зменшити рівні норадреналіну і альдостерону в плазмі (W. Grossman).

Поки що досвід застосування АРА-II при ХСН є значно меншим, ніж інгібіторів АПФ. У низці короткотривалих спостережень ці препарати були добре переносимими і забезпечили вагоме поліпшення показників гемодинаміки. В єдиному тривалому, рандомізованому, контрольованому дослідженні у хворих з ХСН “Оцінка лозартану в літніх осіб” (ELITE) було здійснено порівняльну оцінку ефективності лікування лозартаном і каптоприлом в пацієнтів з ХСН віком понад 65 років. 352 пацієнти з ХСН II–IV функціональних класів і фракцією викиду лівого шлуночка не більше 40% отримували лозартан дозою 50 мг на добу, а 370 — каптоприл дозою до 150 мг на добу протягом 48 тижнів. Основною метою дослідження було порівняння змін функції нирок при терапії обома препаратами. Відмінностей між клінічними групами не було виявлено: первинна кінцева точка дослідження, стійка гіперкреатиніємія, виникала однаково часто — у 10.5% спостережень.

Загалом, хворі краще переносили лозартан, і менше пацієнтів передчасно припинили терапію цим препаратом, ніж каптоприлом (12.2% проти 20.8%, $p=0.002$) (R. Segal et al.). Кількість побічних ефектів, пов'язаних з прийомом лозартану, в тому числі кашлю, виявилася меншою (36.6% проти 47.8%, $p=0.003$). Але найцікавішим результатом дослідження ELITE

* Єдиний зареєстрований в Україні препарат — лозартан

** див. Медицина світу 1997, II: 243–245

Найцікавішим результатом дослідження ELITE стало несподіване високодостовірне зменшення захворюваності і смертності при застосуванні лозартану порівняно з каптоприлом, передусім за рахунок зменшення кількості випадків раптової смерті

стало несподіване високодостовірне зменшення захворюваності і смертності при застосуванні лозартану порівняно з каптоприлом, передусім за рахунок зменшення кількості випадків раптової смерті (B.Pitt et al.). Загальна смертність склала відповідно 4.8% і 8.7%, а зменшення ризику — 46% (95-відсотковий довірчий інтервал — 5-69%, $p=0.035$). Хоча захворюваність і смертність не

були первинними кінцевими точками дослідження, його результати узгоджувалися з підсумками попередніх коротших (3-місячних) спостережень, у яких лозартан порівнювали з плацебо (J. Reid).

Можливі висновки з дослідження ELITE полягають у тому, що 1) пригнічення кінінази-II, яке сприяє накопиченню брадикініну та інших пептидних медіаторів, не відіграє істотної ролі в реалізації сприятливого впливу інгібіторів АПФ при ХСН; 2) селективна блокада рецепторів А-II 1-го типу може повніше запобігти ефектам А-II при ХСН, ніж гальмування дії АПФ. Вірогідно, АРА-II зможуть посісти у лікуванні ХСН важливіше місце, ніж просто засоби з перевагами інгібіторів АПФ, позбавлені властивих цим препаратам побічних ефектів. Розпочате нещодавно рандомізоване дослідження ELITE-II здійснюється саме для вивчення впливу тривалого лікування лозартаном на смертність при ХСН.

Зважаючи на появу клінічної інформації про деякі нові АРА-II, природно постає питання відмінностей фармакологічного профілю та ефективності цих препаратів при ХСН. Для встановлення майбутнього значення лозартану та інших АРА-II важливо з'ясувати фізіологічне значення рецепторів А-II 2-го типу, відносну роль блокади рецепторів А-II 1-го і 2-го типів, а також перспективи поєднання АРА-II з інгібіторами АПФ.

Отже, новий клас медикаментів — антагоністи рецепторів ангіотензину-II — поєднує високу ефективність, добру переносимість і можливість зменшення смертності при ХСН. Майбутнє цих препаратів пов'язане з лікуванням не лише артеріальної гіпертензії, а й серцевої недостатності.

P. S. Участь автора у 18 і 19-му Європейських конгресах кардіологів стала можливою за сприяння фармацевтичної фірми MSD (США).