

К 110-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ РЕНИНА. БИТВА ТИТАНОВ: ИНГИБИТОРЫ АПФ И САРТАНЫ

Л.Н. Малай*, А.Н. Мирошниченко, Б.В. Шарыкин, В.В. Конуровский

Медико-санитарная часть УФСБ России по Хабаровскому краю. 680018, Хабаровск, Полярная ул., 1

К 110-летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны

Л.Н. Малай*, А.Н. Мирошниченко, Б.В. Шарыкин, В.В. Конуровский

Медико-санитарная часть УФСБ России по Хабаровскому краю. 680018, Хабаровск, Полярная ул., 1

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА) замедляют прогрессирование патологических изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) и снижают риск летальности и угрожающих жизни осложнений при всех клинических проявлениях сердечно-сосудистого континуума. Поэтому очень часто возникает проблема выбора: что лучше применить в конкретной клинической ситуации - иАПФ или АРА? Авторы, сравнивая эти два класса лекарственных средств по целому ряду показателей (особенности механизма действия, зарегистрированные показания для каждой из групп препаратов, накопленная к настоящему времени доказательная база клинических исследований, стоимость и переносимость лечения), четко определяют место иАПФ и АРА в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Приводятся и анализируются результаты последних исследований, таких как ONTARGET, TRANCEND, PROGRESS, I-PRESERVE, значительно проясняющих суть обсуждаемой проблемы.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину, сердечно-сосудистые заболевания.

РФК 2009;4:85-92

To the 110-th anniversary of renin finding. Fight of Titans: angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans

L.N. Malay*, A.N. Miroshnichenko, B.V. Sharykin, V.V. Konurovsky

Hospital of Federal Security Service of Russia in Khabarovsk Territory. Polyarnaya ul. 1, Khabarovsk, 680018 Russia

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARB) slow down progression of cardiovascular diseases and reduce risk of mortality and life threatening complications. What it is better to prescribe for patient in a concrete clinical case – ACE inhibitors or ARB? Authors compare these drug classes (mechanism of action, indications, evidence base of clinical trials, treatment costs and safety). The place of ACE inhibitors and ARB in modern therapy of cardiovascular diseases is defined. Results of the recent trails (ONTARGET, TRANCEND, PROGRESS, I-PRESERVE) are discussed.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, cardiovascular diseases.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:85-92

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lmalay@rambler.ru

«Прогресс состоит не в замене неверной теории на верную, а в замене одной неверной теории на другую неверную, но уточненную».

Стивен Уильям Хокинг

Введение

В 2008 году исполнилось 110 лет со дня открытия Robert Tigerstedt и его учеником Per Gunnar Bergman ренина, что послужило началом интереснейшего периода в истории физиологии. Это открытие привело к пониманию многих механизмов регуляции АД, процессов адаптации и дезадаптации в сердечно-сосудистой системе (ССС). После открытия в 1965 году S. Perreira ингибирующего фактора в составе яда южноамериканской змеи Bothrops jararaca истории разработки ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов рецепторов 1-го типа к ангиотензину (АРА) шли параллельными путями [1]. Первым был получен препарат класса АРА – саралазин, однако непредсказуемость его эффектов при клиническом применении затормозила процесс изучения АРА (сартанов), и первыми нашли свое место в практической кардиологии иАПФ. В 1971 году был синтезирован первый иАПФ – телпротид. В 1975 г. в лабораториях компании Squibb появился первый иАПФ для перорального приема – каптоприл. В 1978 году в журнале New England Journal of Medicine

опубликована первая работа по применению каптоприла у больных АГ [2]. Создание и активное клиническое применение новых классов лекарственных препаратов в последней четверти XX века позволили изменить течение и прогноз тяжелейших заболеваний ССС.

Прогностически неблагоприятные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), на начальном этапе развития представлены лишь факторами риска (ФР). Среди последних широко встречаются дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), которые запускают кардиоренальный континуум (примерный сценарий жизни и гибели пациента) [3].

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Одной из основных нейрогормональных систем, негативно влияющих на течение всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и определяющих поражение органов-мишеней, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РАСС) [3].

До недавнего времени использовались 3 класса лекарственных препаратов для подавления повышенной активности РАСС – симпатолитики типа резерпина, агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (клонидин) и блокаторы β -адренергических рецепторов (БАБ). В



Рисунок 1. Эффекты ангиотензина II

СНС – симпатическая нервная система,
РАИ- ингибитор 1-го типа активатора плазминогена,
ГМ – гладкомышечные волокна

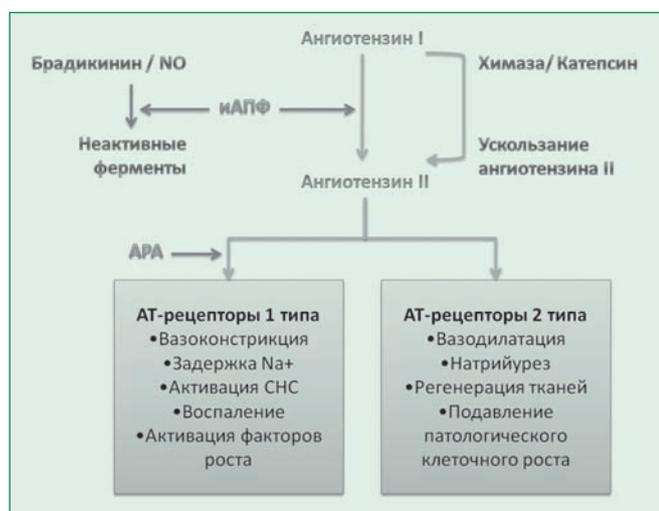


Рисунок 2. Блокада РААС при помощи АРА II и иАПФ

1982 г. японские исследования Y. Furukawa и соавт. показали, что производные имидазола могут действовать в качестве антагонистов прессорного действия ангиотензина II (цитируется по [4]).

Сегодня по крайней мере четыре класса препаратов, широко используемых в клинической практике, оказывают ингибирующее действие на РААС: БАБ; иАПФ, АРА и антагонисты альдостерона. Совсем недавно был синтезирован первый прямой ингибитор ренина – алискирен.

Логично предположить, что, заблокировав синтез и, соответственно, многочисленные биологические эффекты ангиотензина II (АII), реализуемые через рецепторы 1-го типа (АТ1), мы сможем добиться замедления развития ССЗ, а в ряде случаев и регресса их клинических проявлений (рис. 1).

Устранить все негативные эффекты АII в настоящий момент возможно двумя способами – нейтрализацией АПФ и блокадой рецепторов 1-го типа к АII, без нарушения синтеза АПФ (рис. 2). Первая цель достигается назначением иАПФ, которые почти за 30 лет из-

Таблица 1. Отличия АРА от иАПФ

АРА	иАПФ
• Полное блокирование негативного действия АII	• Неполная блокада синтеза АII
• Стимуляция защитных эффектов через АТ ₂	• Одновременное снижение защитных эффектов АII (через АТ ₂)
• Отсутствие влияния на брадикинин-калликреин-кининовую систему	• Нарушение деградации брадикинина (рост синтеза простаглицлина и оксида азота)
• Малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо	• В 5 – 7% случаев – кашель
• Высокая стоимость лечения	• Низкая стоимость лечения
• Меньшее количество зарегистрированных показаний к применению	• Более широкий спектр показаний к клиническому применению
• «Ускользание» нейгормонального действия менее выражено	• «Эффект ускользания» нейгормонального действия более выражен

учения и успешного клинического применения стали «золотым стандартом» лечения ХСН, препаратами первого ряда в лечении АГ, в том числе и симптоматической, заболеваний почек и СД. Вторая задача успешно решается с помощью АРА. История применения сартанов более сложна: препараты находятся в тени своих более изученных «коллег» – иАПФ [1]. И каждый раз возникает неизбежная проблема: что лучше применить в конкретной клинической ситуации – иАПФ или АРА?

Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов: плюсы и минусы

Давайте попробуем взглянуть на эту проблему через особенности механизма действия, доказательную базу клинических исследований, накопленную к настоящему времени, безопасность и стоимость лечения этими препаратами (табл. 1).

Каждая группа препаратов имеет свои плюсы и минусы. Уникальность иАПФ состоит в том, что они дают «двойной» терапевтический эффект (см. рис. 2): ослабляют «агрессию» АII (прессорное звено) и усиливают защитное действие брадикинина (депрессорное звено). Но, как всякая медаль, которая имеет и обратную сторону, именно брадикининовый механизм действия иАПФ, играющий важную роль в ремоделировании сердца и сосудов, лежит в основе возникновения кашля (5-7% пациентов, длительно получающих иАПФ), что иногда заставляет прекращать лечение [5, 6].

Не исключают также дополнительный положительный эффект стимуляции незаблокированных рецепторов 2-го типа к АII повышенной концентрацией нейропептида вследствие основного механизма действия АРА. Последнее сопровождается вазодилатацией,

антипролиферацией и тормозит прогрессирование заболевания [7, 8].

Главной отличительной чертой АРА оказались высокая безопасность и малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо, очевидно, из-за отсутствия влияния на деградацию брадикинина. Отсутствие кашля и ничтожно малое количество аллергических реакций являются безусловными преимуществами сартанов над иАПФ: [6, 9].

В то же время, А.А. Скворцов и соавторы в своей статье «Место блокаторов рецепторов к ангиотензину II в лечении больных ХСН» делают совершенно другой вывод: «В идеально спланированных исследованиях VALLIANT и ONTARGET прослеживалась четкая тенденция к худшей переносимости больными терапии АРА, нежели иАПФ, что выражалось в более негативном влиянии на функцию почек и большем количестве эпизодов гипотонии. Иными словами, использование АРА в эффективных дозах оказывается менее безопасным для больных, нежели применение иАПФ в максимальных дозах с доказанной эффективностью, что лишает АРА их важнейшего аргумента в пользу того, чтобы стать альтернативой АПФ» [5].

«Эффект ускользания» действия иАПФ

Что еще могут «инкриминировать» АРА и АПФ? Этот пресловутый «эффект ускользания» действия иАПФ, а значит развивающаяся со временем их неэффективность. Все ли так просто, как выглядит на первый взгляд?

Действительно, в норме около 75 % АII образуется не-АПФ-зависимым путем при помощи химаз и некоторых других ферментов. При кратковременной терапии иАПФ блокируется АПФ-зависимый путь образования АII и, следовательно, его эффекты, направленные на вазоконстрикцию, патологическое ремоделирование органов и синтез альдостерона [9]. Вместе с тем, при длительном применении иАПФ (месяцы и годы) постепенно начинает активироваться не-АПФ-зависимый путь синтеза АII с частичным восстановлением его эффектов (рис. 3).

Указанный механизм и может приводить к «ускользанию» части нейрогуморальных эффектов иАПФ при длительном лечении больных с ССЗ (на примере ХСН). При длительной терапии иАПФ не способны стабильно контролировать концентрацию альдостерона, который вызывает развитие фиброза в миокарде и сосудах, что лежит в основе их ремоделирования. Этот эффект получил название «феномен выскальзывания блокады альдостерона иАПФ» [5,6]. Характерен ли выше названный эффект только для иАПФ? Нет, «ускользание» нейрогормонального действия есть и у АРА. Дело в том, что в организме, помимо АII-зависимого синтеза альдостерона, имеются и другие ме-



Рисунок 3. Изменение активности РАСС при лечении ХСН иАПФ (адаптировано из [6])

ханизмы, влияющие на синтез альдостерона. К ним относятся эндотелин, антидиуретический гормон (АДГ), калий, магний, гистамин, кортикотропин и др. При длительном применении иАПФ блокируют синтез альдостерона, стимулируемый АII, при этом компенсаторно увеличивается роль вторичных стимуляторов альдостерона, перечисленных выше. В связи с этим никакие самые активные комбинации препаратов, блокирующих не только образование, но и эффекты АII, не способны полностью влиять на содержание альдостерона на различных стадиях кардиоренального континуума (рис. 4).

Доказательством того, что и у сартанов присутствует эффект «ускользания» нейрогормонального действия, являются результаты исследования RESOLVD, в котором изучалось влияние на уровень альдостерона как иАПФ (эналаприл), так и АРА (кандесартан) и их комбинации [6]. После 17 недель терапии создавалась иллюзия, что двойное действие на синтез и эффекты

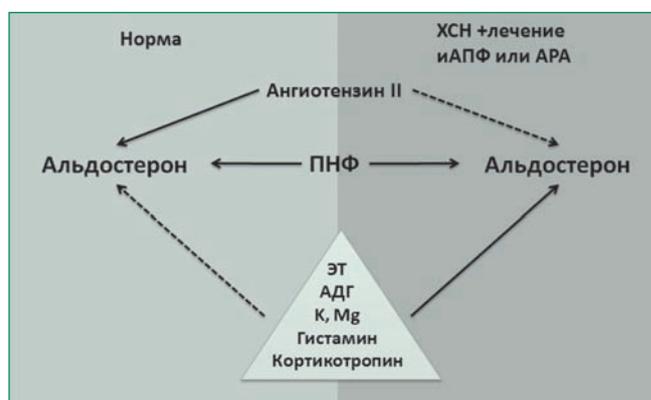


Рисунок 4. Схема синтеза альдостерона в норме и при ХСН (адаптировано из [6])

ПНФ - предсердный натрийуретический фактор; ЭТ - эндотелин; АДГ - антидиуретический гормон; К, Mg - ионы калия и магния.

АПФ позволяет достоверно снижать уровень альдостерона. Однако к концу года наблюдения этот эффект «ускользал» как у эналаприла, так и у кандесартана (в меньшей степени, чем у эналаприла), а также на фоне комбинации эналаприл + кандесартан.

Каковы на сегодняшний день официально зарегистрированные показания для применения каждого из двух классов лекарственных средств?

Показания для применения иАПФ

Показаниями для назначения иАПФ являются ХСН, АГ, СД, ИБС, в том числе острый инфаркт миокарда (ИМ), а также высокий сердечно-сосудистый риск [10].

Хроническая сердечная недостаточность

Всем пациентам с ХСН любой этиологии, стадии процесса и сократительной способностью миокарда показано назначение иАПФ при отсутствии противопоказаний, то есть они являются препаратами первой линии. К благоприятным клиническим эффектам препаратов этой группы относят снижение смертности, частоты повторных госпитализаций и прогрессирования ХСН (польза несколько меньше у женщин).

Больным с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса менее 40-45%) также рекомендуют назначать иАПФ при отсутствии противопоказаний (исследование SOLVD [11]).

Ингибиторы АПФ рекомендованы к применению и у больных с признаками сердечной недостаточности и сохранной систолической функцией ЛЖ из-за положительных эффектов этих препаратов, хотя принципы лечения этого вида ХСН еще окончательно не установлены из-за недостатка клинических исследований. Альтернативой могут служить АРА, о чем свидетельствует эффективность кандесартана у данной группы пациентов в исследовании CHARM-Preserved [12].

Ингибиторы АПФ используются как в острую стадию (первые 36 ч после развития ИМ), так и в более поздние сроки (через 48 ч) от начала ИМ и для длительной терапии в постинфарктном периоде (AIRE [13], AIREX [14], SMILE [15], GISSI-3 [16], SAVE [17]). Благоприятный эффект в этой клинической ситуации был более выражен у пациентов в группе высокого риска, например, у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), перенесшим ИМ, сопутствующим СД.

Ишемическая болезнь сердца

Способность иАПФ за счет своих антиатеросклеротических свойств снижать риск сердечно-сосудистых событий у больных ИБС без ХСН изучали в ряде исследований: HOPE [18], EUROPA [19], PEACE [20], ONTARGET [21]. Эти исследования в сочетании с ре-

зультатами исследований у больных с ХСН и ИМ убедительно доказали вазо- и кардиопротективное действие рамиприла и периндоприла у больных ИБС и другими формами атеросклероза [22].

В мета-анализе 4-х плацебо-контролируемых исследований по использованию иАПФ у 12 124 пациентов с ИБС установлено снижение риска развития инсульта на 30%, ИБС — на 20% и основных сердечно-сосудистых исходов — на 21% [10].

Артериальная гипертензия

Ингибиторы АПФ — препараты первой линии в лечении пациентов с АГ, как осложненной, так и неосложненной [10,23].

Профилактика внезапной сердечной смерти (ВСС)

В некоторых исследованиях лечение иАПФ больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, умеренной и выраженной СН приводило к снижению риска возникновения ВСС от 20 до 54% [24].

Вторичная профилактика у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

Длительная терапия иАПФ у пациентов без СН эффективна при наличии ССЗ или СД, а также некоторых других факторов риска. Исследования HOPE (рамиприл) [18,25] и EUROPA (периндоприл) [19] убедительно доказали пользу применения препаратов этой группы у больных коронарным атеросклерозом или у пациентов группы высокого риска в качестве меры вторичной профилактики [10].

Сахарный диабет

Ингибиторы АПФ оказывают благоприятное влияние при диабетической нефропатии за счет снижения системного АД и внутриклубочковой гипертензии [26]. Длительное применение иАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных — MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT [18,27,28]. Кроме того, длительное применение иАПФ сопровождается уменьшением частоты возникновения СД (HOPE) [18]. Однако исследование DREAM [29], в котором оценивали эффект иАПФ рамиприла у 5269 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, к сожалению, выявило лишь тенденцию к меньшей частоте СД и замедлению по времени развития СД по сравнению с группой плацебо [30].

Показания для применения АРА

Для АРА зарегистрированными на сегодняшний день являются такие показания, как АГ, ХСН (валсартан, кан-

десартан), нефропатия при СД 2-го типа, протеинурия другой этиологии [10].

Артериальная гипертензия

Сартаны можно использовать в качестве препаратов первой линии. Преимущественно они показаны пациентам с СД 2-го типа, при гипертрофии ЛЖ (LIFE) [31], для вторичной профилактики инсульта (после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки, а также для снижения АД в остром периоде инсульта) — MOSES, SCOPE, OSCAR, JIKEY HEART Study [32,33]. Недавно проведенный мета-анализ G. Reboli et al. [34], включивший в себя 6 исследований и 49 900 пациентов, позволил рассматривать группу АРА как основную для вторичной профилактики мозгового инсульта (МИ). Однако в последнем и самом крупном на сегодняшний день исследовании PROFESS [35] (более 20 000 пациентов, продолжительность 2,5 года) по вторичной профилактике МИ не было зарегистрировано статистически значимого влияния телмисартана на вероятность возникновения МИ. Более того, в первые 6 мес наблюдения количество случаев МИ в группе телмисартана достоверно увеличивалось. Можно предположить, что на результаты исследования PROFESS повлияли свойства конкретного препарата, у которого могут быть существенные отличия от других АРА.

Хроническая сердечная недостаточность

К сожалению, АРА появились в клинике уже в «эру иАПФ», когда лечение пациентов с декомпенсацией ХСН без применения этих лекарств считалось неэтичным. Именно поэтому долгое время плацебо-контролируемых исследований с АРА не проводили [5,36]. Эффективность и влияние на прогноз оценивали в двух вариантах: АРА в сравнении с иАПФ или АРА плюс к иАПФ в сравнении с одним иАПФ.

Первым исследованием, в котором напрямую сравнивалась эффективность иАПФ и сартана, был протокол ELITE [37], закончившийся в 1997 году. В этом исследовании было показано, что общая смертность у пожилых больных с ХСН, получавших лозартан, была статистически значимо ниже, чем у больных, получавших каптоприл. Следует отметить, что изучение влияния на смертность не было изначально основной задачей исследования ELITE [5]. Кроме того, лозартан, по данным этого исследования, статистически значимо реже давал побочные эффекты, чем каптоприл.

Цель исследования ELITE II [38] состояла в сравнении влияния лозартана и каптоприла на такие критерии оценки, как общая смертность, риск ВСС и тяжелых осложнений ХСН. В результате не было получено достоверных различий в частоте наступления ни одной из конечных точек исследования. Анализ вы-

живаемости в подгруппах также продемонстрировал, что применение иАПФ каптоприла предпочтительнее, чем применение лозартана, а комбинация иАПФ + БАБ достоверно лучше, чем комбинация лозартан + БАБ [5,39].

Тем не менее, окончательно место АРА в лечении пациентов с ХСН определило знаковое исследование CHARM [12,40,41]. По сути, это была попытка оценить эффективность и безопасность АРА на примере кандесартана сразу во всех группах пациентов с ХСН, имеющих:

- непереносимость иАПФ (CHARM-Alternative) [40];
- сохранную систолическую функцию ЛЖ — фракцию выброса (ФВ) более 40% (CHARM-Preserved) [12];
- предшествующую терапию иАПФ (CHARM-Added) [41].

Все три исследования в рамках CHARM позволили прийти к выводам, что применение кандесартана улучшает течение ХСН у больных со сниженной ФВ (снижение риска смерти на 15% в комбинации). Однако он не влияет на риск летального исхода, но достоверно снижает число госпитализаций у пациентов с сохранной ФВ. Кроме того, кандесартан можно назначать в дополнение к иАПФ, спиронолактону и БАБ у пациентов со сниженной ФВ [9].

Полученные результаты (CHARM-Preserved) [12] согласуются с данными недавно окончившегося исследования I-PRESERVE [42]. У больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ терапия ирбесартаном в течение, в среднем, 4-х лет не привела к снижению риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистой причине, а также не улучшила какой-либо из вторичных конечных точек, включая качество жизни.

По результатам исследований ELITE II [38], Val-HeFT [43], CHARM [12,40,41], I-PRESERVE [42] были сформулированы выводы, определившие место АРА в лечении ХСН: АРА абсолютно показаны пациентам с ХСН при невозможности назначения иАПФ. Наиболее изучены в лечении ХСН лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан.

Таким образом, при лечении ХСН опыт применения АРА в сравнении с иАПФ оказался в определенной степени разочаровывающим: «новый» класс препаратов не превосходил «старый» ни по влиянию на клинические признаки, ни по способности улучшать прогноз, демонстрируя радикальные преимущества лишь в отношении переносимости.

Нефропатия, протеинурия

Нефропротективный эффект АРА продемонстрирован в основном для лозартана и ирбесартана [26]. В исследовании IRMA, IDNT [44,45] ирбесартан снижал риск терминальной ХПН, смертность, степень

микроальбуминурии (МАУ). В исследовании RENAAL [46] было продемонстрировано нефропротективное действие лозартана у больных с СД 2-го типа. В исследованиях MARVAL, DROP, SMART [47], включавших пациентов с диабетической микроальбуминурией, показан нефропротективный эффект валсартана.

Сахарный диабет

Клинические исследования продемонстрировали, что АРА, как и иАПФ, могут предупреждать развитие новых случаев СД 2-го типа: на 25% в сравнении с ателнололом (LIFE) [31], в сравнении с диуретиком/БАБ (ALPINE) [48] и на 23% в сравнении с метаболически нейтральным антагонистом кальция амлодипином (VALUE) [49]. Данное наблюдение было также подтверждено результатами крупномасштабного ретроспективного анализа, показавшего уменьшение риска новых случаев СД при применении валсартана на 21% по сравнению с амлодипином [10]. Более того, для некоторых АРА (телмисартан, олмесартан) доказан эффект стимуляции PPAR γ -рецепторов, что обеспечивает прямое повышение чувствительности к инсулину на уровне клетки [30]. Однако назначение телмисартана у пациентов с недавно перенесенным ишемическим инсультом в исследовании PROFESS [35] не повлияло и на вероятность появления новых случаев СД (вторичная конечная точка).

Таким образом, показания для применения иАПФ в настоящее время гораздо шире, чем у сартанов. Хочется также отметить их ценовую доступность по сравнению с представителями АРА.

До настоящего времени вопросов относительно клинического применения, эффективности иАПФ и сартанов было гораздо больше, чем ответов.

На часть этих вопросов ответило исследование ONTARGET, результаты которого были представлены 31 марта 2008 г на 57-й ежегодной научной сессии Американской коллегии кардиологов.

Исследование ONTARGET

Обоснование и цель исследования

В исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнивалась эффективность лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями или с СД высокого риска, не имеющих СН, с использованием иАПФ (рамиприл), АРА (телмисартан) или комбинацией обоих препаратов [50].

В исследовании ONTARGET проверялись две гипотезы:

1. Телмисартан не хуже рамиприла?
2. Комбинация телмисартан +рамиприл лучше рамиприла?

Результаты

Отмечено более выраженное снижение среднего артериального давления в группе лечения телмисартаном (на 0,9/0,6 мм рт. ст.) и в группе комбинированной терапии (на 2,4/1,4 мм рт. ст.), чем в группе лечения рамиприлом.

Первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин + инфаркт миокарда + инсульт + госпитализация по поводу СН» [50]) через 56 месяцев лечения зарегистрирована у 16,5% пациентов в группе лечения рамиприла, у 16,7% – в группе телмисартана и у 16,3% – в группе комбинированного лечения (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,94-1,09).

По сравнению с группой рамиприла в группе лечения телмисартаном реже встречался кашель (1,1% против 4,2%, $p < 0,001$) и ангионевротический отек (0,1% против 0,3%, $p < 0,01$), но чаще отмечались симптомы гипотонии (2,6% против 1,7%, $p < 0,001$). Другими словами, 30 из 1000 пациентов не могут принимать иАПФ из-за кашля и только двое из 1000 – из-за ангионевротического отека, то есть 968 пациентов из 1000 хорошо переносят иАПФ. Частота синкопальных состояний была одинаковой в двух группах лечения (2%) [21,50].

В группе комбинированной терапии в сравнении с группой рамиприла чаще встречались симптомы артериальной гипотонии (4,8% против 1,7%, $p < 0,001$), синкопальные состояния (0,3% против 0,2%, $p = 0,03$) и дисфункция почек (13,5% против 10,2%, $p < 0,001$).

В итоге телмисартан был эквивалентен рамиприлу у больных с сосудистыми заболеваниями или СД высокого риска и сочетался с меньшей частотой кашля и ангионевротического отека. Комбинация этих двух препаратов не увеличивала эффективности лечения (не было достигнуто дополнительного протективного эффекта) по сравнению с монотерапией рамиприлом, но сопровождалась большей частотой нежелательных событий.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные предшествующих работ (VALLIANT [51]) о значительном увеличении частоты побочных эффектов при сочетании сартанов и иАПФ в полноразовых комбинациях [52].

Следовательно, прямое сравнение иАПФ и АРА в исследовании ONTARGET не подтвердило предполагаемой клинической пользы 1) блокады деградации брадикинина при использовании иАПФ и 2) положительного значения стимуляции AT-2 рецепторов и преимуществ блокирования химазного пути образования АII при использовании АРА.

Результаты исследования TRANSCEND [53], представленные осенью 2008 года, вернули и теоретиков и практиков к истокам спора о преимуществах иАПФ или АРА. По результатам исследования TRANSCEND при-

менение телмисартана по сравнению с плацебо у пациентов с высоким ССР, которые не переносят иАПФ, не привело к значительному снижению количества случаев сердечно-сосудистой смерти, острого ИМ, или инсультов, или госпитализаций по причине СН. Получается, что итоги ONTARGET в отношении органопротекции телмисартана, сопоставимой с таковой у иАПФ рамиприла, кардинально отличаются от результатов TRANSCEND. Этот факт, безусловно, требует детального анализа результатов указанных исследований или, еще лучше, организации специальных исследований [54].

Заключение

Таким образом, в арсенале кардиологов появился еще один класс эффективных лекарственных средств для лечения ССЗ – сартаны, которые обоснованно заняли равноправное место среди других классов анти-

гипертензивных препаратов. За 4 года, прошедшие с момента издания предыдущей версии Европейских рекомендаций по лечению АГ, показания к АРА существенно расширились. К ранее имевшимся (нефропатия при СД 2-го типа, диабетическая МАУ, протеинурия, ГЛЖ, кашель при приеме иАПФ) добавились такие позиции, как ХСН, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, метаболический синдром и СД [55]. Поэтому представления практических врачей о сартанах как о препаратах, назначаемых лишь при непереносимости иАПФ, должны быть существенно пересмотрены. Сдадут ли свои позиции иАПФ, ставшие «золотым» стандартом в кардиологии и доступные по цене, или, наоборот, докажут свои неоспоримые преимущества над АРА, покажут практика и новые специально спланированные рандомизированные клинические исследования.

Литература

1. Davis J.O. The second Volhard Lecture: The use of blocking agents to define the functions of the renin--angiotensin system. *Clin Sci Mol Med Suppl* 1975;2:3s-14s.
2. Gavras H., Brunner H.R., Turini G.A., et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N Engl J Med.* 1978;298(18):991-5.
3. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114(25):2850-70.
4. Преображенский Д.В., Патарая С.А. Кандесартан – блокатор AT1-ангиотензиновых рецепторов длительного действия: особенности фармакологии и опыт клинического применения. *Consilium medicum* 2006;8(11):3-10.
5. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных ХСН. *Сердце* 2008;5:275-83.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
7. Horiuchi M., Akishita M., Dzau V.J. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33(2):613-21.
8. Akishita M., Yamada H., Dzau V.J., Horiuchi M. Increased vasoconstrictor response of the mouse lacking angiotensin II type 2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261(2):345-9.
9. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Место антагонистов рецепторов к ангиотензину II в современных рекомендациях. *Сердце* 2008;5:270-4.
10. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
12. Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-81.
13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821-8.
14. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997;349(9064):1493-97.
15. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332(2):80-5.
16. Zuanetti G., Latini R., Maggioni A.P. et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997;96(12):4239-45.
17. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moy L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.
18. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355(9200):253-9.
19. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386):782-8.
20. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351(10):2058-68.
21. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
22. Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и лечение стабильной ишемической болезни сердца: послесловие к рекомендациям Европейского общества кардиологов. *Кардиология* 2007;(9):34-40.
23. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертензии. *Сердце* 2008; 3(41): 136-138.
24. Teo K.K., Mitchell L.B., Pogue J. et al.; HOPE Investigators. Effect of ramipril in reducing sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004;110(11):1413-7.

25. Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Пересыпко М.К. Антиатерогенные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с точки зрения доказательной медицины. Часть II. Кардиология 2007;(5):73-86.
26. Перелеч Н.Б. Нефропротекция у больных с артериальной гипертензией: выбор средств защиты. Сердце 2008;3:157-63.
27. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. Lancet 1997;349(9068):1787-92.
28. Agardh C.D., Garcia-Puig J., Charbonnel B. et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. J Hum Hypertens 1996;10(3):185-92.
29. DREAM Trial Investigators, Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. The DREAM Trial Investigators. Effects of Ramipril on the Incidence of Diabetes. N Engl J Med 2006;355(15):1551-62.
30. Глезер М.Г. Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Проблемы женского здоровья 2007; 3 (2):45-67.
31. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahl f B. et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359(9311):1004-10.
32. Schrader J., L ders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005;36(2):1218-1226.
33. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003;21(5):875-886.
34. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. J Hypertens 2008; 26(7): 1282-9.
35. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2008;359(12):1225-1237.
36. Лопатин Ю.М. Комбинированная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: сочетание ингибитора АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Сердце 2008;5:256-60.
37. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997;349 (9054):747-52.
38. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355(9215):1582-7.
39. Розанов А.В. От факторов риска к сердечной недостаточности. Возможности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II для замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Проблемы женского здоровья 2007;4(2):61-70.
40. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362(9386):759-66.
41. McMurray J., Ostergren J., Pfeffer M. et al. CHARM committees and investigators. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure; baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur J Heart Fail 2003;5(3):261-70.
42. Massie B.M., Carson P.E., McMurrey J.J. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008;359(23):2456-67.
43. Cohn J.N., Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345(23):1667-75.
44. Parving H.H., Lehnert H., Brchner-Mortensen J. et al. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with types 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):870-8. (IRMA).
45. 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;345(12):851-60.
46. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345(12): 861-9.
47. Viberti G., Wheeldon N.M. Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type II diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002;106(6):672-8.
48. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003;21(8):1563-74.
49. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. Lancet 2004;363(9426):2022-31.
50. Teo K., Yusuf S., Sleight P. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/ Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. Am Heart 2004;148(1):52-61.
51. Pfeffer M., McMurray J., Velasquez E. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349(20): 1893-1906.
52. Phillips C.O., Kashani A., Ko D.K. et al. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. Arch Intern Med 2007;167(18):1930-1936.
53. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372(9644): 1174-83.
54. Бойцов С.А., Колос И.П. К вопросу о месте блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;(4): 69-75.
55. Mancia G., Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;25(9):1751-1762.