

Эффективная инактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: выбор в пользу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

С.В. Столов

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Столов С.В. — доктор медицинских наук, заместитель главного терапевта Санкт-Петербурга, профессор кафедры терапии и ревматологии имени Э.Э. Эйхвальда ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Россия, 191015. E-mail: sergey.stolov@spbmapo.ru (Столов Сергей Валентинович).

Резюме

В обзорной статье проведена сравнительная оценка эффективности двух классов лекарственных препаратов — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний по данным ряда метаанализов. Показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II не обеспечивают эффективной защиты от основных сердечно-сосудистых рисков у больных ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными болезнями.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, сердечно-сосудистые заболевания.

Effective inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system: the angiotensin-converting enzyme inhibitors benefits

S.V. Stolov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya st., St Petersburg, Russia, 191015. E-mail: sergey.stolov@spbmapo.ru (Sergey V. Stolov, MD, PhD, DSc, the Deputy Main Physician of St Petersburg, the Professor at the Department of the Internal Diseases and Rheumatology named after E.E. Eikhvald at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov).

Abstract

The article reviews the evidence on the angiotensin-converting enzyme inhibitor vs. angiotensin receptor blocker in patients with cardiovascular diseases. Some negative effects of angiotensin receptor blocker regarding prognosis are demonstrated, including cardiovascular and total deaths, myocardial infarction and stroke.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, cardiovascular disease.

Статья поступила в редакцию 27.03.14 и принята к печати 01.07.14.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является ключевым звеном в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и церебро-

васкулярными болезнями (ЦВБ) в значительной степени определяется эффективной блокадой РААС. Современные рекомендации по лечению и профилактике сердечно-сосудистой патологии предусма-

тривают обязательное назначение лекарственных препаратов, контролирующих активность РААС. Патологически активированную РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в той или иной степени контролируют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II — так называемые «сартаны»), прямой ингибитор ренина (алискирен), а также антагонисты альдостероновых рецепторов (спиронолактон, эплеренон). Перед клиницистом стоит сложная задача выбора препарата, который может максимально эффективно контролировать активность РААС и оптимально модифицировать ключевые риски у лиц с сердечно-сосудистой патологией.

В настоящее время установлено, что именно ингибиторы АПФ являются препаратами выбора для улучшения прогноза у больных ИБС и ЦВБ, поскольку обладают максимальным потенциалом в профилактике сердечно-сосудистых рисков. В целом ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) доказано их преимущество в инактивации РААС, причем не только у пациентов с кардиоваскулярной патологией, но и при других патологических состояниях — эндокринопатиях и хронической болезни почек. Однако ингибиторы АПФ обладают рядом побочных влияний, которые могут снижать преимущество лечения у 10–15 % больных. Появление в последние годы нового класса препаратов — БРА II, для которых помимо артериальной гипертензии были установлены дополнительные показания, такие как сердечная не-

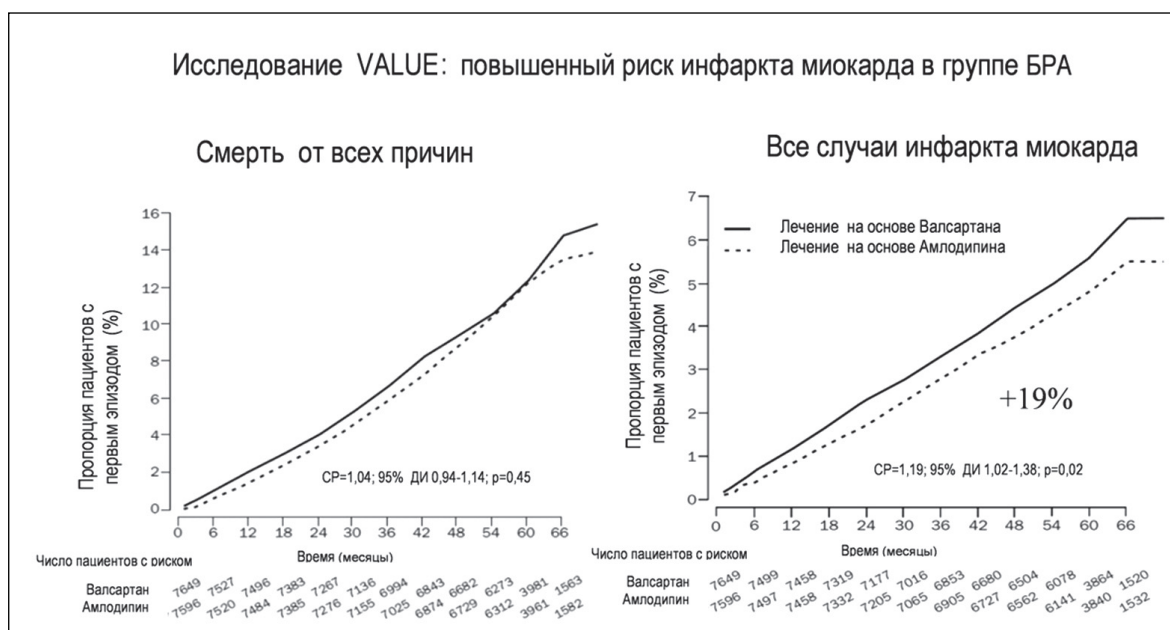
достаточность, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и гломерулярные нарушения, но которые лишены побочных эффектов ингибиторов АПФ, — индуцировало спор о приоритетах между этими двумя классами блокаторов РААС.

Начало дискуссии о роли сартанов в профилактике осложнений у больных ИБС было положено более 10 лет назад, когда стали известны данные E.J. Lewis о способности БРА II ирбесартана наряду с нефропротекцией увеличивать у больных сахарным диабетом 2-го типа риск сердечно-сосудистых событий на 24 % по сравнению с контрольной группой [1].

Вслед за публикацией E.J. Lewis появились данные о десятипроцентном увеличении частоты развития фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у лиц пожилого возраста на фоне приема другого БРА II — кандесартана (РКИ «SCOPE») [2]. Однако этим двум фактам в тот период времени не была дана должная оценка, и показания к применению сартанов продолжали расширяться.

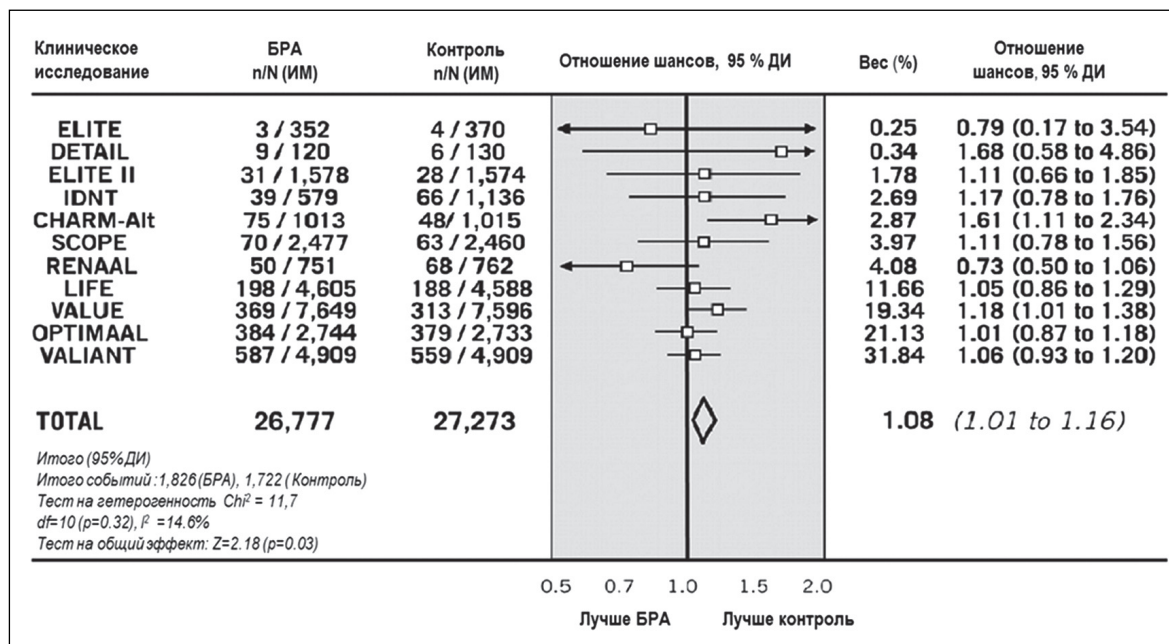
Настоящая дискуссия, посвященная недостаточной эффективности БРА II у лиц с сердечно-сосудистой патологией, развернулась после появления аналитических обзоров S. Verma (2004) и M.H. Strauss (2005), в которых авторы доказывали наличие связи между увеличением частоты возникновения ИМ и приемом сартанов. Один из разделов анализа, посвященного РКИ «VALUE», заканчивался выводом: «Эти лекарственные средства (сартаны) могут повышать риск развития ИМ, и пациент должен быть об этом предупрежден». В ис-

Рисунок 1. Преимущество амлодипина перед валсартаном в профилактике риска развития острого инфаркта миокарда (рандомизированное контролируемое исследование «VALUE», 2004)



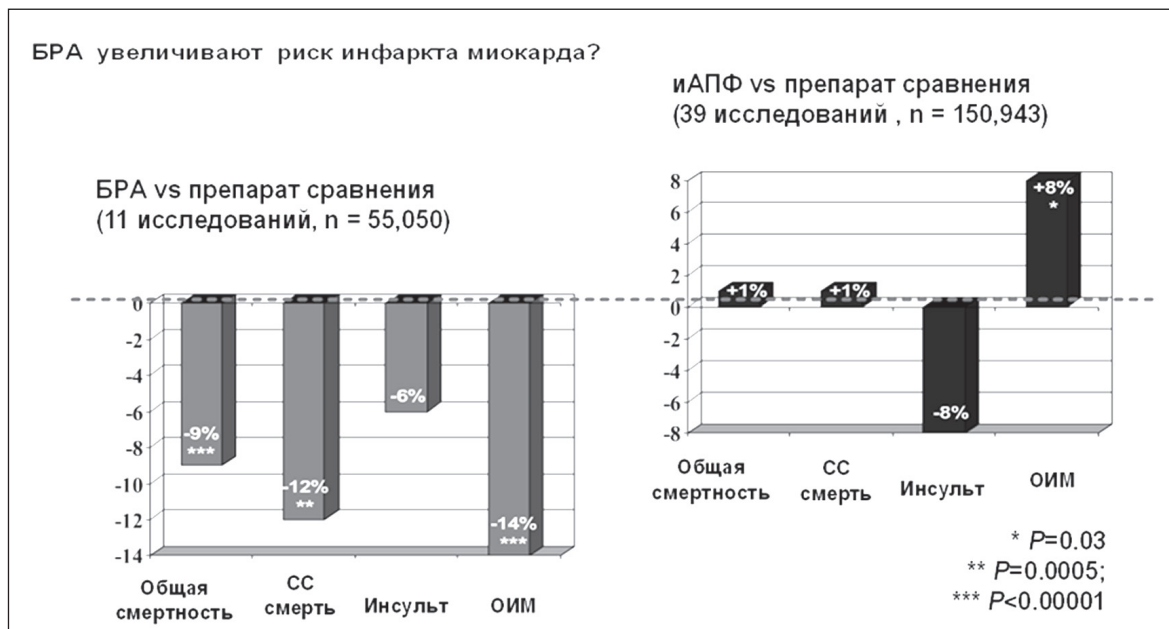
Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

Рисунок 2. Результаты метаанализа (адаптировано из M.N. Strauss, A.S. Hall): применение блокаторов рецепторов ангиотензина II ассоциировано с повышением риска развития инфаркта миокарда



Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ИМ — инфаркт миокарда; ДИ — доверительный интервал.

Рисунок 3. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II на конечные точки — общую и сердечно-сосудистую смерть, инсульт и инфаркт миокарда



Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; СС смертность — сердечно-сосудистая смертность; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

следовании VALUE, в частности, не было выявлено преимущество БРА II валсартана в предотвращении риска развития ИМ по сравнению с антагонистом кальция амлодипином: частота развития инфаркта миокарда в группе сравнения была на 19 % ниже (рис. 1) [3].

В другом обзоре, который представили S. Hall и M. Strauss, были отражены данные о результатах применения БРА II в крупных (в каждом из них число пациентов превышало 1000 человек) рандомизированных исследованиях: ELITE II, IDNT, CARM-Alt, SCOPE, LIFE, VALUE, VALIANT [4].

Авторы показали, что в группе сартанов риск развития ИМ оказался выше по сравнению с другими классами кардиотропных средств. И хотя в большинстве случаев (кроме исследования CARM-Alt) статистической значимости для этого феномена получено не было, тенденция к увеличению частоты ИМ у принимавших БРА II пациентов прослеживалась весьма отчетливо (рис. 2).

Многофакторный анализ, проведенный М. Strauss и S. Hall в 2006 году на достаточно большом по объему материале (55 тысяч больных принимали БРА II и 150 тысяч — ингибиторы АПФ), подтвердил отсутствие кардиопротективного эффекта в группе сартанов. Авторы установили, что сартаны в отличие от ингибиторов АПФ в среднем на 8 % повышали частоту развития ИМ ($p = 0,03$) и не влияли на кардиоваскулярную и общую смертность (рис. 3). В противовес этому ингибиторы АПФ демонстрировали значимое снижение этих же показателей.

Отрицательное влияние БРА II на риск формирования острого ИМ поначалу связывали с их более слабым влиянием на системное артериальное давление. Это утверждение базировалось на данных крупного метаанализа, который включал 21 исследование (общее количество пациентов — 137 356): в 16 из них использовались ингибиторы АПФ (AASK, ABCD-H, ABCD-N, ALLHAT, ANBP2, CAPPP, DIAB-HYCAR, EUROPA, HOPE, JMIC-B, PART-2, PEACE, PROGRESS, SCAT, STOP-2, UKPDS-HDS), а в 5 — сартаны (IDNT, LIFE, RENAAL, SCOPE, VALUE). Полученные в этих РКИ данные свидетельствовали о существовании взаимосвязи между частотой дестабилизации ИБС и степенью снижения артериального давления. В этом метаанализе авторы также наблюдали увеличение числа ИМ на 15 % ($p = 0,001$) у лиц, получавших сартаны, хотя различий в профилактике риска развития новых случаев сердечной недостаточности и инсульта в группах ингибиторов АПФ и БРА II установлено не было [5]. В другом крупном (9100 пациентов) РКИ «LIFE» степень снижения артериального давления не влияла на частоту развития ИМ: БРА II лозартан при сравнении с ателололом не уменьшал риск ИМ, несмотря на большее снижение (на 1,7 мм рт. ст.) систолического артериального давления, опровергая, таким образом, гипотезу недостаточного гипотензивного эффекта сартанов [6].

По следам вышеперечисленных метаанализов в медицинской литературе проблема повышения кардиоваскулярного риска на фоне лечения сартанами относительно препаратов сравнения (в ряде случаев — плацебо), получила название «БРА II-парадокс».

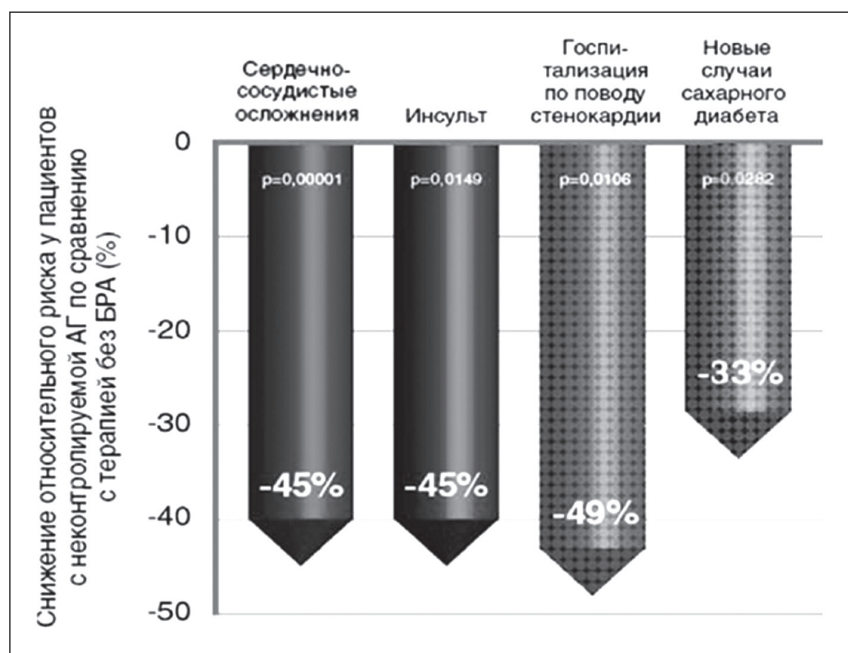
Вслед за публикациями о негативном влиянии БРА II на течение ИБС в печати появились другие обзоры и метаанализы, в которых кардиодепрессивное действие сартанов опровергалось, а S. Verma и M. Strauss обвинялись в недобросовестной обработке материала и искажении данных РКИ. Так, в метаанализе М. McDonald и соавторов, посвященном формированию первичного или вторичного ИМ, в 11 рандомизированных исследованиях изучалась эффективность сартанов против плацебо (21 062 пациента), а в 9 — эффективность сартанов против ингибиторов АПФ (10 625 пациентов). Согласно полученным авторами данным, использование БРА II не было ассоциировано с риском развития ИМ как против плацебо [отношение рисков (ОР) составило 0,94], так и против ингибиторов АПФ ($ОР = 1,01$). В заключении авторы резюмировали, что «...пациенты и врачи могут быть спокойны в отношении назначения сартанов в целях профилактики любого сердечно-сосудистого осложнения, включая ИМ, независимо от наличия у больного какой-либо сердечно-сосудистой патологии...» [7].

Другой автор — R. Tsuyuki, представил еще более объемный (25 исследований, $n = 68711$) метаанализ эффективности использования сартанов в сравнении с любой другой лекарственной стратегией. Анализ конечных точек показал отсутствие негативного влияния сартанов на риски развития ИМ ($ОР = 1,03$). В заключении R. Tsuyuki указал на безопасность применения сартанов при любой сердечно-сосудистой патологии: «...сартаны являются альтернативой ингибиторам АПФ в профилактике сердечно-сосудистой смертности и ИМ» [8].

В метаанализе М. Law и J. Morris (2009), посвященного больным артериальной гипертензией с сопутствующей ИБС, в котором проводилось сравнение эффективности сартанов с другими антигипертензивными средствами, включая ингибиторы АПФ, негативное влияние БРА II на течение сердечно-сосудистых заболеваний также не было выявлено [9]. Наиболее убедительные данные о наличии у сартанов кардиопротективных свойств по сравнению с другими классами кардиотропных лекарственных препаратов были получены в исследовании Kyoto Heart Study (в японской популяции). В этом РКИ назначение валсартана лицам с сердечно-сосудистой патологией привело к существенному снижению основных осложнений: ИМ, инсульта, госпитализаций и других (рис. 4). Позитивные эффекты валсартана были установлены также в отношении нарушений углеводного обмена и эректильной дисфункции.

Результаты РКИ «Jikei Heart Study» и «Kyoto Heart Study», таким образом, опровергли неспо-

Рисунок 4. Результаты исследования Kyoto Heart Study: эффективность валсартана при неконтролируемой артериальной гипертензии



Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АГ — артериальная гипертензия.

способность сартанов обеспечивать профилактику сосудистых рисков. Так, например, в Kyoto Heart Study применение валсартана позволило снизить частоту развития ИМ на 35 %, что дало основание эксперту в области кардиологии F.H. Messerli заявить: «...внушающие доверие результаты исследования Kyoto свидетельствуют о том, что сегодня сартаны как класс достигли своего совершеннолетия и должны теперь рассматриваться как предпочтительные или базисные средства при лечении артериальной гипертензии» [10, 11]. Однако при этом F.H. Messerli не счел нужным акцентировать внимание на позитивном влиянии лишь одного из представителей БРА II — валсартана, причем в японской популяции. Забегая вперед, нельзя не отметить появление в 2014 году на фармакологическом интернет-сайте (www.pharmvestnik.ru) обвинений в адрес компании «Новартис» со стороны японских экспертов о возможной фальсификации результатов РКИ «Kyoto Heart Study» (препарат «Диован»). Однако аргументами и фактами по данному спору автор настоящей статьи не располагает.

Противоречивые данные были получены в крупном (2028 больных) РКИ «CHARM-Alternative» с БРА II кандесартаном. При проведении плацебо-контролируемого исследования в группе кандесартана хотя и наблюдалось увеличение количества ИМ (на 36 %!), однако при этом происходило значимое снижение частоты сердечно-сосудистых фатальных исходов и госпитализаций по поводу

хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 23 % ($p < 0,0004$) [12]. Все вышеуказанное позволило «защитникам» БРА II прийти к заключению о том, что сартаны так же, как ингибиторы АПФ, улучшают прогноз больных ИБС и/или артериальной гипертензией, подчеркивая при этом, что «БРА II-парадокса» не существует и «...обсуждение данного вопроса имеет в основном академический интерес и не касается практической деятельности врача».

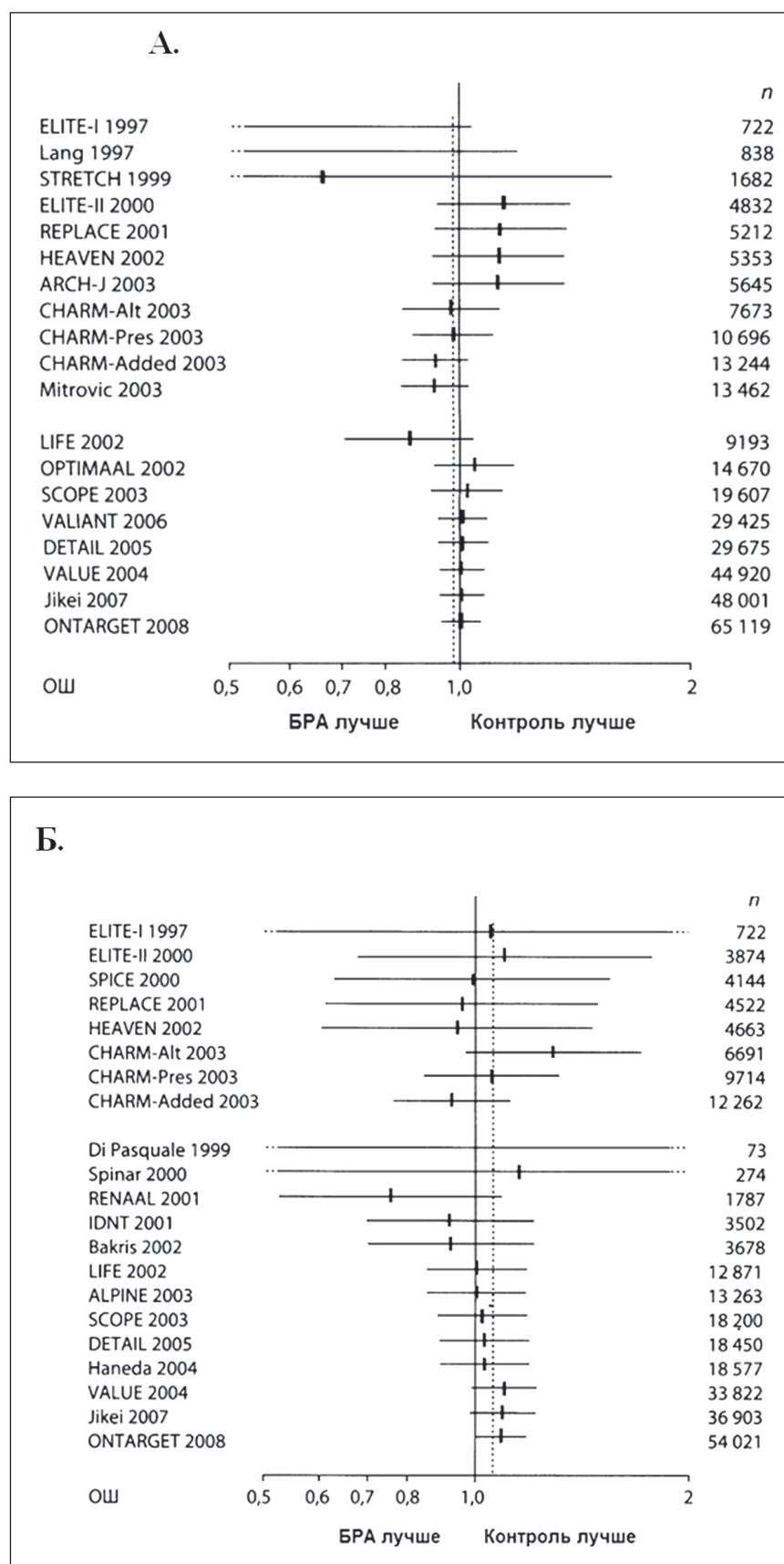
Однако сторонники «БРА II-парадокса» оппонировали РКИ «Kyoto Heart Study / Jikei Heart Study» результатами двух других параллельных исследований — CASE-J и HJ-CREATE, которые также были проведены в японской популяции [13]. В этих РКИ не были установлены преимущества БРА II кандесартана в отношении профилактики сердечно-сосудистых рисков ни в сравнении с антагонистом кальция амлодипином, ни со стандартной кардиотропной терапией. Приняв во внимание результаты всех вышеперечисленных РКИ (Kyoto Heart Study, Jikei Heart Study, CASE-J и HJ-CREATE), «противники» БРА II сделали предварительный вывод о том, что групповой эффективности сартанов при лечении больных ИБС не существует [14].

Известно, что в группу БРА II входят различные лекарственные препараты (в России зарегистрировано 7 сартанов), которые имеют неодинаковую доказанную эффективность в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что отражено в показаниях к назначению этих

ТОМ 20, № 4 / 2014



Рисунок 5. Кумулятивные форест-графики в зависимости от оцениваемого исхода



Примечание: А — кумулятивные форест-графики (двусторонние 95-процентные доверительные интервалы) в зависимости от наличия инфаркта миокарда; Б — кумулятивные форест-графики (двусторонние 95-процентные доверительные интервалы) в зависимости от смерти от сердечно-сосудистых причин. ОШ — отношение шансов; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

на БРА II у больных без ХСН или при непереносимости ингибиторов АПФ» [16].

Дальнейшее изучение эффективности БРА II у пациентов с сердечно-сосудистой патологией подтвердило их недостаточный протективный эффект при ИБС и ЦВБ (например, исследования TRANSCEND и PROFESS). В РКИ «TRANSCEND», включавшем 5 926 больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, не переносящих ингибиторы АПФ из-за кашля, пациенты были рандомизированы в группы телмисартана в суточной дозе 80 мг ($n = 2954$) или плацебо ($n = 2972$). Результаты исследования показали, что длительная комбинированная терапия БРА II телмисартаном не способствовала предупреждению прогрессирования ХСН, риску развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти, не приводила к органопротекции в виде профилактики сахарного диабета 2-го типа, а также увеличивала частоту развития почечной недостаточности (на 59 %!), в отличие от β -адреноблокатора или диуретика (рис. 6) [17].

Таким образом, в исследовании TRANSCEND не установлено наличие у БРА II телмисартана способности снижать вероятность сердечно-сосудистых осложнений у сосудистых больных высокого риска, сопоставимое с потенциалом ингибиторов АПФ (например, рамиприла или периндоприла).

В еще одном крупнейшем (21 000 человек) исследовании «PROFESS» изучалось влияние этого же БРА II (телмисартана) на частоту повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по сравнению с плацебо [18]. Главные сердечно-сосудистые события, такие как сердечно-сосудистая смертность, повторное ОНМК, острый ИМ и возникновение/прогрессирование ХСН (комбинированная вторичная конечная точка), были выявлены у 1 367 (13,5 %) в группе телмисартана и у 1 463 (14,4 %) в группе плацебо, без статистически значимых различий ($p = 0,11$). Исследование «PROFESS», таким образом, также показало неспособность телмисартана контролировать течение ИБС и ЦВБ (рис. 7). За весь период наблюдения частота возникновения ОНМК на фоне приема этого сартана существенно не отличалась от контрольной группы больных, принимавших плацебо.

По результатам последних двух исследований K. Maung и J. Zhang в презентации, подготовленной для FDA (Cardio-Renal Advisory Committee Meeting, July 29, 2009), убедительно доказали отсутствие кардиопротективного эффекта у телмисартана. Анализируя трех- и четырех компонентные точки, включающие сердечно-сосудистую смерть, ИМ, ОНМК и госпитализацию в связи с прогрессирова-

нием ХСН, авторы показали отсутствие преимущества БРА II телмисартана по сравнению с плацебо (табл. 1 и 2).

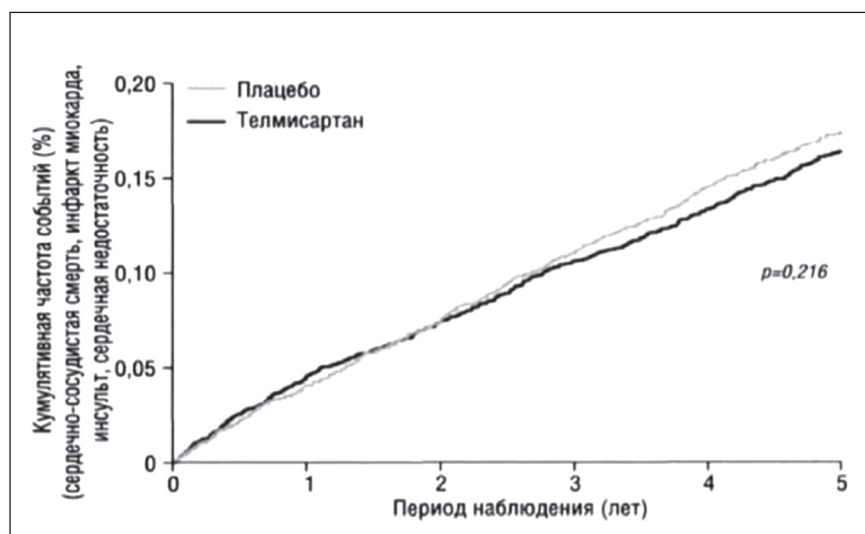
Отсутствие очевидного церебропротективного эффекта сартанов отразилось на рекомендациях Американской ассоциации по изучению инсульта (ASA, 2010), в которых указано на неспособность препаратов этого класса предотвращать развитие повторных ОНМК у пациентов с инсультом в анамнезе [19]. В то же время в этих рекомендациях говорится о пользе применения диуретиков как в отдельности, так и в комбинации с ингибиторами АПФ у больных ЦВБ (класс I; уровень доказательности A). Европейское общество по артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2013) также отметило низкий потенциал БРА II в отношении профилактики инсультов, особенно у таких препаратов, как эпросартан, телмисартан и кандесартан. В соответствующих рекомендациях дается ссылка на РКИ «SCAST», в котором среди 2 000 больных инсультом, получавшим БРА II кандесартан, польза от назначения препарата отсутствовала. Разработчики рекомендаций (ESH/ESC, 2013) по лечению ЦВБ у больных артериальной гипертензией пришли к заключению о нецелесообразности назначения сартанов у данной категории больных [20].

Не вселяют оптимизма в отношении кардиопротективных свойств БРА II и два других более ранних исследования: RENAAL и IDNT [21, 22]. В этих плацебо-контролируемых наблюдениях, выполненных у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и с проявлениями нефропатии, присоединение к многокомпонентной терапии лозартана и ирбесартана не привело к статистически значимому снижению числа сердечно-сосудистых осложнений (оцениваемых как вторичные конечные точки), хотя и замедлило прогрессирование почечной недостаточности (первичная конечная точка).

Таким образом, в большинстве крупных рандомизированных исследований, посвященных клинической эффективности сартанов, установлена их ограниченная способность предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов: ингибиторов АПФ, мочегонных, антагонистов кальциевых каналов. В целом ряде наблюдений отмечалась отчетливая негативная тенденция, связанная с увеличением частоты развития острого ИМ.

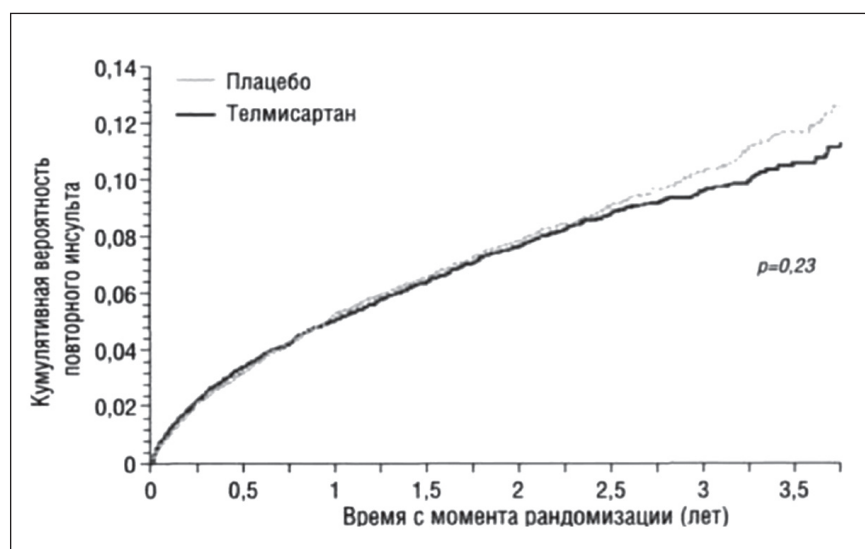
Полученные в перечисленных РКИ данные нашли отражение в северо-американских и европейских рекомендациях по ведению больных ИБС, в которых подчеркивается приоритет ингибиторов АПФ перед сартанами. Так, например, в руководстве по

Рисунок 6. Результаты исследования TRANSCEND: отсутствие преимущества телмисартана по сравнению с плацебо по основным конечным точкам



Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЦВБ — цереброваскулярные болезни.

Рисунок 7. Результаты исследования PRoFESS: телмисартан не предотвращает инсульты у больных цереброваскулярными болезнями



лечению стабильной ИБС (АСА/АНА, 2012) БРА II рекомендуется назначать только в случае непереносимости ингибиторов АПФ [23]. В европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2013) эксперты также ссылаются на недостаточный потенциал сартанов в отношении предотвращения развития ИМ и снижения общей смертности [20].

Аналогичные положения зафиксированы и в рекомендациях по лечению ХСН (ESC, 2012), согласно которым БРА II показаны пациентам с II–IV функциональным классом ХСН только в случае непереносимости ингибиторов АПФ из-за кашля или ангионевротического отека (класс I; уровень

доказательности А). В Европейских рекомендациях (ESC, 2013) по ведению больных стабильной ИБС приведено прямое указание на отсутствие данных об эффективности сартанов у лиц со стенокардией [24]. Таким образом, у нас есть весомые аргументы полагать, что БРА II не стали препаратами выбора у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Их потенциал в профилактике основных кардиоваскулярных рисков недостаточен и существенно уступает ингибиторам АПФ. Анализ 20 РКИ, включающий 158 998 пациентов, показал, что способность снижать общую смертность установлена только для ингибиторов АПФ, но не для сартанов (ОШ — 0,90, 95 % доверительный интервал: 0,84–

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ TRANSCEND ПО ВЛИЯНИЮ ТЕЛМИСАРТАНА
НА ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНУЮ КОНЕЧНУЮ ТОЧКУ: СЕРДЕЧНУЮ СМЕРТЬ,
ИНФАРКТ МИОКАРДА, ИНСУЛЬТ И ХРОНИЧЕСКУЮ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
(АДАПТИРОВАНО ПО ДОКЛАДУ K. MAUNG И J. ZHANG, 2009)**

Телмисартан не превосходит плацебо по данным оценки первичной (четырёхкомпонентной) конечной точки и обладает некоторым преимуществом относительно вторичной (трёхкомпонентной) конечной точки в исследовании TRANSCEND			
	Телмисартан	Плацебо	ОР (95% ДИ) / значение p
Рандомизация, n (%)	2,954 (100)	2,972 (100)	
Первичная (четырёхкомпонентная) конечная точка, n (%)	465 (15,7)	504 (17,0)	0,92 (0,81; 1,05)/0,219*
События на 100 пациенто-лет	3,59	3,87	
Вторичная (трёхкомпонентная) конечная точка, n (%)	384 (13,0)	440 (14,8)	0,87 (0,76; 1,00)/0,048
События на 100 пациенто-лет	2,90	3,33	

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; * — первичная конечная точка не достигнута.

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PROFESS ПО ВЛИЯНИЮ ТЕЛМИСАРТАНА НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА
(АДАПТИРОВАНО ПО ДОКЛАДУ K. MAUNG И J. ZHANG, 2009)**

Телмисартан не превосходит плацебо по данным оценки первичной конечной точки в исследовании PRoFESS			
	Телмисартан	Плацебо	ОР (95% ДИ) / значение p
Рандомизация, n (%)	10146 (100)	10186 (100)	
Конечная точка (первичный инсульт), n (%)	880 (8,7)	934 (9,2)	0,95 (0,86; 1,04)/0,231
Вторичная (четырёхкомпонентная) конечная точка, n (%)	1367 (13,5)	1463 (14,4)	0,94 (0,87; 1,01)/0,107
Post hoc трёхкомпонентная конечная точка, n (%)	1289 (12,7)	1337 (13,5)	0,94 (0,87; 1,02)/0,126

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; * — первичная конечная точка не достигнута.

0,97, $p = 0,004$) [25]. Заслуживает внимание один из последних метаанализов Savarese G. и соавторов (2013), опубликованный в журнале американской коллегии кардиологов, в котором авторы считают необходимым заявить, что: «Именно ингибиторы АПФ должны являться препаратами первого выбора у пациентов высокого риска для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта, риска возникновения ХСН и сахарного диабета» [26].

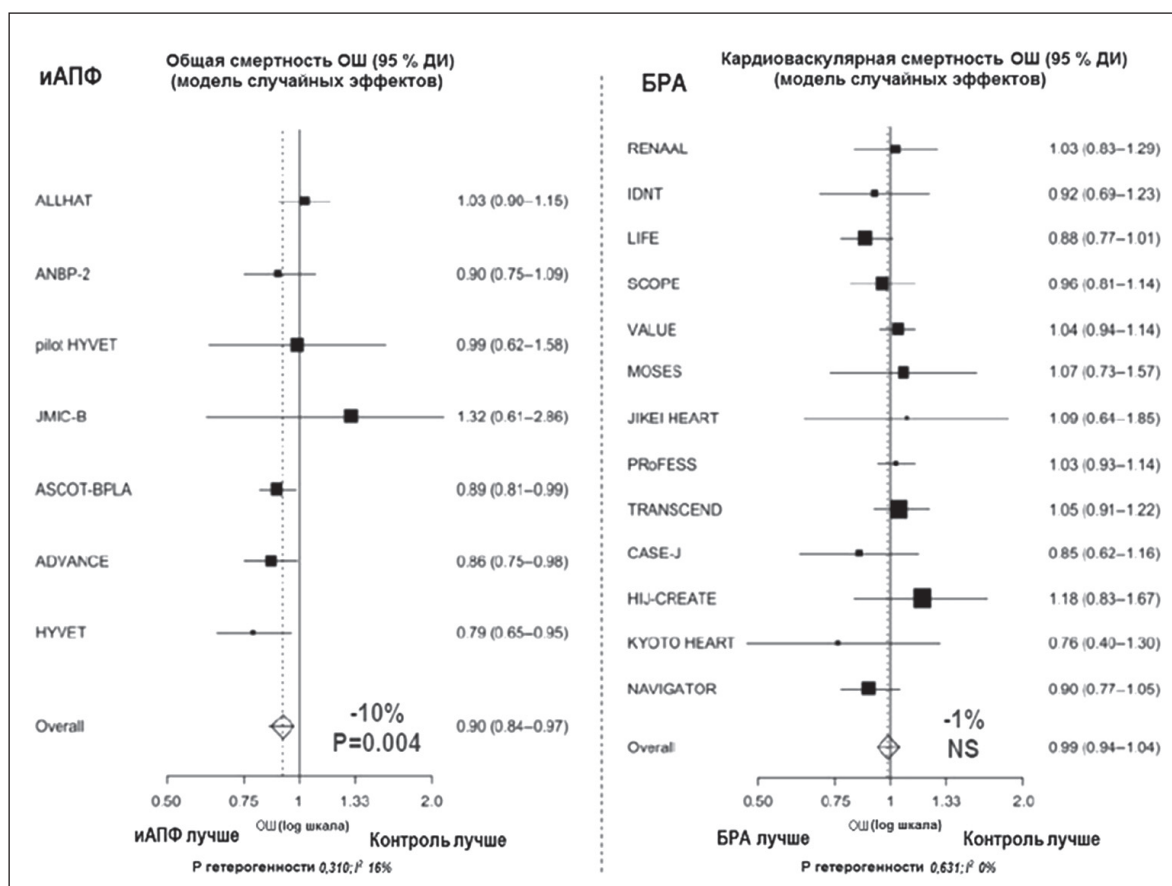
Весомым аргументом в пользу преимущества ингибиторов АПФ служит и метаанализ L.C. van Vark и соавторов, наглядно демонстрирующий снижение общей смертности на 10 % в подгруппе ингибиторов АПФ и отсутствие таковой при лечении БРА II (рис. 8).

Среди других элементов недостаточной кардиотропной активности БРА II можно отметить низкую эффективность контроля частоты новых пароксизмов фибрилляции предсердий у больных

ИБС в сравнении с ингибиторами АПФ. Так, например, в исследовании «GISSI-AF» у больных ИБС, артериальной гипертензией, сахарным диабетом или дилатацией левого предсердия было установлено, что валсартан в суточной дозе 320 мг, добавляемый к стандартной терапии в течение года, не предотвращал развитие рецидивов фибрилляции предсердий. Более того, по вторичной конечной точке (госпитализация по сердечно-сосудистой причине, комбинация смерти и тромбоэмболических событий), также не было показано различий за исключением более частых тромбоэмболических событий в группе валсартана (10 против 2 в контроле; ОШ — 5,0; $p = 0,04$).

Нельзя не отметить и появление ряда публикаций о наличии у сартанов проонкогенного эффекта. В 8 исследованиях с сартанами (CHARM, LIFE, ONTARGET, TRANSCEND, PROFESS, OPTIMAAL, VALIANT, VAL-HEFT) была изуче-

Рисунок 8. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II на общую смертность у больных артериальной гипертензией по результатам метаанализа (n=158998) (адаптировано по Van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Eur. Heart J., 2012)

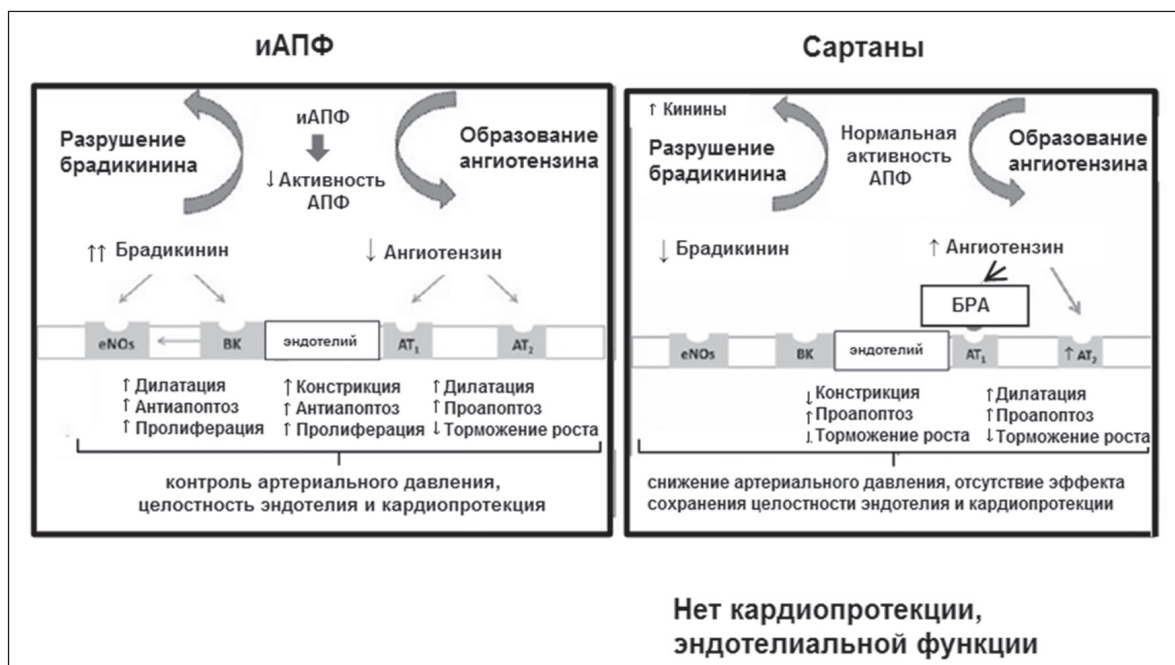


Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; NS, non-significant — нет значимых различий.

на их связь с онкозаболеваниями — вторичная конечная точка. В большинстве случаев (87,7 %) в качестве БРА II был представлен телмисартан (n = 30014). Результаты этого анализа показали, что длительный прием сартанов (прежде всего телмисартана) был ассоциирован с увеличением риска новых онкозаболеваний (p = 0,001) [27]. При этом повышение частоты рака легких составило 1,25 (p = 0,01). В заключении «онкологического» субанализа S.E. Nissen отметил: «Мы должны использовать сартаны, особенно телмисартан, с большой осторожностью. Эти препараты часто назначаются чаще, чем нужно, и при этом отсутствуют доказательства их превосходства над ингибиторами АПФ» [28]. Сразу после публикации этого метаанализа в печати появились многочисленные разоблачения «проонкогенной сущности» сартанов, а журнал «Lancet» обвинили в размещении непроверенной информации по данному вопросу. Справедливости ради, необходимо отметить, что других публикаций о пролиферативном потенциале БРА II автору этой статьи не встречались.

Анализ представленных выше данных не оставляет сомнений в том, что сартаны потеряли свои лидирующие позиции среди основных групп кардиотропных лекарственных препаратов. Для объяснения возможных причин негативного влияния БРА II на течение сердечно-сосудистой патологии необходимо коснуться основных механизмов терапевтического действия БРА II. Известно, что антигипертензивное действие БРА II связано с блокадой рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (AT1-рецепторов). В результате этой блокады в крови накапливается дополнительное количество ангиотензина II, который начинает связываться со свободными AT2-рецепторами (в физиологических условиях этого, как правило, не происходит). Стимуляция AT2-рецепторов неутилизованным ангиотензином II приводит к апоптозу структурных элементов сосудистой стенки, ее фиброзу и гипертрофии, торможению коронарного ремоделирования с нарушением неоваскуляризации миокарда, а также усилению проатерогенных и провоспалительных процессов в сердечной ткани. Кроме того, стимуляция AT2-рецепторов способствует

Рисунок 9. Основные механизмы действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II (адаптировано по Ferrari R. Int. J. Cardiol., 2013)



Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

лейкоцитзависимому высвобождению матричной металлопротеиназы I, которая разрушает белки внеклеточного матрикса, тем самым дестабилизируя атеросклеротическую бляшку и приводя к ее разрыву, что является одной из возможных причин увеличения риска развития инфаркта миокарда. Каскад этих негативных событий в сердечно-сосудистой системе является, по-видимому, основным механизмом дестабилизации ИБС при лечении сартанами. В статье R. Ferrari и соавторов (2013) приводятся доказательства активации AT_4 -рецепторов, вовлеченных в стимуляцию тромбогенеза (!) на фоне применения БРА II [29]. В отличие от этого терапевтический потенциал ингибиторов АПФ реализуется через блокаду синтеза самого ангиотензина II, поэтому вышеуказанных неблагоприятных эффектов не происходит. Именно по этим причинам сравнительный анализ эффективности лечения сердечно-сосудистой патологии указывает на преимущество ингибиторов АПФ перед сартанами. Кроме того, лечение ингибиторами АПФ приводит к повышению продукции брадикинина, известного своей способностью снижать постнагрузку и контролировать деградацию оксида азота (рис. 9).

Заключение

Течение сердечно-сосудистой патологии во многом зависит от эффективной блокады РААС. Принципы доказательной медицины помогают в выборе лекарственных препаратов, которые максимально эффективно снижают основные сердечно-

сосудистые риски, включая предотвращение развития ИМ, инсульта, прогрессирования ХСН и профилактики общей и сердечно-сосудистой смертности. Многочисленные метаанализы последнего времени показали преимущества ингибиторов АПФ по сравнению с БРА II в профилактике осложнений у кардиоваскулярных больных. Современные (2012, 2013) европейские и североамериканские рекомендации по лечению стенокардии, ХСН и ЦВБ устанавливают приоритет за ингибиторами АПФ перед сартанами. Последние являются препаратами второго выбора и назначаются в случае непереносимости ингибиторов АПФ из-за кашля или ангионевротического отека. Основная причина низкой профилактической способности сартанов объясняется невозможностью БРА снижать выработку ангиотензина II и стимуляцией ангиотензиновых рецепторов 2-го и 4-го типов, которые участвуют в развитии проатерогенных эффектов.

Конфликт интересов. Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, № 12. — P. 851–860.
2. Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D. et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension:

the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, № 6. — P. 1175–1180.

3. Verma S., Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction // *Br. Med. J.* — 2004. — Vol. 329, № 7477. — P. 1248–1249.

4. Strauss M.H., Hall A.S. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction. Unraveling the ARB-MI paradox // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114, № 8. — P. 838–854.

5. Turnbull F., Neal B., Algert C. et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165, № 12. — P. 1410–1419.

6. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359, № 9311. — P. 995–1003.

7. McDonald M.A., Simpson S.H., Ezekowitz J.A. et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review // *Br. Med. J.* — 2005. — Vol. 331, № 7521. — P. 873–879.

8. Tsuyuki R.T., McDonald M.A. Angiotensin receptor blockers do not increase risk of myocardial infarction // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114, № 8. — P. 855–860.

9. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *Br. Med. J.* — 2009. — № 338. — P. b1665. — doi: 10.1136/bmj.b1665.

10. Sawada T., Yamada H., Dahlöf B., Matsubara H. KYOTO HEART Study Group. 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.

11. Messerli F.H., Bangalore S., Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 20. — P. 2427–2430.

12. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 152, № 1. — P. 86–92.

13. Mochizuki S., Dahlöf B., Shimizu M. et al. 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. — Vol. 369, № 9571. — P. 1431–1439.

14. Strauss M.H., Lonn E.M., Verma S. Is the jury out? Class specific differences on coronary outcomes with ACE-inhibitors and ARBs: insight from meta-analysis and The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 22. — P. 2351–2353.

15. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 2022–2031.

16. Al Khalaf M.M., Thalib L., Doi S.A. Cardiovascular Outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2009. — Vol 9, №1. — P. 29–43.

17. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND)

Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9644. — P. 1174–1183.

18. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 12. — P. 1225–1237.

19. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42, № 1. — P. 227–276; originally published online Oct. 21, 2010.

20. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31, № 10. — P. 1281–1357.

21. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 12. — P. 861–869.

22. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 12. — P. 851–860.

23. Management of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians / American College of Cardiology Foundation / American Heart Association / American Association for Thoracic Surgery / Preventive Cardiovascular Nurses Association / Society of Thoracic Surgeons // *Ann. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 157, № 10. — P. 735–743.

24. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 38. — P. 2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/ehs296.

25. Van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 16. — P. 2088–2097. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075. Advance Access published. — April 17, 2012.

26. Savarese G., Costanzo P., Cleland J.G. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 2. — P. 131–142.

27. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y. et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11, № 7. — P. 627–636.

28. Nissen S.E. Angiotensin-receptor blockers and cancer: urgent regulatory review needed // *Lancet Oncol.* — Vol. 11, № 7. — P. 605–606.

29. Ferrari E., Boersma E. The impact of ACE inhibitor on all-cause and cardiovascular mortality in contemporary hypertension trials: a review // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2013. — Vol. 11, № 6. — P. 705–717.