

Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития

М.А. Мунгер

Фармацевтический колледж Университета Юты, Солт-Лейк Сити, США

Use of angiotensin receptor blockers in cardiovascular protection. Current evidence and future directions

M. A. Munger

College of Pharmacy of the University of Utah in Salt Lake City, Utah

Цель. Дифференцировать блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) по степени выраженности сосудистых эффектов и влиянию на клинические исходы, регистрируемые в исследованиях кардиопротективного действия этих препаратов.

Источники информации. Поиск информации происходил в период с 01.2003г по 03.2009г с помощью системы MEDLINE и с использованием следующих поисковых терминов: блокада или ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); БРА; кардиопротекция; вазопротекция; защита органов-мишеней; кандесартан; эпросартан; ирбесартан; лозартан; олмесартан; телмисартан; валсартан. Поиск клинических исследований в фазах продолжающегося наблюдения либо набора участников выполнялся с помощью сайта Clinicaltrials.gov (07.2008г).

Отбор исследований и обобщение данных. В настоящий обзор вошли соответствующие критериям включения результаты экспериментальных и клинических исследований с сердечно-сосудистыми конечными точками, а также результаты научных обзоров, статистические данные Американской ассоциации кардиологов за 2009г и рекомендации Седьмого доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления.

Обобщение данных. БРА различаются по своим плейотропным вазопротективным эффектам и фармакокинетическим свойствам, которые лежат в основе фармакологической защиты в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и не зависят от антигипертензивного действия этих препаратов.

Заключение. Постоянно растущая доказательная база свидетельствует об эффективности БРА при артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и после перенесенного инфаркта миокарда. В будущих исследованиях предстоит уточнить, в какой степени эти благоприятные клинические эффекты БРА обусловлены их плейотропным действием, не зависящим от антигипертензивной активности. Для дифференцирования БРА по их клиническим эффектам необходимо выполнение тщательно спланированных исследований сравнительной эффективности отдельных представителей этого класса препаратов. В будущем будут созданы многофункциональные БРА, фармакологическое действие которых не будет ограничиваться блокадой рецепторов ангиотензина I типа (AT₁).

Ключевые слова. Фибрилляция предсердий, кандесартан, сердечно-сосудистые заболевания, кардиопротекция, защита органов-мишеней, эпросартан, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, высокое артериальное давление, ирбесартан, лозартан, олмесартан, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, телмисартан, валсартан, вазопротекция.

Aim. To differentiate angiotensin II receptor blockers (ARBs) by vascular effects and outcomes in trials on cardioprotective endpoints.

Data sources. MEDLINE searches were conducted from January 2003 to March 2009 using the following search terms: renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade or inhibition; angiotensin II receptor blocker (ARBs); cardioprotection; vascular protection; end-organ protection; candesartan; eprosartan, irbesartan; losartan; olmesartan; telmisartan; and valsartan. Ongoing and recruiting clinical trials were identified via Clinicaltrials.gov (July 2008).

Study selection and data abstraction. Pertinent basic science research and clinical trials with cardiovascular endpoints and information from reviews, American Heart Association 2009 statistics, and The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure guidelines were included in this review.

[*Адаптированный перевод из журнала P&T 2011 Vol. 36 No. 1: 22-32].

Data Synthesis. ARBs differ in their vascular protective pleiotropic effects and pharmacokinetic properties, which may contribute to their pharmacological protection to reduce cardiovascular morbidity and mortality, independently of their blood pressure (BP)-lowering effects.

Conclusion. Emerging data show that ARBs are effective in hypertension, left ventricular hypertrophy, post-myocardial infarction, and heart failure. To what extent their pleiotropic effects, independent of BP lowering, contribute to these outcomes will be the focus of research in the coming years. Well-designed, comparative-effectiveness studies are needed to clinically differentiate this class of agents. The future will be marked by multifunctional ARBs that will pharmacologically do more than antagonize the angiotensin type I (AT₁) receptor.

Key words. Atrial fibrillation, candesartan, cardiovascular disease, cardioprotection, end-organ protection, eprosartan, heart failure, hypertension, high blood pressure, irbesartan, losartan, olmesartan, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), telmisartan, valsartan, vascular protection.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – важная проблема здравоохранения, ССЗ наносят значительный экономический ущерб обществу в целом; являются ведущей причиной смертности в США, вызывая 1 из каждых 2,8 смертей [1]. ~ 80 млн взрослых американцев страдают ССЗ, и у 73,6 млн человек имеется артериальная гипертензия (АГ) [2]. Ведущими факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) являются АГ, сахарный диабет (СД), дислипидемия (ДЛП), курение, микроальбуминурия (МАУ) либо расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 15-60 мл/мин, возраст, ССЗ в семейном анамнезе, низкая физическая активность (НФА) и ожирение (Ож) [2]. Эти факторы риска (ФР) вносят вклад в патофизиологический континуум сосудистой патологии, атеросклероза, поражения коронарных артерий (КА) и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В результате развивается инфаркт миокарда (ИМ), с последующим ремоделированием миокарда, нарушениями сердечного ритма и сердечной недостаточностью (СН), которые, в свою очередь, приводят к преждевременной смерти.

Установлено, что избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит важным фактором развития ССЗ, приводящим к увеличению объема циркулирующей крови, повышению артериального давления (АД), а также прогрессированию фиброза, протромботического состояния и поражения сосудов. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), вошедшие в клиническую практику в 1990-х гг., являются важным компонентом медикаментозной терапии ССЗ. Выраженность сосудистых фармакологических эффектов может быть важным фактором в процессе выбора того или иного БРА, поскольку все препараты этого класса более или менее сопоставимы по своему антигипертензивному действию [3,4].

В ранее выполненных рандомизированных исследованиях (РКИ) была установлена важная роль терапии БРА на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. В этой статье обсуждаются различия отдельных БРА, а также обобщаются современные данные, подтверждающие кардио- и вазопротективный эффекты этих препаратов.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при сосудистой патологии

Избыточная активация РААС характеризуется многочисленными неблагоприятными сосудистыми эффектами [5]. Прямое вазоконстрикторное действие обусловлено одновременным влиянием ангиотензина II (АТ II) на адренергические, эндотелиновые и вазопрессинные

биологические механизмы, способствующие развитию окислительного стресса (ОС) и снижению активности оксида азота (NO) [6]. АТ II вызывает эндотелиальную дисфункцию (ЭД) за счет активации ведущих факторов транскрипции (например, ядерного фактора-κβ) и последующего развития провоспалительных фенотипических реакций в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов. Эти реакции включают в себя [5]:

- активацию НАД и НАДФ-оксидазы, способствующую синтезу супероксидного аниона;
- активацию моноцитов и макрофагов;
- высвобождение цитокинов, протеаз и факторов роста;
- стимуляцию лейкоцитарных молекул адгезии, являющихся медиаторами воспаления в сосудистой стенке.

АТ II непосредственно влияет на миграцию ГМК, гипертрофию сосудов, а также синтез и высвобождение компонентов внеклеточного матрикса. Все эти факторы способствуют развитию и прогрессированию сосудистого ремоделирования. Развитие протромботического состояния обусловлено влиянием АТ II на усиление синтеза ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1), снижение уровня тканевого активатора плазминогена (tissue-type plasminogen activator, tPA) (ТАП), а также активацию агрегации и адгезии тромбоцитов.

Наконец, чрезмерная экспрессия рецепторов АТ II в жировой ткани подавляет активность гамма-рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, PPAR-γ), что может приводить к развитию инсулинорезистентности (ИР). Другим возможным механизмом развития ИР является опосредованное АТ II фосфорилирование инсулин-сигнального каскада либо разрушение β-клеток [7-9].

Фармакологические свойства и плеiotропные эффекты БРА

Фармакологические свойства

Не влияя на уровни циркулирующего АТ II, БРА ингибируют связывание АТ II с ангиотензиновыми рецепторами I типа (АТ₁) (таблицы 1 и 2). АТ₁-рецепторы преимущественно расположены в ГМК сосудов и надпочечниках [10]. Поскольку БРА не оказывают прямого действия на ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), они также не обладают непосредственным влиянием на брадикинин. Тем не менее, эти препараты способны увеличивать высвобождение NO и подавлять его разрушение [11].

Таблица 1

Фармакологическое и фармакокинетическое взаимодействие блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)

	Взаимодействие с пищей	Взаимодействие с лекарствами	Дозы при патологии печени	Дозы при патологии почек	Клеточные эффекты*	Связывание с АТ ₁ -рецепторами
Лозартан	10% снижение биодоступности	Рифампин, флюконазол	↓ начальной дозы	Без изменения дозы	↓↓ URAT I, ↑ PPAR-γ, ↓ TxA ₂ /PGH ₂	Конкурентное
Валсартан	~50% снижение AUC (NS)	Нет	Без изменения дозы	Без изменения дозы	Нет	Неконкурентное
Ирбесартан	Нет	Нет	Без изменения дозы	Без изменения дозы	↓↓ TxA ₂ /PGH ₂ , ↑ PPAR-γ, ↓ клеточного роста	Неконкурентное
Кандесартан	Нет	Нет	↓ начальной дозы у пациентов с умеренно выраженной патологией	Без изменения дозы	PPAR-γ	Неконкурентное
Телмисартан 80 мг	6-20% снижение биодоступности	Дигоксин	Применение с осторожностью	Без изменения дозы	↑ PPAR-γ, ↓↓ клеточного роста, ↓ оксидативного стресса	Неконкурентное
Эпросартан	Задержка абсорбции (NS)	Нет	Без изменения дозы	Без изменения дозы (легкая и умеренная дисфункция почек); с осторожностью в тяжелых случаях (отсутствие данных)	Нет	Конкурентное
Олмесартан	Нет	Нет	Без изменения дозы	Без изменения дозы	Нет	Неконкурентное

Примечание: AUC, area under the curve – площадь под кривой; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor-γ – гамма-рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором; URAT I, urate transporter I – переносчик уратов I.

* Активность в отношении PPAR-γ наблюдается лишь для терапевтических доз телмисартана; для остальных БРА повышение активности в отношении PPAR-γ не достигается при использовании терапевтических доз.

БРА различаются по своей аффинности к АТ₁-рецепторам [12-14]. Различают конкурентное (обратимое) и неконкурентное (необратимое) связывание с АТ₁-рецепторами, в зависимости от степени смещения кривой «концентрация АТ II – эффект» вправо. Конкурентный антагонизм не меняет выраженность максимального ответа на АТ II, в то время как неконкурентный антагонизм ее уменьшает. Таким образом, неконкурентное связывание БРА с АТ₁-рецепторами не устраняется при увеличении концентрации АТ II.

Лозартан (Козаар, Merck) и эпросартан (Теветен, Abbott) являются конкурентными БРА; остальные БРА представляют собой неконкурентные антагонисты. Среди всего класса БРА наиболее выраженной аффинностью к АТ₁-рецепторам, по-видимому, обладает телмисартан (Микардис, Boehringer Ingelheim/Abbott) [15-16]. Некоторые БРА, такие как кандесартан (Атаканд, AstraZeneca), олмесартан (Беникар, Daiichi Sankyo), валсартан (Диован, Novartis), но не лозартан, способны, при отсутствии ангиотензина II (АТII), стабилизировать АТ₁-рецепторы в неактивном состоянии (т.н. «обратный агонизм») и, таким образом, уменьшать выраженность гипертрофии миокарда, независимо от снижения АД [17-19]. Некоторые БРА также подавляют активацию АТ II при механическом стрессе, что свидетельствует о влиянии БРА на сигнальную активность АТ₁-рецепторов [19].

Роль АТ₂-рецепторов остается недостаточно изученной, особенно в отношении их влияния на провоспалительные биологические механизмы [20]. В настоящее

время считается, что опосредованные активацией АТ₂-рецепторов эффекты включают в себя подавление клеточного роста, развитие тканей плода, модуляцию внеклеточного матрикса, регенерацию нейронов, апоптоз, дифференцировку клеток, а также, по всей видимости, вазодилатацию и ГЛЖ [21].

Плейотропные эффекты

Благоприятные сосудистые эффекты БРА обусловлены их плейотропной активностью. В ряде выполненных ранее исследований было изучено действие БРА на эндотелиальную функцию, ОС, систему антиокислительной защиты (АОЗ), функцию тромбоцитов, ремоделирование желудочков и концентрацию мочевой кислоты (МК).

ЭД является одним из ведущих механизмов, способствующих развитию и прогрессированию ССЗ. В ряде исследований, выполненных у пациентов с АГ, ирбесартан (Авапро, Bristol-Myers Squibb) и телмисартан, но не лозартан, усиливали эндотелий-зависимую либо эндотелий-независимую вазодилатацию, которая оценивалась с помощью различных методов определения кровотока в сосудах предплечья [22-24]. У больных СД 2 типа (СД-2) и АГ олмесартан снижал уровни сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6) и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) более эффективно, чем телмисартан, несмотря на отсутствие существенных различий по уровням гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и адипонектина между группами (гр.) олмесартана и телмисартана [25]. У пациентов с нормальным АД и стабильным клиническим течением патологии КА ирбесартан снижал уров-

Таблица 2

Фармакологические и фармакокинетические свойства блокаторов рецепторов ангиотензина [12,13]

БРА	Ингибирование прессорного эффекта АТII	Афинность к АТ ₁ , по сравнению с АТ ₂	Время полужизни (часы)	Время до достижения гипотензивного эффекта (нед)	Влияние на систему цитохрома P450	Выделение (приблизительная оценка)	F%	Tmax (часы)	СМАД: снижение среднесуточного исходного АД (САД / ДАД (мм рт. ст.))
Лозартан	25-40%	1,000 – кратное	6-9	3-6	Да (CYP 2C9 и 3A4)	Почки – 35%, печень – 60%	33	1 (3-4 для метаболитов)	11-9/7-5
Валсартан	30%	20,000 – кратное	6	4	Нет данных	Почки – 13%, печень – 83%	10-35	2-4	19-8/12-5
Ирбесартан	40%	8,500 – кратное	11-15	2	Да (CYP 2C9)	Почки – 20%, печень – 80%	60-80	1,5-2	11-10/7-6
Кандесартан	TK	10,000	9	2-4	Незначительный эффект	Почки – 33%, печень – 67%	15	3-4	13-11/9-8
Телмисартан 80 мг	40%	3,000 – кратное	24	4	Нет	Почки – <1%, печень – >97%	42-58	0,5-1	15-11/11-7
Эпросартан	30%	1,000 – кратное	20	2-3	Нет	Почки – 7%, печень – 90%	13	1-2	Нет эффекта
Олмесартан	61%	12,500 – кратное	13	1-2	Нет	Почки – 35-50%, печень – 50-65%	26	1-3	15-13/11-9

Примечание: СМАД – суточное мониторирование АД; CYP, cytochrome – цитохром; F% – биодоступность; Tmax – время достижения пиковой концентрации.

ни маркеров воспаления, таких как молекулы адгезии сосудистых клеток I типа (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и супероксид, с максимальным снижением к 12 нед. лечения [26]. Уровни регенеративных эндотелиальных клеток-предшественников (endothelial progenitor cells, EPCs) достоверно повышались при приеме лозартана и олмесартана [26-27]. (Известно, что АТ II ускоряет физиологическое старение EPCs.)

В прямых сравнительных исследованиях телмисартан (Микардис) уменьшал средние значения индекса реактивной гиперемии в большей степени, чем валсартан, несмотря на сопоставимое снижение АД при приеме телмисартана и валсартана [28]. Улучшение эндотелиальной функции может быть опосредовано экспрессией и распространением белкового комплекса запирающей зоны (zonula occludens 1, ZO-1), который отвечает за формирование и стабилизацию плотных соединений между смежными эндотелиоцитами. В отличие от валсартана, телмисартан дозозависимо повышает проницаемость эндотелия за счет подавляющего действия на ZO-1; такой эффект, по-видимому, обусловлен не зависящими от АТ II механизмами [29].

Избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) и истощение резервов системы АОЗ способствует внутриклеточному накоплению АФК, что, в свою очередь, может приводить к повреждению клеточных мембран и гибели клеток. АФК также способствуют развитию ОС – состояния, ассоциируемого с гипертрофией и ремоделированием миокарда.

Кандесартан, телмисартан и валсартан могут уменьшать выраженность ОС, что подтверждается снижением пероксид-индуцируемого повреждения эндотелиоцитов пупочной вены человека, а также снижением содержания в моче 8-эпи-простагландина-F₂ (8-epi-prostaglandin-F₂, PGF_{2a}) и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-hydroxy-2'-

deoxyguanosine, OHdG) у больных СД, независимо от сопутствующей терапии ингибиторами АПФ [30,31]. Лозартан и телмисартан уменьшали экспрессию генов NO-синтазы (nitric oxide synthase, NOS) и субъединицы НАДФ-оксидазы (NOx₁, p22^{phox}) у предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной АГ [32]. Телмисартан в значительно большей степени уменьшал экспрессию гена NOS, в то время как лозартан преимущественно подавлял экспрессию гена НАДФ-оксидазы.

БРА влияют на тромбоцитарную функцию у человека, взаимодействуя с тромбоксаном А₂ (thromboxane А₂, ТхА₂) в тромбоцитах. Это приводит к подавлению ТхА₂-зависимой активации тромбоцитов. Лозартан (но не его активный метаболит, EXP 3174), ирбесартан, телмисартан и валсартан ингибируют агрегацию тромбоцитов у здоровых добровольцев в условиях *ex vitro* [33]. У пациентов с АГ лозартан, но не кандесартан, подавлял агрегацию тромбоцитов, независимо от своего антигипертензивного действия [34]. При стимуляции тромбоцитов человека ТхА₂ *in vitro* было продемонстрировано достоверное, дозозависимое снижение активации тромбоцитов под действием лозартана и ирбесартана. Промежуточный по величине эффект наблюдался при применении телмисартана, наименьший эффект отмечался на фоне приема максимальных доз валсартана (5 x 10⁻⁶ М) и EXP 3174, в то время как применение кандесартана не влияло на активацию тромбоцитов [35]. У предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной АГ активация тромбоцитов в условиях *ex vivo*, регистрируемая по уровням экспрессии р-селектина, подавлялась под действием лозартана. В то же время, при назначении кандесартана и валсартана не наблюдалось снижения количества активированных тромбоцитов [36].

В выполненных ранее исследованиях была продемонстрирована выраженная в различной степени связь между приемом БРА и предупреждением развития и про-

Таблица 3

Исследования БРА у больных АГ и ССЗ

Исследование	Популяция пациентов (n)	Основная конечная точка (средний срок наблюдения)	Лечение, добавляемое к стандартной терапии	Клинические исходы
ВРЛТС [49]	АГ и повышенный риск ССЗ (146838 пациентов с 22666 СС событиями)	Нефатальный инсульт либо цереброваскулярная смерть; нефатальный ИМ либо фатальное ПКА, в том числе внезапная смерть; фатальная СН либо госпитализация в связи с СН	Ингибиторы АПФ либо БРА, по сравнению с плацебо либо иными препаратами	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы АПФ: СОР 19% для инсульта, 16% для КБС, 27% для СН, при снижении АД на каждые на 5 мм рт. ст. • Не зависящий от снижения АД кардиопротективный эффект: СОР 9% для КБС • БРА: СОР 26% для инсульта, 17% для КБС, 12% для СН; отсутствие не зависящего от снижения АД кардиопротективного эффекта
VALIANT [55]	Пациенты с ИМ (14808)	ОС	Валсартан в виде монотерапии либо в сочетании с каптоприлом, по сравнению с ингибиторами АПФ	Отсутствие межгрупповых различий по показателям годичной смертности: 12,5% в группе валсартана, 12,3% в группе валсартана и каптоприла, 13,3% в группе каптоприла
UMPIRE [48]	Пациенты, госпитализированные в связи с ОКС (>65 лет) (65493)	Госпитализация в связи с ОКС (400 сут.)	Ингибитор АПФ, по сравнению с БРА в качестве стартовой терапии	<ul style="list-style-type: none"> • Стандартизованный относительный риск 0,89 (95% ДИ 0,76-1,04; различия статистически не достоверны) • Частота госпитализации: <ul style="list-style-type: none"> – Ингибиторы АПФ - 15,1 случаев на 1000 человеко-лет – БРА - 19,2 случая на 1000 человек-лет
LIFE [51]	ГЛЖ (9193)	Смерть, ИМ либо МИ (4,8 г)	Лозартан, по сравнению с атенололом	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинированная конечная точка: СОР 13% (0,021) • СС смерть: СОР 11% (0,206) • Инсульт: СОР 25% (0,001) • ИМ: СОР 7% (0,491)

грессирования ремоделирования желудочков, а также связанных с ремоделированием клинических осложнений [37-39]. В эксперименте на собаках, с использованием модели миокардиального повреждения электрическим током, новый БРА DUP 532 не предотвращал увеличение объема и массы миокарда ЛЖ. В то же время, у лабораторных крыс с экспериментальным постинфарктным повреждением миокарда высокие дозы лозартана уменьшали выраженность ремоделирования ЛЖ и снижали экспрессию фетальных генов. При экспериментальной ишемии и реперфузии миокарда у собак валсартан препятствовал прогрессированию ремоделирования инфарктной зоны. В ряде клинических исследований была показана сопоставимая эффективность ингибиторов АПФ (ИАПФ) и БРА в отношении уменьшения размеров желудочков у пациентов с СН либо больных, перенесших острый ИМ [40,41].

Уровень МК, как возможного ФР ССЗ, может снижаться под действием БРА; тем не менее, вплоть до настоящего времени отсутствуют непосредственные клинические доказательства причинно-следственной связи между приемом БРА и уменьшением концентрации МК. Некоторые БРА обладают урикозурической активностью и умеренно снижают уровни МК, по-видимому, за счет пробенецид-подобного действия [42,43]. Этот эффект обусловлен изменением сывороточной концентрации МК, а также непосредственным влиянием БРА на процессы ее реабсорбции.

Отдельные БРА способны модулировать активность PPAR-γ – внутриклеточных рецепторов, контролирующихся углеводный и липидный обмены. Регулируя связыва-

ние кофактора PPAR-γ, телмисартан и ирбесартан обладают селективным модулирующим действием в отношении PPAR. Тем не менее, лишь для телмисартана этот эффект наблюдается при достижении клинической сывороточной концентрации препарата и не зависит от связывания с АТ₁-рецепторами [43-45].

Таким образом, выше была представлена характеристика ряда потенциально благоприятных сосудистых эффектов БРА. В сравнительных исследованиях было продемонстрировано, что отдельные БРА различаются по своим плеiotропным эффектам. В связи с этим, возникает вопрос, в какой степени плеiotропные сосудистые эффекты отдельных БРА объясняют кардио- и вазопротективное действия этих препаратов?

Клинические исследования

В ряде клинических исследований было показано вазопротективное действие БРА у больных АГ и высоким ССР, дисфункцией ЛЖ, острым ИМ (ОИМ) и СН (таблица 3) [46-49,51,54-58]. Вместе с тем, число исследований, изучавших сравнительную эффективность отдельных БРА в отношении сосудистых конечных точек, остается ограниченным. Не во всех клинических исследованиях эффективности БРА оценивалось не зависящее от контроля АД кардиопротективное действие этих препаратов. Тем не менее, частота сердечно-сосудистых исходов определялась в каждом исследовании. Наблюдавшееся в данных исследованиях благоприятное действие БРА было, по-видимому, преимущественно обусловлено снижением АД [46].

VALUE. В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) сравнивалось

Таблица 3 (продолжение)

Исследования БРА у больных АГ и ССЗ				
Исследование	Популяция пациентов (n)	Основная конечная точка (средний срок наблюдения)	Лечение, добавляемое к стандартной терапии	Клинические исходы
VALUE [47]	АГ и высокий ССР (мужчины, возраст >50 лет, СД, курение, повышенный ОХС, ГЛЖ, протеинурия) (15245)	СС смерть и СС событие (4,2 года)	Валсартан, по сравнению с амлодипином	<ul style="list-style-type: none"> • СОР статистически не достоверно • Достоверно более выраженное снижение АД при лечении амлодипином (4,0/2,1 мм рт. ст. через 1 мес; 1,5/1,3 мм рт. ст. через 1 г; p<0,001 для обоих сравнений)
CHARM-Alternative [59]	ХСН, ДЛЖ, непереносимость ИАПФ	СС смерть или госпитализация в связи с СН (3,7 мес.)	Кандесартан, по сравнению с плацебо	СОР 23% (0,0004)
Val-HeFT [57]	ХСН (5010; 366 без терапии ИАПФ)	СС заболеваемость и смертность (23 мес.)	Валсартан, по сравнению с плацебо	Заболеваемость и смертность: СОР 13,2% (относительный риск 0,87; 95% ДИ 0,77-0,97)
ONTARGET [61]	Больные высокого риска с ПКА, ППА либо ССЗ или СД с ПОМ (25620)	Комбинированная конечная точка: СС смерть, ИМ, ЦВС либо госпитализация в связи с СН	Телмисартан, по сравнению с рамиприлом Комбинация телмисартана и рамиприла, по сравнению с рамиприлом	<p>Телмисартан, по сравнению с рамиприлом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Относительный риск 1,01 (95% ДИ 0,94-1,09) • Меньшая частота кашля (p<0,001) и ангионевротического отека (p<0,01), большая частота обусловленных гипотензией симптомов (p<0,001); сопоставимая частота синкопальных состояний <p>Комбинированная терапия, по сравнению с рамиприлом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Относительный риск 0,99 (95% ДИ 0,92-1,07) • Повышенный риск обусловленных гипотензией симптомов (p<0,001), синкопальных состояний (p=0,03) и почечной дисфункции (p<0,001) • Более выраженное снижение среднего АД при монотерапии телмисартаном (0,9/0,6 мм рт. ст.) и комбинированной терапии
OPTIMAAL [54]	Больные высокого риска с ОИМ (5477)	ОС ВС либо успешно реанимированные случаи сердечной смерти Фатальный либо нефатальный повторный ИМ Госпитализация в связи с любыми причинами	Лозартан, по сравнению с каптоприлом	<p>ОС:</p> <p>СОР 1,13 [95% ДИ 0,99-1,28]</p> <p>ВС либо успешно реанимированные случаи сердечной смерти:</p> <p>СОР 1,19 [95% ДИ 0,98-1,43]</p> <p>Фатальный либо нефатальный повторный ИМ:</p> <p>СОР 1,03 [95% ДИ 0,89-1,18]</p> <p>Госпитализация в связи с любыми причинами:</p> <p>СОР 1,03 [95% ДИ 0,97-1,10]</p>
CHARM-Added [58]	ХСН, ДЛЖ (2548)	ИАПФ + БРА Комбинированная конечная точка: СС смертность либо госпитализация в связи с СН (анализ ИТТ) (41 мес.)	Кандесартан, по сравнению с плацебо	СОР 0,85 [95% ДИ 0,75-0,96]
ELITE II [56]	ХСН, ДЛЖ Стратификация в зависимости от приема β-АБ (3152)	ОС ВС либо успешно реанимированные случаи остановки сердца (555 дней)	Лозартан, по сравнению с каптоприлом	<p>ОС:</p> <p>ОР 1,13 [95% ДИ 0,95-1,35]</p> <p>ВС либо успешно реанимированные случаи остановки сердца:</p> <p>ОР 1,25 [95% ДИ 0,98-1,60]</p>

Примечание: ДЛЖ – дисфункция левого желудочка; ОР – отношение рисков; ОХС – общий холестерин; ППА – патология периферических артерий; СОР – снижение относительного риска; ЦВС – цереброваскулярное событие; ИТТ, intention to treat – анализ в группах рандомизации; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ПКА – поражение коронарных артерий; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; СС – сердечно-сосудистый; ССР – сердечно-сосудистый риск; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПОМ – поражение органов-мишеней; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОС – смертность от общих причин; ВС – внезапная смерть; n – число пациентов.

Клинические исследования: VPLTCC – Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration; CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity; ELITE II – Evaluation of Losartan in the Elderly Study II; LIFE – Losartan Intervention For Endpoint reduction; ONTARGET – Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial; OPTIMAAL – Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan; VALIANT – Valsartan in Acute Myocardial Infarction; VALUE – Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

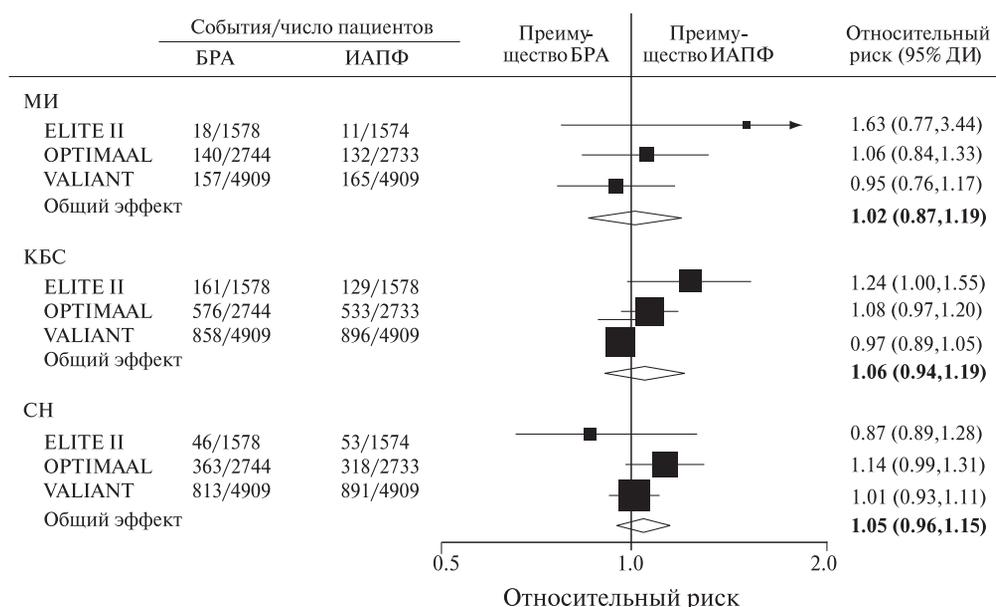


Рис. 1 Мета-анализ 26 крупных клинических исследований, сравнивавших ИАПФ либо БРА с плацебо или другими препаратами, не выявил достоверных различий между ИАПФ и БРА в отношении снижения риска МИ, КБС и СН. Ромбы отражают величину общего эффекта; ширина ромбов соответствует 95% ДИ; центр ромбов соответствует величине относительного риска [49].

не зависящее от снижения АД кардиопротективное действие валсартана в дозе 80-160 мг (Диован) и амлодипина в дозе 5-10 мг (Норваск, Pfizer). Оба препарата назначались совместно с гидрохлоротиазидом (Гхт) в дозе 12,5-25 мг. В исследовании участвовали 15245 пациентов с ранее не леченной и леченной АГ 1 ст. и высоким ССР. Средний срок наблюдения составил 4,2 мес. [47].

Через 1 мес. терапии в гр. амлодипина наблюдалось достоверно более выраженное снижение АД, чем в гр. валсартана – 4,0/2,1 vs 1,5/1,3 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$). Через 72 мес. частота основной комбинированной конечной точки – время до развития первого сердечно-сосудистого события (ССС), достоверно не различалась в гр. валсартана (10,6%) и амлодипина (10,4%). Отношение рисков (ОР) составило 1,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,94-1,15; $p = 0,49$. Частота новых случаев СД была достоверно ниже при приеме валсартана (13,1%), по сравнению с терапией амлодипином (16,4%) – ОР 0,77; 95% ДИ 0,69-0,86 ($p < 0,0001$).

Cohort study. В ретроспективном когортном исследовании участвовали > 65 тыс. пожилых пациентов, получавших ИАПФ либо БРА [48]. В исследовании использовался метод подбора на основе балльной оценки (propensity matching), с распределением 3:1. В течение 2 лет наблюдения оценивалась частота госпитализации в связи с острым коронарным синдромом (ОКС), включавшим в себя ОИМ и/или нестабильную стенокардию (НС). Число случаев госпитализации в связи с НС составило 1295. Несмотря на меньшую частоту госпитализации среди больных, принимавших БРА (15,1 событий на 1 тыс. человеко-лет), по сравнению с ИАПФ (19,2 событий на 1 тыс. человеко-лет), достоверного снижения относительного риска отмечено не было – 0,89; 95% ДИ 0,76-1,04. Анализ данных в подгруппах больных СД, атеросклерозом или с СН также не выявил различий по частоте ССС среди участников, получавших ИАПФ либо БРА. Частота ССС у пациентов, получавших различные БРА, не сравнивалась [48].

ВРЛГТС. В мета-анализ ВРЛГТС (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) вошли данные, полученные

в 26 исследованиях: 17 – для ИАПФ, 9 – для БРА, в которых ИАПФ или БРА сравнивались с плацебо либо иными гр. лекарственных препаратов. Целью мета-анализа была оценка различий по влиянию на уровень АД и частоту ССС у пациентов с АГ, СД и наличием в анамнезе коронарной болезни сердца (КБС) либо цереброваскулярной патологии [49]. И для ИАПФ, и для БРА степень снижения относительного риска коррелировала со степенью снижения АД. Среди получавших БРА пациентов снижение АД на каждые 5 мм рт.ст. сопровождалось дополнительным снижением риска инсульта (МИ), КБС и СН на 26%, 17% и 12%, соответственно. При этом ни для ИАПФ, ни для БРА не было выявлено не зависящего от снижения АД благоприятного эффекта в отношении частоты ССС. Это могло быть обусловлено относительно небольшим числом включенных в исследование пациентов.

В 3 исследованиях, непосредственно сравнивавших ИАПФ и БРА, снижение среднего систолического АД (САД) в фазе наблюдения было более выраженным (на 0,7 мм рт.ст.) для больных, принимавших БРА. Степень снижения риска ССС на фоне приема ИАПФ и БРА не различалась. Поскольку полученные доверительные интервалы были достаточно широкими, данные результаты не позволяют окончательно исключить возможность различного влияния ИАПФ и БРА на ССР (рисунок 1) [49].

Гипертрофия левого желудочка

LIFE. ГЛЖ является независимым предиктором риска развития поражения КА (ПКА), острых цереброваскулярных событий и СН [50]. Целью исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) было изучение не зависящих от снижения АД эффектов блокады действия АТ II, путем оценки влияния терапии лозартаном на обратное развитие ГЛЖ и частоту ССС [51].

В двойное слепое, рандомизированное исследование в параллельных гр. вошли 9193 пациента с АГ и ГЛЖ, которые получали лозартан (Козаар) либо атенолол (Тенормин) в течение, как минимум, 4 лет. Прием лозартана приводил к снижению стандартизованного относительного риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая

смерть, МИ и ИМ) на 13%, по сравнению с терапией ателололом ($P=0,021$). В гр. лозартана снижение исходных значений индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ было достоверно более выраженным, чем в гр. ателолола ($p=0,001$) (рисунок 2) [52]. Лозартан также снижал частоту развития новых случаев СД на 25%, по сравнению с ателололом ($p=0,001$) [51].

Лозартан более эффективно, чем ателолол, замедлял повышение сывороточных уровней МК, наблюдавшееся в исследовании LIFE в течение 4,8 лет наблюдения. Снижение частоты основной комбинированной конечной точки при терапии лозартаном в значительной степени (на 29%; 14%-107%; $p=0,004$) объяснялось влиянием на уровни МК [53].

Перенесенный инфаркт миокарда

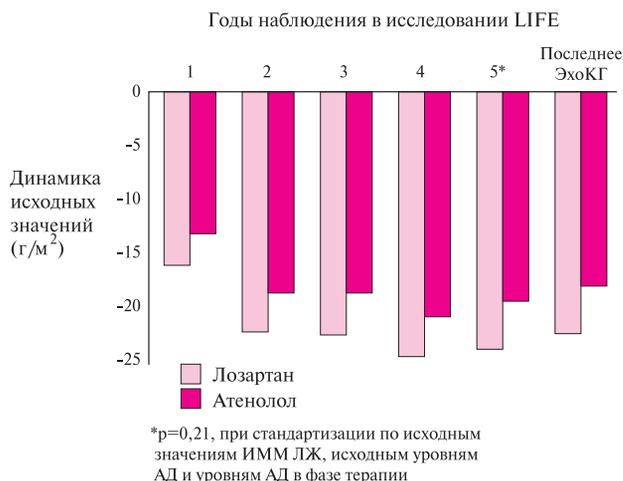
ОПТИМААЛ. Исследование ОПТИМААЛ (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) было предпринято с целью сравнения эффективности лозартана и каптоприла (Капотен, PAR) в отношении снижения смертности у больных высокого риска после перенесенного ОИМ [54]. В этом исследовании не было выявлено преимуществ лозартана перед каптоприлом по влиянию на основную конечную точку – ОС. Недостаточные различия показателей ОС свидетельствовали в пользу каптоприла (18% vs 16% в гр. лозартана, соответственно; относительный риск 1,13 ($p=0,07$)). Сходные результаты были получены для дополнительных конечных точек, включавших ВС и успешно реанимированные случаи сердечной смерти, а также фатальный и нефатальный повторный ИМ. При этом переносимость лозартана была лучше, чем переносимость каптоприла; доля прекративших лечение больных была меньше в гр. лозартана (17%), чем в гр. каптоприла (23%) – отношение рисков (ОР) 0,70 ($p<0,0001$).

VALIANT. В исследовании VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) оценивалась способность монотерапии валсартаном (Диован) либо комбинированной терапии валсартаном и ИАПФ каптоприлом улучшать выживаемость (снижать ОС), по сравнению с монотерапией каптоприлом, у пациентов с ОИМ в сочетании с дисфункцией ЛЖ и/или СН [55]. В двойном слепом исследовании пациентов рандомизировали в отношении приема валсартана ($n=4909$), валсартана и каптоприла ($n=4885$) либо только каптоприла ($n=4909$). Средний срок наблюдения составил 24,7 мес.

Показатели ОС были сопоставимы при приеме валсартана – ОР 1,00; 97,5% ДИ 0,89-1,11 ($p=0,98$) и комбинированной терапии валсартаном и каптоприлом – ОР 0,98; 97,5% ДИ 0,89-1,09 ($p=0,73$), по сравнению с монотерапией каптоприлом. Несмотря на дополнительное снижение АД, комбинированная терапия валсартаном и каптоприлом не приводила к достоверному снижению частоты ССС, по сравнению с приемом одного каптоприла, а также сопровождалась повышением частоты связанных с лечением побочных эффектов (ПЭ).

Сердечная недостаточность с систолической дисфункцией

ELITE II. Непереносимость ИАПФ, нередко встречающаяся у больных с систолической СН, послужила причиной оценки БРА как альтернативной терапии для данной клинической гр. В двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly Study II) сравнивалось влияние лозартана (Козаара) и каптоприла (Капотена) на показатели заболеваемости, смертности, безопасности и переносимости терапии у пациентов с клинически выра-



Примечание: ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

Рис. 2 Согласно результатам исследования LIFE, лечение лозартаном (Козааром) приводило к достоверно более выраженному снижению исходных значений ИММ ЛЖ, по сравнению с приемом ателолола (Тенормина) [52].

женной СН ($n=3152$) [56]. Обе гр. лечения достоверно не различались по показателям ОС – 17,7% и 15,9%, соответственно; ОР 1,13 ($p=0,16$) и частоте ВС либо успешно реанимированных случаев остановки сердца – 9% и 7,3%; ОР 1,25 ($p=0,08$). Лозартан обладал лучшей переносимостью, чем каптоприл; число больных, прекративших лечение вследствие ПЭ (например, кашля), было меньше в группе лозартана.

Val-HeFT. В исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) с участием > 5 тыс. пациентов с СН II-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), у которых симптомы СН сохранялись на фоне стандартной терапии диуретиками, дигоксинном и ИАПФ [57]. По сравнению с плацебо, валсартан (Диован) снижал показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 13,2% – относительный риск 0,87; 97,5% ДИ 0,77-0,97. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий по показателям смертности, валсартан продемонстрировал достоверное (27,5%) снижение риска госпитализации в связи с СН.

CHARM-Added. В исследовании CHARM-Added (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) изучалась эффективность кандесартана (Атаканда), по сравнению с плацебо, у пациентов ($n=2548$), которым ранее были назначены ИАПФ в связи с СН и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [58]. Средний срок наблюдения составил 41 мес. Дополнительный прием кандесартана достоверно снижал частоту основной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация в связи с ХСН), по сравнению с плацебо – 38% vs 42%; ОР 0,85 ($p=0,011$). Кандесартан также снижал частоту повторной госпитализации в связи с СН, что подтверждало долгосрочный, стабильный положительный эффект этого препарата.

CHARM-Alternative (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity – Alternative). В данном исследовании изучалась способность кандесартана улучшать клинические исходы у не переносящих ИАПФ больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. По сравнению с плацебо, кандесартан продемонстрировал достоверное (23%) снижение относи-

тельного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации в связи с СН – ОР 0,77; 95% ДИ 0,67-0,89 ($p=0,0004$) [59]. Благоприятный клинический эффект также наблюдался среди пациентов с нефатальным ИМ, нефатальным МИ и коронарной реваскуляризацией в анамнезе. Следует отметить, что при лечении кандесартаном частота госпитализации в связи с декомпенсацией СН уменьшалась на 32% ($p<0,0001$).

Комбинированная терапия в группах высокого риска

Таким образом, остается открытым вопрос о наличии более выраженного благоприятного сосудистого эффекта для комбинации БРА и ИАПФ, по сравнению с назначением одной из этих гр. препаратов. Возможные механизмы потенцирования положительного сосудистого эффекта для БРА и ИАПФ включают усиление продукции кининов, снижение синтеза альдостерона и повышение чувствительности к инсулину. Кроме того, на фоне комбинированной терапии «ускользание» эффектов АТ II, обусловленное действием ИАПФ, может приводить к стимуляции АТ₂-рецепторов. В ряде клинических испытаний были получены данные, подтверждающие роль этих механизмов при сосудистой патологии у человека.

ONTARGET (телмисартан/рамиприл). В рандомизированном, двойном слепом исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнивались кардиопротективные свойства телмисартана (Микардиса), амиприла (Altace, KING) и комбинации этих препаратов [60]. В исследовании участвовали 25620 пациентов высокого риска, с поражением КА, периферических или мозговых артерий, либо с СД и поражением органов-мишеней (ПОМ). Несмотря на более выраженное снижение среднего АД в гр. телмисартана, по сравнению с гр. амиприла (-0,9/-0,6 мм рт.ст.), не наблюдалось межгрупповых различий по частоте основной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ либо госпитализация в связи с СН) [61].

Таким образом, телмисартан не уступал амиприлу в отношении снижения частоты (1) основной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ либо госпитализация в связи с СН; и (2) вторичной конечной точки, использовавшейся в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) (сердечно-сосудистая смерть, ИМ либо МИ) [62].

При терапии телмисартаном, по сравнению с приемом амиприла, регистрировалось достоверно меньшее число случаев прекращения лечения вследствие развития таких ПЭ, как кашель и ангионевротический отек. В то же время, в гр. телмисартана чаще развивались обусловленные гипотензией симптомы, без увеличения частоты синкопальных состояний. Возникновение связанных с гипотензией симптомов соответствовало более выраженному снижению АД на фоне приема телмисартана.

Общее число случаев постоянного либо временного прекращения терапии вследствие ПЭ было достоверно меньше в гр. телмисартана, чем в гр. амиприла – относительный риск 0,94 ($p=0,02$). Комбинированная терапия телмисартаном и амиприлом приводила к большему снижению АД, однако не сопровождалась достоверно более выраженным снижением относительного риска, по сравнению с монотерапией амиприлом. Кроме того, комбинированное лечение ассоциировалось с повышением частоты ПЭ, таких как гипотензия, синкопальные состояния, почечная дисфункция и гиперкалиемия (рисунок 3) [61].

Иные варианты комбинированной терапии

В ряде ранее выполненных исследований изучалась эффективность БРА в комбинации с прямыми ингибиторами ренина и блокаторами кальциевых каналов (АК).

ALTITUDE (Valturna). В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях комбинация валсартана (Диована) и алискирена (Tekturna) обеспечивала более выраженное снижение АД, по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов [63,64]. Следует отметить, что профиль переносимости данной комбинации (Valturna, NOVARTIS) был сопоставим с таковым для плацебо либо каждого препарата по отдельности. В продолжающемся исследовании ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) оценивается эффективность комбинации алискирена и ИАПФ либо БРА в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у > 8500 пациентов высокого риска с СД-2 [65].

EX-FAST (Эксфорж). В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании EX-FAST (Exforge in Failure After Single Therapy) была изучена эффективность комбинации амлодипина и валсартана (Эксфорж, Novartis) у больных с недостижением контроля АД на фоне монотерапии [66]. При использовании комбинации амлодипина и валсартана контроль АД был достигнут у ~ 75% пациентов [66].

Azor. Оценка эффективности и переносимости комбинированной терапии олмесартаном (Беникаром) и амлодипином (Норваском) была выполнена у 1017 пациентов с умеренной и тяжелой АГ и отсутствием контроля АД на фоне монотерапии амлодипином [67]. К 24-ой неделе лечения комбинированным препаратом Azor (Azor, Daiichi Sankyo) контроль АД был достигнут у > 70% больных.

Twynsta. Эффективность и безопасность комбинации телмисартана (Микардиса) и амлодипина (Норваска), по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов, у пациентов с АГ была изучена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании факториального дизайна (4x4), выполненном в параллельных гр. После 8 нед. лечения прием комбинации телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг (Twynsta, Boehringer Ingelheim) приводил к достоверно более выраженному снижению АД – контроль САД и диастолического АД (ДАД) у 76,5% пациентов; контроль ДАД у 85,3%; ответ АД на терапию у > 90%, по сравнению с монотерапией телмисартаном либо амлодипином [68].

ACCOMPLISH (Лотензин и Лотрел). В рандомизированном, двойном слепом исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) 11506 пациентов с АГ и высоким риском ССС принимали либо бенazeприл (Лотензин, NOVARTIS) в сочетании с амлодипином (Норваск), либо бенazeприл в сочетании с Гхт. Комбинированная терапия бенazeприлом и амлодипином (Лотрел, NOVARTIS) более эффективно, чем прием бенazeприла и Гхт (Лотензин НСТ), уменьшала частоту ССС. В частности, в гр. Лотрела абсолютный риск снижался на 2,2%, а относительный риск – на 19,6%: ОР 0,80; 95% ДИ 0,72-0,90 ($p<0,001$) [69].

Выводы

В клинических исследованиях, вошедших в данный обзор, не ставился вопрос о том, насколько плейотропные

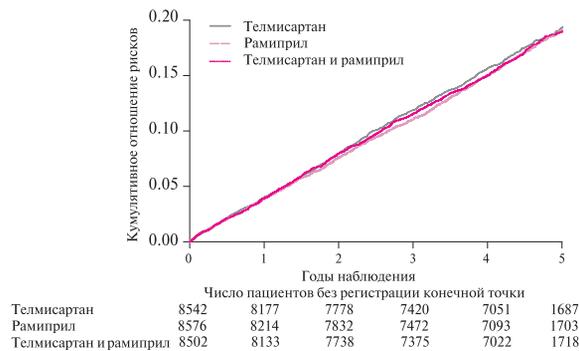


Рис. 3 В исследовании ONTARGET кривые Каплана-Мейера для основной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ либо госпитализация в связи с СН) достоверно не различались при лечении телмисартаном (Микардисом), рамиприлом (Altace) и комбинацией этих препаратов [61].

эффекты БРА в сочетании с ИАПФ превосходят благоприятное сосудистое действие при назначении каждого из этих двух классов препаратов по отдельности. Ожидается, что в будущих исследованиях сравнительной эффективности с использованием трансляционных методов будет изучена роль плейотропного действия БРА в отношении влияния этих лекарственных средств на частоту клинических исходов.

Направления будущих исследований

Постоянно увеличивается число клинических исследований, демонстрирующих кардио- и вазопротективное действие БРА у пациентов с различными патологическими состояниями, не ограничивающимися АГ. В исследованиях, находящихся в фазе продолжающегося наблюдения либо набора участников, эффективность БРА оценивается при следующих состояниях:

- ОКС – ирбесартан, валсартан
- ишемия миокарда – валсартан
- фибрилляция предсердий (ФП) – ирбесартан, олмесартан, валсартан, телмисартан
- окклюзирующее поражение артерий – олмесартан, кандесартан, валсартан
- МИ – кандесартан, телмисартан
- митральная регургитация – кандесартан
- гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – кандесартан
- СН – ирбесартан, валсартан

Результаты данных исследований позволят более эффективно дифференцировать влияние отдельных БРА на уровне ССР у пациентов с АГ.

Особый интерес представляет потенциал БРА в отношении снижения риска наиболее частого наруше-

ния сердечного ритма – ФП. ФП сопровождается достоверным повышением риска МИ и ТЭ [70,71]. Терапия БРА ассоциируется с уменьшением частоты как новых случаев, так и рецидивов ФП. Апостериорный (*post hoc*) анализ результатов исследований LIFE, VALUE, CHARM и Val-HeFT продемонстрировал снижение относительного риска новых случаев ФП на 20-35% [72-75]. Вместе с тем, в исследовании GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation) прием валсартана не сопровождался достоверным увеличением времени до возникновения первого рецидива ФП, либо снижением доли пациентов с ≥ 2 рецидивами ФП в течение одного года, у больных высокого риска с сердечно-сосудистой патологией, СД либо увеличением размеров левого предсердия (ЛП). Полученные данные свидетельствуют о том, что для уточнения роли БРА в терапии ФП необходимо проведение дополнительных исследований [76].

Продолжается изучение клинического потенциала БРА, в комбинации с чрескожными коронарными вмешательствами, у больных, перенесших ИМ. БРА различаются по своей активности в отношении рецепторов PPAR- γ , что может играть важную роль в профилактике рестеноза (КА). В одном из продолжающихся исследований сравнивается эффективность телмисартана и валсартана в отношении влияния на объем неоинтимы у больных СД с имплантированными стентами, выделяющими зотаролимус (АВТ-578) [77].

В настоящее время продолжается изучение нового поколения БРА, которое может обладать дополнительными механизмами сосудистой протекции, описанной в данном обзоре. Эти механизмы включают антагонизм по отношению к эндотелиновым рецепторам, влияние на активность нейтральной эндопептидазы, высвобождение NO₂, повышение уровней натрийуретического пептида и стимуляцию рецепторов PPAR- γ [78].

Заключение

Постоянно расширяющаяся доказательная база, основанная на результатах экспериментальных и клинических исследований, свидетельствует о важной роли БРА в лечении ССЗ. Будущие исследования позволят расширить представления о свойствах БРА, по сравнению с иными классами сердечно-сосудистых препаратов, а также о различиях между отдельными представителями БРА. В будущем, по всей вероятности, предстоит узнать о многочисленных дополнительных свойствах БРА, не ограничивающихся блокадой AT₁-рецепторов.

Литература

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480-6.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42: 1206-52.
3. Heran BS, Wong MM, Heran IK. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD003822.
4. Smith DH. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension. *Drugs* 2008; 68: 1207-25.
5. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and patho-biology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
6. Lemarie CA, Paradis P, Schiffrin EL. New insights on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone. *J Mol Med* 2008; 86: 673-8.
7. Furuhashi M, Ura N, Takizawa H, et al. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *JHypertens* 2004; 22: 1977-82.
8. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, et al. Why blockade

- of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23: 463-73.
9. Kingston R. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J Hypertens* 2004; 22: 1867-8.
 10. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-54.
 11. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245: 315-27.
 12. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 621-36.
 13. Barra S, Vitagliano A, Cuomo V, et al. Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers. *Exp Opin Pharmacother* 2009; 10: 173-89.
 14. McConnaughey MM, McConnaughey S, Ingenito A. Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 547-59.
 15. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: Comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25: 41-6.
 16. Maillard MP, Perregaux C, Centeno C, et al. In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: An insurmountable angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1089-95.
 17. Miura S, Fujino M, Hanzawa H, et al. Molecular mechanism underlying inverse agonist of angiotensin II type 1 receptor. *J Biol Chem* 2006; 281: 19288-95.
 18. Miura S, Kiya Y, Kanazawa T, et al. Differential bonding interactions of inverse agonists of angiotensin II type 1 receptor in stabilizing the inactive state. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 139-46.
 19. Zou Y, Akazawa H, Qin Y, et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 499-506.
 20. Catt KJ, Mendelsohn FA, Millan MA, et al. The role of angiotensin II receptors in vascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(Suppl 4): S575-86.
 21. D'Amore A, Black MJ, Thomas WG. The angiotensin II type 2 receptor causes constitutive growth of cardiomyocytes and does not antagonize angiotensin II type 1 receptor-mediated hypertrophy. *Hypertension* 2005; 46: 1347-54.
 22. Bragulat E, Larousse M, Coca A, et al. Effect of long-term irbesartan treatment on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Br J Biomed Sci* 2003; 60: 191-6.
 23. Benndorf RA, Appel D, Maas R, et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 367-71.
 24. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on post-prandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 111: 2518-24.
 25. Nakayama S, Watada H, Mita T, et al. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetes with hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31(1): 7-13.
 26. Navalkar S, Pathasarathy S, Santanam N, Khan BV. Irbesartan, an angiotensin type receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 440-4.
 27. Bahlmann FH, De Groot K, Mueller O, et al. Stimulation of endothelial progenitor cells: A new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 2005; 45: 526-9.
 28. Tomiyama H, Yamada J, Koji Y, et al. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethyl-arginine levels. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1305-11.
 29. Bian C, Wu Y, Chen P. Telmisartan increases the permeability of endothelial cells through zonula occludens-1. *Biol Pharm Bull* 2009; 32: 416-20.
 30. Ogawa S, Mori T, Nako K, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension* 2006; 47: 699-705.
 31. Cianchetti S, Del Fiorentino A, Colognato R, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of telmisartan in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2008; 198: 22-8.
 32. Takai S, Kirimura K, Jin D, et al. Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effect against vascular remodeling. *Hypertens Res* 2005; 28: 593-600.
 33. Guerra-Cuesta JI, Monton M, Rodriguez-Feo JA, et al. Effect of losartan on human platelet activation. *J Hypertens* 1999; 17: 447-52.
 34. Sato Y, Fujii S, Imagawa S, et al. Platelet aggregability in patients with hypertension treated with angiotensin II type 1 receptor blockers. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 31-5.
 35. Monton M, Jimenez A, Nunez A, et al. Comparative effects of angiotensin II AT-1-type receptor antagonists in vitro on human platelet activation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 906-13.
 36. Jimenez A, Monton M, Garcia R, et al. Inhibition of platelet activation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: Comparison of losartan, candesartan, and valsartan. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 406-12.
 37. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, et al. Relative effects of α 1-adrenergic blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation* 1994; 90: 3034-46.
 38. Pourdjabbar A, Parker TG, Nguyen QT, et al. Effects of pre-, peri-, and postmyocardial infarction treatment with losartan in rats: Effect of dose on survival, ventricular arrhythmias, function and remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1997-2005.
 39. Sawicki G, Menon V, Jugdutt BI. Improved balance between TIMP-3 and MMP-9 after regional myocardial ischemia-reperfusion during AT₁ receptor blockade. *J Cardiac Fail* 2004; 10: 442-9.
 40. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure. Results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J* 2000; 139: 1081-7.
 41. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation* 2005; 111: 3411-9.
 42. Iwanaga T, Sato M, Maeda T, et al. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 211-7.
 43. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR- γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002.
 44. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 2005; 54: 3442-52.
 45. Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity. *Circulation* 2004; 109: 2054-7.
 46. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [BPLTTC]. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.

47. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
48. Verma S, Mamdani M, Al-Omran M, et al. Angiotensin receptor blockers vs. angiotensin converting enzyme inhibitors and acute coronary syndrome outcomes in elderly patients: A population-based cohort study (UMPIRE study results). *J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 286-94.
49. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.
50. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 2039-44.
51. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
52. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-62.
53. Hoieggan A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041-9.
54. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomized trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
55. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
56. Pitt B, Poole-Wilson PA, 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: 1582-7.
57. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
58. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
59. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
60. 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 J* 2004; 148: 52-61.
61. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
62. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation [HOPE] Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
63. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. Dual inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. *Lancet* 2007; 370: 1126-7.
64. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20: 11-20.
65. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): Rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-71. Epub 2009 Jan 14.
66. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: The Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 185-94.
67. Volpe M, Brommer P, Haag U, et al. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: A randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 11-25.
68. Littlejohn TW 3rd, Majul CR, Olvera R, et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2009; 11: 207-13.
69. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
70. Cuspidi C, Negri F, Zanchetti A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: Focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 67-73.
71. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9.
72. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, 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; 151: 985-91.
73. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57.
74. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: The VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403-11.
75. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *JACC* 2005; 45: 712-9.
76. GISSI-AF Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation). Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-17.
77. Comparison of effects of telmisartan and valsartan on neointima volume in diabetes. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00599885?term=Comparison+of+effects+of+telmisartan+and+valsartan+on+neointima+volume+in+diabetes&rank=1>. Accessed February 8, 2009.
78. Kurtz TW, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res* 2009; 32: 826-34.

Поступила 17/06-2011