

Клінічне значення блокади ангіотензинових рецепторів на різних етапах кардіоваскулярного континууму: валсартан як доказова модель

В.К. Тащук

Буковинський державний медичний університет

Епідемія хвороб системи кровообігу у вигляді розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту охоплює близько 24,3 млн мешканців України [13]. Побудова сучасної моделі лікування таких пацієнтів реалізується завдяки впливу на основні ланцюги серцево-судинного континууму (ССК) (рис. 1). ССК формується в разі дії факторів ризику, серед яких домінують є АГ, цукровий діабет, дисліпідемія, вісцеральне ожиріння, куріння. Розвиток континууму відбувається шляхом подальшої активації нейрогормонів, розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), прогресуючого атеросклерозу, дестабілізації ІХС та коронарного тромбозу, ремоделювання ЛШ, застійної серцевої недостатності (СН), кінцевим етапом якого є загибель кардіоміоцитів і власне смерть пацієнта [4].

Взагалі термін «континуум» (лат. continuum – безперервний, суцільний) означає безперервний ряд послідовних змін, у результаті яких відбувається поступове збільшення, зменшення або перетворення у своє протилежне, отже ССК – патологічний процес, кожний попередній етап якого є чинником ризику для формування наступного. Розроблена у 1991 р. V. Dzau та E. Braunwald концепція континууму продовжує залишатись актуальною.

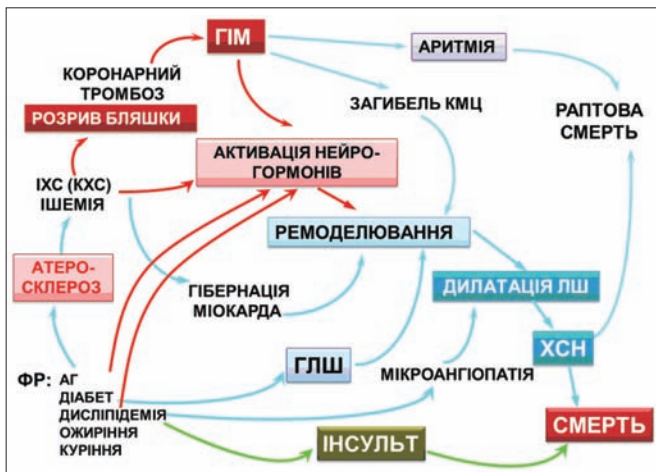


Рис. 1. Серцево-судинний континуум (адаптовано за V. Dzau, E. Braunwald, 1991)

Один з головних чинників ССК – активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), провідним ефекторним пептидом якої є ангіотензин II (АТ II). АТ II впливає на прогресування АГ і СН, викликаючи вазоконстрикцію, затримку натрію і рідини, збільшення симпатичної активності, клітинної проліферації, фіброзу і ремоделювання судин серця, утворення гіпертрофії ЛШ, зростання інотропізму, зниження швидкості клубочкової фільтрації, збільшення протеїнурії, розвиток гломерулосклерозу тощо [6, 11, 12, 14].

Відкриття блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) вирішило проблему неможливості повного пригнічення активності РААС у випадку застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), а також проблему побічних негативних наслідків ІАПФ (кашлю, ангіоневротичного набряку), що є нехарактерним для БРА [1, 5]. Головним аспектом дії БРА слід визнати незалежність реалізації блокади РААС від шляхів активації утворення АТ II (АПФ, хімази), специфічність і відсутність впливу на інші системи (брадикінін), а також виражену органопротекцію і ангіопротекцію.

Серед БРА гідне місце займає валсартан. Доказова база валсартану – одна з найбільших у кардіології і представлена зокрема такими відомими дослідженнями, як VALIANT, Val-HeFT, VALUE, Kyoto Heart Study, Jikei Heart Study.

Дослідження VALIANT продемонструвало ефективність валсартану, як і каптоприлу, у зменшенні загальної смертності після інфаркту міокарда. Валсартан був також ефективним у зменшенні смертності внаслідок серцево-судинної патології, позитивно впливав на такий показник, як період до першого патологічного прояву серцево-судинної смерті, у зменшенні випадків госпіталізації внаслідок СН і зменшенні випадків рецидивуючого інфаркту міокарда. Крім того, користь від лікування комбінацією валсартан + каптоприл, монотерапії валсартаном і монотерапії каптоприлом була підтверджена в пацієнтів, які приймали бета-блокатори [8].

У дослідженні Val-HeFT у пацієнтів із СН II-IV класу за NYHA і фракцією викиду ЛШ <40% валсартан на тлі базисної терапії призводив до зменшення на 13,2%

комбінованої кінцевої точки – захворюваності, смертності та госпіталізації. Валсартан позитивно впливав на такі показники, як якість життя, рівень альдостерону та натрійуретичного пептиду, діаметр та фракція викиду ЛШ. У групі, що застосовувала комбінацію ІАПФ + бета-блокатори, додатковий прийом валсартану не супроводжувався покращенням показників захворюваності, смертності та госпіталізацій порівняно з плацебо [2].

Дослідження VALUE стало одним з найвідоміших та найбільших за обсягом в історії лікування АГ, у якому взяли участь 15 245 пацієнтів з АГ протягом 4,2 року. Не було виявлено суттєвих відмінностей у клінічних наслідках між валсартаном та амлодипіном. Для валсартану виявлено тенденцію до позитивного впливу на частоту СН (BP=0,89, p=0,12). Частота госпіталізацій з приводу серцевої недостатності була суттєво нижчою при застосуванні валсартану. Також на 23% меншою була ймовірність розвитку нових випадків цукрового діабету за використання валсартану в зіставленні з амлодипіном (BP=0,73, p<0,0001) [10].

У дослідження Kyoto Heart Study включили 3031 пацієнта з неконтрольованою гіпертензією. Їх було рандомізовано на лікування, одним з елементів якого був валсартан, або лікування без сартанів. Середній час спостереження становив 3,27 року. В обох групах артеріальний тиск (АТ) був ідентичний як при рандомізації, так наприкінці дослідження (157/88 і 133/76 мм рт. ст. відповідно). При порівнянні прогнозу було виявлено достовірно меншу частоту первинної кінцевої точки у пацієнтів, які приймали валсартан (BP 0,55, p=0,00001). Отже, додавання валсартану до стандартного лікування пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією було пов'язано із кращою профілактикою серцево-судинних подій, ніж призначення терапії без сартанів [9].

У проспективне рандомізоване дослідження Jikei Heart Study був включений 3081 дорослий пацієнт з АГ

високого ризику. Хворим спочатку призначався валсартан у дозі 80 мг один раз на добу з подальшою корекцією до цільового АТ <130/80 мм рт. ст. Пацієнти з СН спочатку отримували валсартан у дозі 40 мг на добу, яку титрували до максимально переносимої. За час випробування АТ знизився майже однаково: з вихідного рівня 139/81 мм рт. ст. до 131/77 мм рт. ст. у групі БРА і до 132/78 мм рт. ст. у контролі. До кінця спостереження 75 і 70% хворих у групах БРА та контролю відповідно досягли цільових рівнів АТ. Середня доза валсартану в групі БРА становила 75 мг на добу. Частота первинної точки за час дослідження виявилася значно нижчою в групі БРА – 92 випадки, або 6,0%, ніж у контролі – 149 випадків, або 9,7% (BP 0,62, p=0,0002) [7].

Таким чином, сучасна профілактика розвитку СН пов'язана з впливом на хибне коло патогенезу, сформованою концепцією класичних терапевтичних підходів, одне з цільних місць у якому посідають БРА (рис. 2).

Використання валсартану обґрунтоване дослідженнями VALIANT, Val-HeFT, VALUE, Kyoto Heart Study, Jikei Heart Study та показане у хворих на АГ, ІХС та СН, а отже, є одним з патогенетичних засобів терапевтичного впливу на ССК. Таким чином, існують вагомі підстави для його активного впровадження у практику лікування пацієнтів з АГ та СН, зокрема, з використанням генеричного препарату Вальсакор (KRKA), біоеквівалентність якого оригінальному засобу є доведеною [3].

Література

- Baker-Smith C.M., Benjamin D.K., Califf R.M. et al. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials // Clin. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 87, № 6. – P. 668-671.
- Cohn J.N. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure Trial). Cardiology 1999; 91(Suppl 1): 19-22.
- Data on file, Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia, 2007.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – № 2850-2870.
- Hoogwerf B.J. Renin-angiotensin system blockade and cardiovascular and renal protection // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105, № 1 Suppl. – P. 30A-35A.
- Hoover R.S. Angiotensin II: a candidate for an aldosterone-independent mediator of potassium preservation during volume depletion // Kidney Int. – 2011. – Vol. 79, № 54. – P. 377-379.
- Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. et al. for the Jikei Heart Study Group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet 2007; 369: 1431-9.
- Pfeffer M.A., McMurray J.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction (VALIANT). N Engl J Med. 2003; 349: 1893-1906.
- Sawada T., Yamada H., Dahlof B., Matsubara H. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: Kyoto Heart Study // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 20. – P. 2461-2469.
- Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. VALUE Trial Group Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 403-411.
- Steckelings U.M., Widdop R.E., Paulis L., Unger T. The angiotensin AT2 receptor in left ventricular hypertrophy // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28, Suppl 1. – P. S50-S55.
- Takai S., Jin D., Miyazaki M. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: chymase as an important target to prevent organ damage // J. Pharmacol. Sci. – 2010. – Vol. 113, № 4. – P. 301-309.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензією в Україні // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 6.
- Чазова І.Е. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II типа в современной терапии артериальной гипертензии // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 11. ■



Рис. 2. Вплив БРА на серцево-судинний континуум
ГІМ – гострий інфаркт міокарда, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II, КМЦ – кардіоміоцити, ІХС – ішемічна хвороба серця, ФР – фактори ризику, АГ – артеріальна гіпертензія, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, ХСН – хронічна серцева недостатність.