

## КАРДИОПРОТЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ – РОЛЬ ЛОЗАРТАНА

И.И. Чукаева, Я.Г. Спирякина\*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

При артериальной гипертензии (АГ) сердце поражается раньше и чаще других органов-мишеней, развивается гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Учитывая доказанную связь между наличием последней и увеличением сердечно-сосудистого риска, ухудшением клинического течения и прогноза больных АГ, а также значительное улучшение прогноза пациентов при уменьшении выраженности гипертрофии миокарда, коррекция модифицируемых факторов риска (в том числе неконтролируемой АГ) становится чрезвычайно важной. При выборе антигипертензивной терапии в качестве одного из обязательных параметров должны рассматриваться органопротективные свойства препарата. Крупные исследования, проведенные в последние годы, убедительно доказали кардиопротекторные и ангиопротекторные свойства блокатора рецепторов ангиотензина лозартана, что позволяет применять его в качестве препарата первого ряда у пациентов с АГ и ГЛЖ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, антигипертензивная терапия, кардиопротекция, лозартан.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):660–663**

### Cardioprotection in patients with hypertension – the role of losartan

I.I. Chukaeva, Ya.G. Spiryakina\*

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

In patients with arterial hypertension (HT) heart is affected earlier and more often than other target organs, left ventricular hypertrophy (LVH) develops. Considering the proven link between the presence of LVH and increased cardiovascular risk, the deterioration of the clinical course and prognosis in HT patients, as well as a significant prognosis improvement in patients with LVH decrease, correction of modifiable risk factors (including uncontrolled HT) is getting extremely important. Organoprotective properties of drugs should be taken into account as one of the important parameters in the consideration of antihypertensive therapy. Major studies conducted in recent years have proven cardioprotective and angioprotective properties of angiotensin receptor blocker losartan, so it can be used as first-line therapy in patients with HT and LVH.

**Key words:** arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, antihypertensive therapy, cardioprotection, losartan.

**Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(6):660–663**

\*Автор, ответственный за переписку: janezo@yandex.ru

### Введение

Сердце – это необыкновенный орган, устроенный так, чтобы исполнять свою уникальную роль от первого нашего вдоха до последнего. От его состояния напрямую зависит промежуток времени между этими двумя вдохами, именуемый жизнью человека. Известно, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России – самая высокая в Европе, и занимает первое место в структуре общей смертности [1], а среди всех заболеваний, являющихся причинами смерти от ССЗ, артериальная гипертензия (АГ) стоит на первых позициях [2].

### Гипертрофия миокарда левого желудочка

Раньше и чаще других органов-мишеней при АГ поражается сердце, развивается гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при наличии ГЛЖ возрастает в 7-9 раз, а общая смертность – в 4 раза, причем среди лиц без клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ на ЭКГ, 33% мужчин и 21% женщин умирают в течение 5 лет [3]. Риск инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ГЛЖ в 4 раза

выше, чем у больных с сопоставимым уровнем артериального давления (АД). Более того, ИМ у этих пациентов протекает тяжелее и характеризуется большим количеством осложнений, в том числе нарушений ритма [4]. Это объясняется снижением коронарного резерва на фоне ГЛЖ, наличием относительной ишемии гипертрофированного миокарда, а также недостаточным его кровоснабжением и микроангиопатией коронарных сосудов.

Доказано, что у пациентов с признаками ГЛЖ на ЭКГ риск инсульта увеличивается в 6-12 раз, причем данная зависимость не изменяется с уровнем АД и возрастом пациентов [5]. Возможно, основную роль здесь играет фибрилляция предсердий (ФП), риск которой при ГЛЖ увеличивается в 3-4 раза при одинаковом возрасте пациентов [6]. Как показало Фремингемское исследование, риск ишемического инсульта у больных ФП увеличен в 4,8 раза, а 15-17% всех ишемических инсультов являются следствием ФП [7].

Двойное слепое рандомизированное исследование LIFE также показало, что у пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, блокадой левой ножки пучка Гиса имеется более высокий риск сердечно-сосудистой смерти (коэффициент 1,6), внезапной сердечной смерти (коэффициент 3,5) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (коэффициент 1,7) [8]. Кроме того, важным представляется диагностика повреждения сердца на доклиническом этапе, т.к. асимпто-

Сведения об авторах:

**Чукаева Ирина Ивановна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Спирыкина Яна Геннадьевна** – к.м.н., ассистент той же кафедры

матическое его повреждение является промежуточной стадией сердечно-сосудистого континуума. В этой связи заслуживают внимания методы диагностики повреждения миокарда при отсутствии явных критериев наличия ГЛЖ. Так, например, в недавно проведенном проспективном исследовании изучалась взаимосвязь вольтажа зубца R в отведении aVL, напрямую связанного с массой левого желудочка, с сердечно-сосудистыми катастрофами. Показано, что ассоциация с сердечно-сосудистыми катастрофами наблюдалась, даже если АГ не сопровождалась электрокардиографическими признаками ГЛЖ (9% возрастание риска при увеличении зубца R на каждые 0,1 мВольт [9]). Кроме того, в недавно проведенном ретроспективном исследовании более чем 35000 пациентов с нормальным или повышенным уровнем АД и с нормальной фракцией выброса левого желудочка у 46% пациентов было выявлено нарушение геометрии левого желудочка (у 35% – концентрическое ремоделирование желудочка, у 11% – ГЛЖ), что ассоциировалось с двукратным увеличением риска смерти от всех причин по сравнению с больными с нормальной геометрией левого желудочка [10]. Наличие субклинического поражения органов-мишеней у пациентов с АГ практически всегда повышает риск до высокого [11].

Когда мы ведем речь о лечении пациента с артериальной гипертонией и поражением сердца, то необходимо понимать, что снижение АД – это, безусловно, главная цель, но не единственная. Так, на фоне адекватного контроля АД успешно предотвращаются такие осложнения, как ИМ и инсульт, в то время как профилактика сердечной недостаточности, например, требует внимания к собственно поражению сердца. Доказано, что у пациентов, имеющих признаки ГЛЖ на ЭКГ, в 14 раз выше частота развития синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6].

ГЛЖ на ЭКГ является важным независимым предиктором внезапной смерти: у мужчин она ассоциируется с 6-кратным увеличением риска, у женщин – с 3-кратным [12]. Видимо, это связано с большей частотой желудочковых аритмий у пациентов с ГЛЖ, возникновению которых благоприятствуют изменения электрофизиологических свойств миокарда в результате его гипертрофии и фиброза, а также снижение коронарного резерва.

Таким образом, ГЛЖ вызывает ряд неблагоприятных изменений в сердечной мышце, что, доказано влечет за собой серьезные последствия для пациентов. Так, вследствие снижения коронарного резерва и ишемии миокарда развивается инфаркт миокарда, нарушение систолической и диастолической функции приводит к развитию ХСН, возникновение фибрилляции предсердий – к возможному развитию инсульта, а желудочковые нарушения ритма чреваты внезапной сердечной смертью.

Распространенность ГЛЖ зависит от возраста и пола пациентов, генетической предрасположенности. Так, это заболевание несколько чаще встречается у мужчин, нежели у женщин, и заболеваемость повышается с возрастом [13]. С возрастом повышается жесткость сосудистого русла из-за развития атеросклероза, инволютивных и дегенеративных процессов в сосудистой стенке, что в свою очередь приводит к увеличению пульсового давления и гипертрофии миокарда левого желудочка. Развитию ГЛЖ способствует полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента, который относится к регуляторным генам. Большое влияние на развитие ГЛЖ оказывают также такие модифицируемые факторы риска, как ожирение, чрезмерное потребление соли, повышенное артериальное давление. Распространенность ГЛЖ возрастает прямо пропорционально индексу массы тела [13]. При снижении массы тела уменьшается количество жировой ткани, выделяющей много гормонов, в том числе ангиотензиноген, простагландины, фактор роста фибробластов, снижается симпатическая активность и замедляется процесс гипертрофии.

Повышенное потребление соли, как известно, является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, при этом у солечувствительных людей риск развития сердечно-сосудистых событий в 3 раза выше, чем у соленечувствительных [14]. Соль, поступая в организм в повышенном количестве, вызывает ряд изменений – усиление кровотока, возрастание стресс-нагрузки на эндотелий, активацию эндотелиальных калиевых каналов, усиление гипертрофии сосудистой стенки. Все эти механизмы прямо или опосредовано вызывают прогрессирование ГЛЖ. Доказана и обратная зависимость – при назначении низкосолевой диеты (около 1016 мг натрия/день) достоверно уменьшаются признаки ГЛЖ [15]. В настоящее время безопасный уровень потребления соли в России – 5000 мг/сут [16]. Канадские и Американские рекомендации максимальным уровнем потребления соли называют 3750 мг/сут.

Основным же фактором риска развития ГЛЖ является АГ. Распространенность ГЛЖ увеличивается пропорционально уровню АД и длительности заболевания. В среднем она выявляется у 50% больных АГ [17]. Большое значение для развития ГЛЖ имеет тяжесть клинического течения АГ, среди пациентов с АГ 3 степени ГЛЖ встречается в 2 раза чаще, чем при АГ 1 степени. Повышение нагрузки давлением и объемом крови, изменение структуры артерий, нарушение реологических свойств крови, повышение активности симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) при АГ способствуют развитию ГЛЖ.

Учитывая доказанную связь между наличием ГЛЖ и увеличением сердечно-сосудистого риска, неблаго-

приятное влияние ГЛЖ на клиническое течение и прогноз больных АГ, а также значительное улучшение прогноза пациентов при уменьшении выраженности ГЛЖ, коррекция модифицируемых факторов риска ГЛЖ (ожирение, чрезмерное потребление соли, неконтролируемая АГ) становится чрезвычайно важной.

## Место лозартана в антигипертензивной терапии

При выборе антигипертензивной терапии в качестве одного из существенных параметров, принимаемых во внимание, должны рассматриваться органопротективные свойства препарата. В ряде исследований показано, что некоторые классы антигипертензивных препаратов могут способствовать регрессу ГЛЖ в большей степени, чем другие. Например, мета-анализ 80 двойных слепых клинических исследований, проведенный А. Klingbeil и соавт., показал, что снижение индекса массы миокарда левого желудочка при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина 1-го типа (БРА) составило 13%, антагонистами кальция – 11%, игибиторами АПФ – 10%, диуретиками – 8%, бета-адреноблокаторами – 6% [18].

Кардиопротективные свойства БРА обусловлены как их способностью вызывать регресс гипертрофии миокарда ЛЖ за счет блокады компонентов циркулирующей и тканевой РААС, так и результатом тканевых эффектов этих препаратов, не связанных со снижением АД, т.е. прямым антипролиферативным действием на кардиомиоциты и фибробласты миокарда. Механизм влияния БРА на РААС заключается в ослаблении негативных эффектов ангиотензина II, а также в реактивной гиперренинемии и компенсаторном повышении образования ангиотензина II, который вызывает дополнительную стимуляцию ангиотензиновых рецепторов, опосредующих полезные эффекты (вазодилатацию, высвобождение оксида азота и простаглицлина, стимуляцию апоптоза, антипролиферативное действие).

Большой вклад в современные представления о препаратах выбора для лечения АГ с ГЛЖ внесло исследование LIFE, в котором изучались гипотензивные и органопротективные свойства лозартана и ателолола [19]. В исследование было включено 9193 пациента с АГ и ГЛЖ в возрасте от 55 до 80 лет в 945 медицинских центрах из 7 стран мира. Средняя продолжительность наблюдений составляла 4,8 года. Результаты исследования показали, что при равной степени снижения АД в группе больных, получавших БРА, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти (первичная конечная точка) был ниже на 13% ( $p=0,021$ ) а риск инсульта был ниже на 24,9% ( $p=0,001$ ). При этом для группы лозартана была отмечена достоверно большая степень регресса ГЛЖ, оцененная по индексу Соколова-Лайона и Корнельскому произведению ( $p<0,0001$ ).

Данные дальнейшего анализа информации, полученной в ходе исследования LIFE, демонстрируют связь между изменением размеров левого предсердия, улучшением геометрии левого желудочка и электрокардиографических признаков ГЛЖ и более низкой частотой развития случаев сердечно-сосудистых катастроф.

Кроме того, эффективность лозартана и ателолола была отдельно оценена у женщин, составлявших 54% пациентов, включенных в исследование LIFE. Результаты показали преимущество лозартана по первичной конечной точке на 18%, мозговому инсульту – на 29%, сахарному диабету II типа – на 25%. При изолированной систолической АГ прием лозартана был сопряжен со снижением сердечно-сосудистой смертности на 46%, общей смертности на 28%, фатального и нефатального мозгового инсульта на 40%, сахарного диабета II типа – на 38%. Риск фибрилляции предсердий снижен на 33%, что, вероятно, связано с уменьшением размеров левого предсердия (за счет уменьшения диастолической дисфункции вследствие непосредственного уменьшения ГЛЖ), а также с тем, что БРА предотвращают развитие фиброза сердца [19].

В рамках исследования LIFE было проведено также субисследование, в котором было показано, что лозартан снижает систолическое АД в аорте на 40 мм рт.ст., а ателолол – на 28 мм рт.ст., снижение пульсового АД в аорте лозартаном и ателололом – 28 и 11 мм рт.ст., соответственно [20].

Способность лозартана улучшать упруго-эластические свойства сосудов подтверждается и в других исследованиях, например, в российском исследовании ВЗЛЕТ показано, что лозартан (Лориста) при монотерапии в большей степени, чем традиционная терапия (амлодипин, валсартан, кандесартан, карведилол, периндоприл, рамиприл, телмисартан, фозиноприл, эналаприл), способствовал улучшению эластичности сосудов как мышечного, так и эластического типов, что проявилось снижением скорости пульсовой волны [21].

## Заключение

На сегодняшний день медицина располагает целым арсеналом антигипертензивных препаратов, многие из которых очень эффективны и не уступают друг другу по гипотензивной активности. Целью антигипертензивной терапии сегодня является не просто достижение целевого уровня АД, а также защита органов-мишеней и уменьшение сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В процессе лечения также должно оцениваться поражение органов-мишеней, в том числе и субклиническое, т.к. уменьшение выраженности ГЛЖ ассоциировано с улучшением сердечно-сосудистых исходов. Кроме того, эта информация помогает врачу понять, предотвращает ли выбранная терапия прогрессирование повреждения органов-мишеней, а, следо-

вательно, и развитие сердечно-сосудистых катастроф. Вот почему очевиден тот факт, что идеальный антигипертензивный препарат должен обладать не только прямым действием по снижению АД, но также оказывать дополнительные органопротективные эффекты. Гипертрофия миокарда левого желудочка – едва ли не самое частое проявление поражения органов-мишеней при АГ, а также самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Поэтому препарат из группы БРА лозартан, убедительно доказавший

свои кардиопротекторные и ангиопротекторные свойства, может применяться у пациентов с АГ и ГЛЖ в качестве препарата первого ряда. А наличие у данного препарата также нефропротективного и гипоурикемического действий, благоприятного метаболического профиля еще более расширяет спектр его применения.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Sha'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Ju.A., et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation involved in the study "Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia". Russian Journal of Cardiology 2012; (5): 6-11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал 2012; (5); 6-11).
2. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. Annu Rev Public Health 2011;32:5-22.
3. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C., et al. Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. Hypertension 2000;35:580-6.
4. Ghali J., Kadakia S., Cooper R et al. Impact of left ventricular hypertrophy patterns on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1277-82.
5. Kohara K., Zhao B., Jiang Y et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. Am J Cardiol 1999; 83 (3): 367-70.
6. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor. J Hypertens 1991; 9 (Suppl 2): 3-9.
7. Fuster V, Rydn LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006; 114: 257-354
8. Li Z, Dahlof B, Okin PM, Kjeldsen SE, et al. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. J Hypertens 2008; 26:1244-9.
9. Verdecchia P, Cavallini C, Pede S et al. The voltage of R-wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. J Hypertens 2009;27:1697-704.
10. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, et al. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol 2006; 97:959-63.
11. Giuseppe Mancina, Stephane Laurentb, Enrico Agabiti-Roseic et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009; 27:2-7.
12. Levy D, Anderson KM, Savage DD et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. Am J Cardiol 1987;60(7):560-5.
13. Konradi A.O., Zhukova A.V., Vinnik T.A. et al Structural and functional parameters of the myocardium in hypertensive patients, depending on the weight of the body, such as obesity and the state of carbohydrate metabolism. Arterial Hypertension 2002; 8(1): 12-6. Russian (Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А. и др. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. Артериальная гипертензия 2002; 8(1):12-6).
14. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. Hypertension 2001;37:429-32.
15. Ferrara LA, de Simone G, Paganis F, et al. Left Ventricular Mass Reduction During Salt Depletion in Arterial Hypertension. Hypertension 1984; 6: 755-9.
16. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Systemic Hypertension 2010;(3):5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4й пересмотр). Системные Гипертензии 2010;(3):5-26).
17. Ostroumova O.D., Golovina O.V., Rolik N.L. Organoprotective effect of antihypertensive drugs: does it matter for clinical practice? Consilium Medicum 2004; (6):344-9. Russian (Остроумова О.Д., Головина О.В., Ролик Н.Л. Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? Consilium Medicum 2004; (6):344-9).
18. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115:1:41-6.
19. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359 (9311):995-1003.
20. Nichols W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. Am J Hypertens 2005;18 (Pt 2):3-10.
21. Nedogoda S.V., Ledjaeva A.A., Chumachok E.V., Coma V.V. Correction capabilities of hyperuricemia with losartan in patients with hypertension and gout. System Hypertension 2011; 8(4): 64-8. Russian (Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.В., Цома В.В. Возможности коррекции гиперурикемии лозартаном у пациентов с артериальной гипертензией и подагрой. Системные Гипертензии 2011; 8(4): 64-8).

Поступила: 21.10.2013  
Принята в печать: 20.11.2013