



Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину в лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю та зменшеною фракцією викиду лівого шлуночка*

Висновки дослідження HEAAL

БЕРТРАМ ПІТТ

/Медичний університет Мічигану, відділення кардіології,
Серцево-судинний центр, Енн Арбор, Мічиган, США/

В ході дослідів було виявлено, що застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) в лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) знижує показники смертності та госпіталізації. Вчені провели порівняння застосування блокаторів ангіотензинових рецепторів (БАР) та ІАПФ в лікуванні пацієнтів із хронічною СН і зменшеною ФВ ЛШ та пацієнтів, у яких розвинулися ці патології після перенесеного інфаркту міокарда. Було виявлено, що БАР так само ефективні у зниженні показників смертності та госпіталізації, як і ІАПФ, проте вони краще переносяться пацієнтом. Однак ІАПФ залишаються доступним засобом пригнічення впливу ангіотензину II (АТ II) для пацієнтів із СН та зменшеною ФВ ЛШ переважно через те, що препарати, які ефективні при таких захворюваннях, є генериками, тому їх вартість невисока. Очікується, що значна кількість БАР також будуть генеричними, що суттєво знизить їхню вартість. Під час дослідження HEAAL (Heart Failure End Point Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan study), до якого було залучено понад 3800 пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ, з непереносимістю ІАПФ. Хворим призначали по 50 чи 150 мг лозартану щодня, при цьому більша доза була ефективнішою за меншу, яка, в свою чергу, досліджувалася в ході двох масштабних порівняльних досліджень ІАПФ та БАР – ELITE II (the Evaluation of Losartan in the Elderly) та OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan). Тому виникла необхідність у перегляді і порівнянні ефективності ІАПФ та БАР в лікуванні пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ.

По-перше, результати дослідження HEAAL поставили під сумнів результати попередніх порівняльних досліджень ІАПФ та БАР – ELITE II та OPTIMAAL. Доза лозартану, що становила 50 мг, була базовою, оскільки саме така доза застосовується в лікуванні

пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ), проте не було визначено дози для пацієнтів із СН та зменшеною ФВ ЛШ. Результати дослідження VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), в ході якого здійснювався порівняльний аналіз застосування 160 мг вальсартану двічі на добу та 50 мг каптоприлу тричі на добу, також можуть бути недостовірними, оскільки 640 мг вальсартану більш ефективні у зниженні альбумінурії, ніж низькі дози.

Зважаючи на результати дослідження HEAAL, можна припустити, що результати попередніх порівняльних досліджень ІАПФ та БАР могли бути іншими при застосуванні вищої дози БАР, наприклад 150 мг лозартану. Незважаючи на всі майбутні результати порівняльних досліджень застосування ІАПФ та БАР в лікуванні пацієнтів із СН та зменшеною ФВ ЛШ та беручи до уваги результати дослідження HEAAL, можна стверджувати, що застосування 50 мг лозартану в лікуванні таких пацієнтів значно знижує показники смертності та госпіталізації. Ці результати також поглиблюють розуміння відносної важливості ряду механізмів, пов'язаних із пригніченням/блокадою системи ренін-ангіотензин-адольстерон (РАА). Існує думка, що блокада АТ рецептора II 1-го типу може бути ефективнішим засобом профілактики побічних ефектів АТ II, ніж пригнічення конверсії АТ I в АТ II, шляхом блокади утворення АТ II залежного та незалежного від АПФ. Так само деякі вчені вважають, що стимуляція АТ рецептора 2-го типу може бути ефективною в підвищенні концентрації оксиду азоту. Результати попередніх порівняльних досліджень застосування ІАПФ та БАР, які не показали переваги застосування БАР, стали причиною припущення, що інші механізми, наприклад, утворення брадикініну внаслідок застосування ІАПФ чи утворення ангіотензину-(1-7), можуть бути більш важливим фактором профілактики розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Враховуючи те, що під час порів-

*Стаття вперше опублікована в журналі Polish Archives of Internal Medicine: Bertram Pitt. Angiotensin receptor blockers in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction // Implications of the HEAAL trial. – 2010. – Vol. 120 (3). – P. 68–70.

няльних досліджень ІАПФ та БАР були отримані нові результати, цей механізм потребує подальшого перегляду.

Той факт, що доза лозартану, яка становить 150 мг, більш ефективна для запобігання розвитку ССЗ у пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ, ніж 50 мг лозартану, може суттєво вплинути на методи лікування хворих на АГ та інші ССЗ. Цей препарат звикли вважати більш слабким гіпотензивним засобом порівняно з іншими БАР, переважно через те, що його призначають по 50–100 мг на добу окремо чи у комбінації з гідрохлортiazидом. Якщо дозу лозартану збільшити з 50–100 мг до 150 мг на добу, це може незначним чином позначитися на артеріальному тиску, проте застосування його в такій дозі може мати інші важливі впливи на серцево-судинну систему, в тому числі захисний вплив на органи-мішені і попередження виникнення ускладнень у пацієнтів з АГ, а не тільки зниження артеріального тиску. Існують переконливі факти про те, що хоча зниження артеріального тиску при АГ має важливе значення, є інші фактори, що не залежать від нього та мають важливе значення у зниженні ризику розвитку ССЗ. Наприклад, в ході дослідження ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) було виявлено, що застосування комбінації бензаприл/амлодипін в лікуванні пацієнтів з АГ ефективніше знижує ризик розвитку ССЗ, ніж застосування бензаприлу/гідрохлортiazиду, при аналогічному зниженні артеріального тиску. Незважаючи на десятки років досліджень застосування ІАПФ та БАР, вчені не мають точних даних про вплив різних доз цих препаратів на ряд важливих серцево-судинних параметрів, до яких належить активація цитокінів запалення, реакція імунної системи, міокардіальна та васкулярна гіпертрофія і функція нирок. Все ж, як правило, дозу, оптимальну для зниження артеріального тиску, визначають, не враховуючи реальних цілей, тобто збереження органів пацієнта та зниження ризику розвитку ССЗ. Більш того, після виявлення того, що 150 мг

лозартану на добу більш ефективні, ніж 50 мг цього препарату, для пацієнтів із СН та зменшеною ФВ ЛШ, виникло припущення про те, що навіть 100 мг двічі на добу можуть бути більш ефективними.

Враховуючи вищевказані факти, цілком обґрунтованою може бути повільна титрація препарату, зважаючи на те, що вищі дози частіше викликають побічні ефекти, такі як гіпотензія, порушення функції нирок та гіперкаліємія. На частоту проявів таких побічних ефектів може вплинути те, що пацієнти, залучені до дослідження HEAAL, добре переносили препарат протягом періоду випробування до того, як дозу збільшили з 50 до 150 мг. Збільшується кількість доказів того, що гіпотензія може стати причиною ускладнень ССЗ у пацієнтів із СН, особливо якщо їх вік перевищує 75 років та які мають підвищений ризик розвитку атеросклерозу церебральних та ренальних артерій, що, в свою чергу, підвищує ризик розвитку ішемії та інфаркту.

На завершення, організатори дослідження HEAAL стверджують, що незважаючи на десятки років дослідження застосування ІАПФ та БАР в лікуванні пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ, розуміння системи PAA та найкращої стратегії пригнічення/блокади впливу АТ II залишається недостатньо повним. Хоча ІАПФ належать до препаратів, що застосовуються для лікування пацієнтів із хронічною СН та зменшеною ФВ ЛШ, результати дослідження наголошують на потребі поглиблення розуміння застосування вищих доз цих препаратів, БАР та інших медикаментів, які застосовуються при СН із урахуванням ряду параметрів, що мають важливе значення для патофізіології СН. Лише після цього слід організувати масштабні дослідження, результати яких допоможуть вченим розробити найбільш ефективні методи боротьби з високою смертністю та госпіталізацією пацієнтів із СН.

Література

1. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 1429–1436.
2. The SOLVO Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 293–302.
3. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1582–1587.
4. Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 752–760.
5. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1893–1906.
6. McMurray J. Systolic Heart Failure // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 228–238.
7. Konstam M.A., Neaton J.D., Oickstein K. et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 1840–1848.
8. Hollenberg N., Parving H., Viberti G. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1921–1926.
9. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patterns // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–2428.
10. Fordlax A., Maillard M., Nussberger J. et al. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 31–36.
11. Max G., Murphy N.F., Ali A. et al. Multiple neurohumoral modulating agents in systolic dysfunction heart failure: are we lowering blood pressure too much? // *J. Card. Fail.* – Vol. 14. – P. 555–560.
12. Pitt B. Multiple renin-angiotensin aldosterone-blockipg agents in heart failure: how much is too much? // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2009. – Vol. 6. – P. 112–116.