

Блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов при хронической сердечной недостаточности

А.Н. БЕЛОВОЛ, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед.н., доцент

/Харьковский национальный
медицинский университет/

Резюме

Блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов при хронической сердечной недостаточности

О.М. Біловол, І.І. Князькова

У статті наведено аналіз численних клінічних досліджень щодо потенційної та/або визначеної у клінічних дослідженнях ролі блокаторів AT₁-ангиотензинових рецепторів (БРА) у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з урахуванням функції лівого шлуночка. Продемонстровано, що антагоністи рецепторів ангіотензину II (або БРА) є важливим класом антигіпертензивних лікарських засобів, які не тільки коригують артеріальний тиск, але й мають позитивну дію на клінічні наслідки захворювання. Препарати даної групи мають добрий профіль переносимості та безпеки і зручні при застосуванні пацієнтами з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: блокатори ангіотензинових рецепторів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, хронічна серцева недостатність, систолічна функція лівого шлуночка

Summary

AT₁-angiotensin Receptor Blockers in Treatment of Chronic Heart Failure

O.M. Bilovol, I.I. Kniazkova

The article provides analysis of many clinical studies on potential and/or clinically established role of AT₁-angiotensin II receptor blockers (ARBs) in treatment of patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. The study results demonstrated that angiotensin II receptor blockers were efficient antihypertensive class of medications, as they were not only able to correct blood pressure, but also had positive impact on clinical outcomes. It has been shown that ARBs had good tolerance and safety profile, and were handy for patients with arterial hypertension.

Key words: angiotensin II receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, chronic heart failure, left ventricular ejection fraction

В ходе многочисленных исследований продемонстрировано, что антагонисты рецепторов ангиотензина II (или блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов – БРА) являются важным классом антигипертензивных лекарственных средств, которые не только корректируют артериальное давление (АД), но и оказывают благоприятное влияние на клинический исход [1]. Эти препараты имеют хороший профиль переносимости, безопасности и удобны в применении пациентами с артериальной гипертензией (АГ) [2]. В данном обзоре представлен анализ потенциальной и/или установленной в клинических исследованиях роли БРА у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Сравнению эффективности БРА с плацебо при отсутствии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) посвящены два исследования – CHARM-Alternative [3] и CHARM-Preserved [4] и два мета-анализа небольших исследований (один по применению лозартана [5], другой – кандесартана [6]). Кроме того, в исследовании Val-HeFT [7] выделялась подгруппа пациентов, которые не принимали ИАПФ. За исключением исследования CHARM-Preserved, в котором проведено сравнение кандесартана и плацебо у пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), указанные исследования фокусируются на ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. Следует отметить, что эффекты ирбесартана у пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ также изучены в исследовании I-PRESERVE (Irbesartan in heart failure with Preserved ejection fraction) [8] и, как и в CHARM-Preserved, часть больных принимала ИАПФ.

В мета-анализ по лозартану [5] вошли 6 рандомизированных двойных слепых исследований, включавших больных ХСН с систо-

лической дисфункцией ЛЖ, из которых в трех сравнивался лозартан (в основном в дозе 50 мг в сутки) с плацебо, в двух – лозартан (25–50 мг в сутки) с эналаприлом (10 мг дважды в сутки) и в одном – лозартан с каптоприлом (исследование ELITE). Установлено значительное снижение смертности при приеме лозартана в сравнении с плацебо (1,8% против 4,7%, p=0,014). Подобно ИАПФ, благоприятные изменения гемодинамики при длительном приеме лозартана были в целом незначительными, однако продемонстрировано улучшение клинических симптомов. В исследовании с применением нагрузочного теста не отмечено повышения толерантности к физической нагрузке, но при совместном анализе наблюдалось снижение смертности и частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью (СН) [5]. Вместе с тем, трудно показать повышение переносимости нагрузки под влиянием сердечно-сосудистых препаратов у пациентов, имеющих легкую форму ХСН и незначительные ограничения физической активности. Вполне возможно, что пациенты с более выраженными симптомами ХСН не включались в исследование из-за опасений исследователей по поводу приема плацебо этими лицами в течение 3 месяцев. Таким образом, продемонстрировано, что лозартан может оказывать благоприятное влияние на заболеваемость и смертность, а также, возможно, клинические симптомы у пациентов с ХСН в случае, если препарат применялся вместо ИАПФ.

В мета-анализ по кандесартану [6] вошло 5 рандомизированных двойных слепых исследований (в том числе STRETCH [9] и SPICE [10]) у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. Средний возраст пациентов составил 63 года, большинство были мужчины с ишемической болезнью сердца (ИБС), преимущественно с ХСН легкой степени. Мета-анализ не выявил влияния

кандесартана на смертность, которая в целом была низкой (1,8% в группе плацебо против 1,6% в группе кандесартана). Частота госпитализаций от всех причин также не изменялась, однако отмечено, что кандесартан был более эффективным в уменьшении количества пациентов, нуждающихся в госпитализации по поводу острой декомпенсации ХСН (3,5 против 1,1%; $p=0,002$).

В исследовании STRETCH [9] кандесартан по сравнению с плацебо улучшал клинические симптомы и переносимость физической нагрузки в наиболее высоких дозах (16 мг в сутки), оказывающих максимальный эффект. Частота побочных явлений не увеличивалась даже при применении самых высоких доз кандесартана по сравнению с плацебо, лишь у двух пациентов потребовалась отмена терапии вследствие побочных эффектов.

В исследовании SPICE [10] проведен скрининг 9580 пациентов ХСН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ не более 35% для идентификации пациентов с непереносимостью ИАПФ. В общей сложности у 9% пациентов выявлена непереносимость ИАПФ, главным образом из-за кашля или артериальной гипотензии. В целом 179 пациентов были рандомизированы на прием кандесартана (доза титровалась до 16 мг в сутки) или плацебо в течение 12–14 недель. Благоприятное влияние кандесартана на заболеваемость не достигло статистически достоверной разницы. Тенденции к улучшению клинических симптомов в группе кандесартана были незначительными.

Позднее было проведено долгосрочное исследование, не вошедшее в этот мета-анализ [11], в котором сравнивались плацебо и кандесартана (8 мг в сутки) у 305 японских пациентов с преимущественно легкой формой ХСН. Кандесартан ассоциировался со снижением частоты обострения ХСН. Таким образом, в исследованиях установлено, что у пациентов с СН кандесартан оказывает благоприятное влияние на заболеваемость и, по-видимому, клиническое течение в случае применения вместо ИАПФ. Низкий уровень неблагоприятных событий исключал какое-либо влияние на смертность.

Программа CHARM [4] (рис. 1) объединила в себе три рандомизированных клинических исследования – CHARM-Preserved (пациенты с ХСН и ФВ ЛЖ >40%) [12], CHARM-Added (больные ХСН, принимавшие комбинацию кандесартана и ИАПФ) [13] и CHARM-Alternative (пациенты, получавшие кандесартан без ИАПФ) [3]. Такой оригинальный подход в организации программы CHARM [14] позволил охватить широкий спектр больных ХСН. Целью программы CHARM [14] явилась проверка гипотезы о том, что прием кандесартана больными ХСН обеспечит снижение смертности по всем причинам. В свою очередь, во всех исследованиях, составляющих программу CHARM (CHARM-Preserved [12], CHARM-Added [13], CHARM-Alternative [3]), основная цель состояла в изучении возможности кандесартана снижать сердечно-сосудистую смертность или число госпитализаций в связи с обострением ХСН. Всего в программе CHARM [14] приняли участие 7599 пациентов с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA, средний возраст составил 66 лет, с ФВ ЛЖ в среднем 39% (от 28% до 54% в зависимости от боль-

ных – участников исследований CHARM-Preserved, CHARM-Added и CHARM-Alternative).

Терапию кандесартаном начинали с дозы 4–8 мг, затем осуществляли титрование суточной дозы (каждые 2 недели) до достижения целевой дозы кандесартана (32 мг однократно в сутки). Во время титрования препарата осуществлялось мониторирование содержания калия и креатинина в сыворотке крови. Длительность наблюдения за больными ХСН в программе CHARM составила в среднем 38 месяцев.

В программе CHARM [14] установлено снижение общей смертности на 9% (95% ДИ от 0,83 до 1,00; $p=0,055$). Снижение первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность или госпитализация по поводу ХСН) оказалось достоверным в исследованиях CHARM-Alternative (-30%, $p=0,0004$) и CHARM-Added (-15%, $p=0,011$), а в исследовании CHARM-Preserved составило -11%, $p=0,11$.

В исследовании CHARM-Alternative [3, 4] (см. рис. 1) включено 2028 пациентов с симптоматической ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ не более 40%) и с непереносимостью ИАПФ (из-за кашля – 72% пациентов, артериальной гипотензии или нарушения функции почек). Первичной конечной точкой была сердечно-сосудистая смертность или незапланированные госпитализации в связи с ухудшением СН, определяемой как ухудшение симптомов или признаков, что требовало внутривенного введения диуретиков.

Основные результаты исследования суммированы в таблице 1. Снижение абсолютного риска первичной конечной точки в группе кандесартана составило 7%, а снижение относительного риска – 23% ($p=0,004$) с повышением до 30% ($p<0,0001$) после поправки на различие между группами по исходным характеристикам пациентов. Этот эффект был обусловлен несколько большим влиянием на госпитализации в связи с ухудшением СН (снижение абсолютного риска – 7,8%, снижение относительного

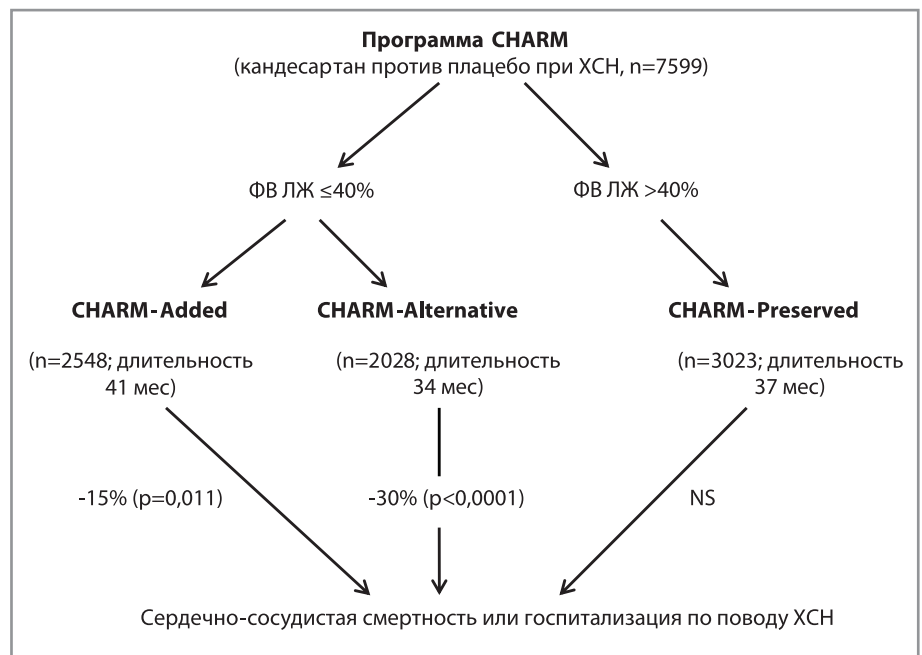


Рис. 1. Дизайн и основные результаты программы CHARM [14]

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, NS – недостоверно.

риска – 39%; $p < 0,0001$ после корректировки по исходным клиническим данным) и несколько меньшим воздействием на сердечно-сосудистую смертность (снижение абсолютного риска – 3,2%, снижение относительного риска – 20%; $p = 0,02$ после корректировки данных по клиническим показателям). Общее число госпитализаций по поводу ухудшения СН снижалось на 56 событий (с 211 до 155) на тысячу пациентов в год ($p = 0,0001$), что очень похоже на влияние терапии эналаприлом по сравнению с плацебо в исследовании SOLVD (снижение на 65 событий [с 219 до 154 событий] на тысячу пациентов в год) [15].

Прием кандесартана ассоциировался с несколько большей частотой инфарктов миокарда (ИМ) ($n = 75$ против 48, $p = 0,025$) и несколько меньшим количеством инсультов ($n = 36$ против 42), хотя у некоторых пациентов произошли оба эти события. Это может означать, что кандесартан, в отличие от ИАПФ [16, 17], не уменьшает количество сосудистых событий в данных условиях, а несколько меньшую сердечно-сосудистую смертность в группе кандесартана следует интерпретировать с осторожностью.

Смертность от всех причин снижалась, однако существенно – лишь после корректировки по другим клиническим показателям (снижение абсолютного риска – 3,1%, снижение относительного риска – 17%; $p = 0,033$). Снижение случаев госпитализации в связи с ухудшением СН сопровождалось тенденцией к уменьшению госпитализации от всех причин ($p = 0,06$). У пациентов, рандомизированных к применению кандесартана, также отмечено улучшение клинического состояния. Частота отмены препарата из-за побочных явлений, таких как тяжелый кашель и ангионевротический отек, была подобна в группе кандесартана (30%) и плацебо (29%), что свидетельствует о хорошей переносимости БРА.

В целом, исследование CHARM-Alternative подтвердило, что кандесартан в дозе 32 мг в сутки хорошо переносится, значительно более эффективен, чем плацебо, и в этой дозе так же эффективен, как ИАПФ, при хорошей переносимости последних [11]. Осторожность необходима при экстраполяции полученных результатов на пациентов, которым ИАПФ отменяются из-за артериальной гипотензии или дисфункции почек, или при экстраполяции данных на заключение о том, что БРА могут использоваться вместо ИАПФ у пациентов, у которых не отмечено непереносимости ИАПФ.

CHARM-Preserved – первое исследование [4, 12] по оценке эффективности терапии у пациентов с симптоматической ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ. В исследование CHARM-Preserved (см. рис. 1) включались больные с симптоматической ХСН, у которых в анамнезе были госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами (у 69% предшествовала госпитализация в связи с ухудшением СН) и сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $> 40\%$). Первичной конечной точкой была сердечно-сосудистая смертность или незапланированные госпитализации по поводу ухудшения СН. В исследование вошло 3023 пациента с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $> 40\%$ [12]. Из пациентов, рандомизированных по кандесартану, 56% принимали блокаторы β -адренорецепторов в исходных условиях и 11% – диуретик спиронолактон. ИАПФ до начала исследования принимали 19% пациентов, их число увеличилось примерно до 24% в ходе исследования в обеих группах.

Частота ежегодных событий для первичной конечной точки в группе плацебо составила 9,1%, что наполовину меньше данных, полученных в CHARM-Alternative (табл. 2). Абсолютное снижение первичной конечной точки в группе кандесартана составило только 2,0%, или относительное сокращение – 11% ($p = NS$), с повышением до 14% ($p = 0,051$) после поправки на разницу между рандомизированными группами по исходным клиническим данным пациентов. Не отмечено изменения смертности, но наблюдалась тенденция к благоприятному влиянию на частоту случаев госпитализации в связи с ухудшением СН (снижение абсолютного риска – 2,4%, снижение относительного риска – 16% после корректировки; $p = 0,047$). Общее число госпитализаций по поводу ухудшения течения СН снижалось на 36 (123 против 87) событий на тысячу пациентов в год ($p = 0,014$). Не отмечено влияния кандесартана на сосудистые события, в частности, ИМ или инсульт. Общая смертность и частота госпитализаций по всем причинам не изменялась при лечении кандесартаном. Доля случаев смерти и госпитализаций по внесердечно-сосудистым причинам была значительно больше в этом исследовании, чем в исследовании CHARM-Alternative.

В целом, исследование CHARM-Preserved подтверждает, что кандесартан может оказывать умеренное влияние на клиническое течение СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ,

Таблица 1. Результаты клинических исследований по сравнению БРА с плацебо в отсутствии ИАПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка

Исследование	Пациенты		Длительность (месяцы)	Летальность		Общее число госпитализаций		Смертность или число госпитализаций в связи с СН и % пациентов		Общее число госпитализаций в связи с СН	
	Плацебо	БРА		Плацебо	БРА	Плацебо	БРА	Плацебо	БРА	Плацебо	БРА
Мета-анализ по лозартану [5]	274	616	3	13 (4,7%)	11 (1,8%)	–	–	–	–	–	–
Мета-анализ по кандесартану [6]	606	1287	3	11 (1,8%)	20 (1,6%)	–	–	43 (7,1%)	56 (4,4%)	–	-Val-HeFT
Val-HeFT подгруппа [7]	181	185	23	49 (27,1%)	32 (17,3%)	262	199	77 (42,5%)	46 (24,9%)	117	51
CHARM-Alternative [3]	1015	1013	34	296 (29,2%)	265 (26,2%)	1835	1718	433 (42,7%)	371 (36,6%)	608	445
Японское исследование по кандесартану [18]	144	148	5	3 (2,1%)	2 (1,4%)	–	–	13 (9,0%)	31 (20,9%)	–	–
Итого	2220	3249		372 (16,8%)	330 (10,2%)	2097	1917	566 (29,1%)	504 (19,1%)	725	496

Примечания: БРА – блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СН – сердечная недостаточность.

однако необходима более подробная информация относительно клинических симптомов, чтобы оценить, действительно ли такое лечение заслуживает внимания. Возможно, более строгие критерии включения, с более четкими доказательствами дисфункции сердца помогут определить пациентов, у которых такой вид терапии будет наиболее эффективным. Анализ данных, включающий только пациентов, которые не получали ИАПФ, также будет иметь большое значение.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function) [19] изучены преимущества терапии БРА ирбесартаном у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ. По дизайну это исследование было подобным CHARM-Preserved. В исследование I-PRESERVE включено 4128 пациентов в возрасте ≥ 60 лет с СН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $>45\%$, рандомизированных на прием ирбесартана (целевая доза – 300 мг в сутки) или плацебо дополнительно к стандартной терапии (около 25% пациентов получали ИАПФ, 58% – блокаторы β -адренорецепторов и 15% – диуретик спиронолактон в период исследования). Первичная комPOSITE конечная точка охватывала общую смертность или госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами (СН, ИМ, нестабильная стенокардия, аритмия или инсульт). Вторичные конечные точки включали смерть от СН или госпитализации по поводу СН, смерть от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний, а также качество жизни. Период наблюдения составил 49,5 месяцев. Установлено, что первичная конечная точка была одинаковой в обеих группах пациентов (36% против 37%). Частота событий первичной конечной точки в группах ирбесартана и плацебо составила 100,4 и 105,4 на 1000 пациенто-лет соответственно (отношение риска [OR] 0,95; 95% ДИ от 0,86 до 1,05; $p=0,35$). Показатель общей смертности был 52,6 и 52,3 на 1000 пациенто-лет соответственно (OR 1,00; 95% ДИ 0,88 до 1,14; $p=0,98$). Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, входившая в первичную конечную точку, составила 70,6 и 74,3 на 1000 пациенто-лет соответственно (OR 0,95; 95% ДИ от 0,85 до 1,08; $p=0,44$). Существенных различий по другим вышеуказанным показателям не отмечено.

По сравнению с результатами, полученными в исследовании I-PRESERVE [8], данные исследования CHARM-Preserved являются положительными, что может быть частично объяснено различиями данных ФВ ЛЖ (средний показатель ФВ 54% против 59% в исследованиях CHARM-Preserved и I-PRESERVE соответственно) и плазменного уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в обоих исследованиях. Однако данные исследования CHARM-Preserved не позволяют сделать вывод о том, что добавление БРА приводит к значительному улучшению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, ассоциированных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. В этой клинической ситуации Европейское общество кардиологов рекомендует адекват-

ное лечение АГ и ИБС наряду с контролем частоты сокращений желудочков у пациентов с фибрилляцией предсердий [20].

В ряде небольших исследований установлено, что комбинированная терапия (сравнение БРА с плацебо в присутствии ИАПФ) приводит к аддитивным гемодинамическим эффектам. Кроме того, данный подход изучен в исследованиях Val-HeFT [71, 21–25] и CHARM-Added [4, 13]. В исследованиях RESOLVD [26] и VALIANT [27, 28], имеющих сложный дизайн, сравнивалась комбинация ИАПФ и БРА с приемом указанных лекарственных средств в отдельности (табл. 3).

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) [26] проведено сопоставление эффективности и переносимости БРА кандесартана и ИАПФ эналаприла при назначении в виде монотерапии и в комбинации этих препаратов у больных ХСН. В исследование вошло 769 больных с симптоматической ХСН и ФВ ЛЖ $<40\%$. После рандомизации пациенты получали либо кандесартан (в дозе 4 мг, 8 мг и 16 мг в сутки), либо эналаприл (по 10 мг два раза в сутки), либо комбинацию кандесартана (4 или 8 мг в сутки) и эналаприла (по 10 мг два раза в сутки). Первичные конечные точки включали дистанцию ходьбы (по данным пробы с 6-минутной ходьбой), оценку систолической функции ЛЖ и нейрогуморальной активации, клинических симптомов и качества жизни пациентов. Начальная доза кандесартана была 2 мг в сутки, эналаприла – 2,5 мг 2 раза в сутки. Вторая часть исследования была посвящена оценке эффективности и переносимости ретардной формы метопролола (метопролол CR/XL) по сравнению с плацебо у 426 больных [30]. Длительность первого этапа исследования должна была составлять 5 месяцев, второго этапа – 6 месяцев.

Кандесартан и эналаприл в одинаковой мере улучшали толерантность больных к физической нагрузке и функцию ЛЖ. При сравнении комбинации кандесартана и эналаприла с монотерапией этими лекарственными средствами не отмечено существенных различий по влиянию на толерантность к физической нагрузке (по данным дистанции ходьбы), классу тяжести СН по NYHA и качеству жизни пациентов. Последнее может отражать легкую форму СН в начале исследования. Вместе с тем, по сравнению с терапией каждым из препаратов в отдельности, комбинированная терапия замедляла прогрессирующую дилатацию ЛЖ, что ассоциировалось с устойчивым снижением уровня МНУП; аналогичные тенденции наблюдались в отношении содержания альдостерона в плазме крови. Комбинированная терапия приводила к кратковременному снижению содержания альдостерона в плазме крови, но это различие исчезало при долгосрочном наблюдении. Наибольшее влияние наблюдалось при применении более высоких доз кандесартана. Эти эффекты ассоциировались с большим снижением систолического АД у пациентов, получавших комбинацию

Таблица 2. Результаты исследования CHARM-Preserved, включавшего пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка

Исследование	Пациенты		Продолжительность исследования (месяцы)	Летальность		Общее число госпитализаций		Смертность и госпитализации по СН и % больных		Общее число госпитализаций в связи с СН	
	Плацебо	БРА		Плацебо	БРА	Плацебо	БРА	Плацебо	БРА	Плацебо	БРА
CHARM-Preserved [23]	1509	1514	36	237 (15,7%)	244 (16,1%)	2545	2510	366 (24,3%)	333 (22,0%)	566	402

Примечания: БРА – блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, СН – сердечная недостаточность.

Таблиця 3. Результаты клинических исследований по сравнению БРА с плацебо или контролем в присутствии ИАПФ

Исследование	Пациенты		Длительность (месяцы)	Летальность		Общее число госпитализаций		Смерть или число госпитализаций в связи с СН и % пациентов		Общее число госпитализаций	
	Плацебо	БРА		Плацебо	БРА	Плацебо	БРА	Плацебо	БРА	Плацебо	БРА
RESOLVD [26]	109	332	11	4 (3,7%)	29 (8,7%)	–	–	10 (9,2%)	58 (17,5%)	–	–
Val-HeFT ¹ – главная ветвь [29]	2318	2326	23	435 (18,8%)	463 (19,9%)	2844	2657	724 (31,2%)	677 (29,1%)	1072	872
CHARM-Added [13]	1272	1276	41	412 (32,4%)	377 (29,5%)	2798	2462	587 (46,1%)	539 (42,2%)	836	607
В целом при СН	3699	3934		851 (23,0%)	869 (22,1%)	5642	5119	1321 (35,7%)	1274 (32,4%)	1908	1479
VALIANT [27]	4909	4885	25	958 (19,5%)	041 (19,3%)	–	–	1335 (27,2%)	1331 (27,2%)	–	–
В целом	8608	8819		1809 (21,0%)	1810 (20,5%)	5642	5119	2656 (30,9%)	2605 (29,5%)	1908	1479

Примечания: БРА – блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СН – сердечная недостаточность; ¹ – пациенты, не получавшие ИАПФ, исключались.

кандесартана и эналаприла, чем при терапии кандесартаном и эналаприлом в отдельности.

Наиболее интересным выводом исследования RESOLVD является уменьшение ремоделирования ЛЖ, о чем свидетельствовало предупреждение дилатации ЛЖ в группе комбинированной терапии обоими препаратами по сравнению с каждым из них в отдельности. Хотя эти данные не сопровождалась каким-либо улучшением клинического состояния, однако оказались достаточным доказательством для начала крупномасштабных клинических исследований с применением комбинации указанных групп препаратов.

В группе больных, получавших метопролол CR/XL, смертность была более чем в 2 раза ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо ($p=0,06$); однако отмечена тенденция к увеличению частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН.

Исследование RESOLVD было остановлено досрочно после того, как была обнаружена более высокая смертность в группах больных, получавших кандесартан (6,1%) и комбинацию кандесартана с эналаприлом (8,7%) по сравнению с больными, лечеными эналаприлом (3,7%). Другие сердечно-сосудистые осложнения также чаще встречались среди больных, получавших кандесартан и комбинацию кандесартана с эналаприлом (табл. 4).

Таким образом, в исследовании RESOLVD не были получены доказательства благоприятного влияния кандесартана (как в виде монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом) на смертность и/или частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией по сравнению с монотерапией ИАПФ эналаприлом у больных ХСН.

Одной из вероятных причин повышенной смертности больных с ХСН, получавших кандесартан в качестве монотерапии и в комбинации с ИАПФ, по сравнению с получавшими только ИАПФ является отрицательное взаимодействие между БРА и блокаторами β -адренорецепторов, которое можно предполагать на основе анализа результатов исследований ELITE-II и Val-HeFT. Это отрицательное взаимодействие контрастирует с известным положительным взаимодействием между ИАПФ и блокаторами β -адренорецепторов.

Как отмечалось выше, в исследовании RESOLVD у части больных двойным слепым методом оценивалась эффективность блокатора β -адренорецепторов метопролола CR/XL по сравнению с плацебо. В результате в конце 17-й недели исследования половине из 426 боль-

Таблиця 4. Результаты исследования RESOLVD [30]

События, %	Кандесартан (n=328)	Комбинация кандесартана с эналаприлом (n=332)	Эналаприл (n=109)	P
Смерть	6,1	8,7	3,7	0,148
Госпитализации в связи с сердечной недостаточностью	13,1	9,3	7,3	0,136
Все случаи госпитализации	26,3	24,7	22,9	0,76
Смерть + госпитализации в связи с сердечной недостаточностью	16,8	17,2	10,8	0,18
Смерть + все случаи госпитализации	29	30	24	0,5

ных был назначен метопролол CR/XL, остальным – плацебо. Второй этап исследования продолжался 24 недели. Анализ опубликованных результатов второго этапа исследования RESOLVD показал, что метопролол CR/XL получали более 50% больных, леченных кандесартаном в качестве монотерапии и в комбинации с эналаприлом, и 42% пациентов, получавших только эналаприл.

Эти данные позволили предположить, что добавление блокатора β -адренорецепторов, который положительно взаимодействует с ИАПФ и отрицательно – с БРА, привело к более высокой смертности среди больных, получавших кандесартан в качестве монотерапии и в комбинации с эналаприлом, по сравнению с больными, находившимися на монотерапии эналаприлом. Post-hoc анализ этого исследования показал, что пациенты, у которых наблюдались наиболее благоприятные результаты комбинированной терапии кандесартан плюс эналаприл, также получали блокатор β -адренорецепторов (метопролол) [31].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [29] оценивался эффект добавления валсартана (целевая доза 160 мг дважды в

сутки) или плацебо к стандартной терапии у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. В исследование включено 5010 больных ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40%. Первичными конечными точками были смертность от всех причин и комбинированная точка (смерть + госпитализации в связи с СН + успешные реанимации после остановки сердца + потребность во внутривенной терапии инотропными препаратами или вазодилататорами более чем на 4 часа без госпитализации), характеризующая заболеваемость и прогрессирование болезни. Вместе с этим, исследовалась динамика клинического состояния, показатели гемодинамики и качества жизни. Длительность исследования должна была составлять от 1,5 до 3,5 лет, но исследование было остановлено досрочно после достижения 906 твердых конечных точек – смерти больных.

Анализ результатов исследования показал, что дополнительный прием валсартана к стандартной терапии не влиял на смертность у пациентов с ХСН. В то же время, при добавлении валсартана наблюдалось снижение комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность плюс нефатальные сердечно-сосудистые события, на 13,2% (ОР 0,87; 95% ДИ от 0,77 до 0,97; $p=0,009$), в основном – за счет уменьшения госпитализаций в связи с ухудшением течения СН (снижение относительного риска на 24%, $p=0,001$). Общее количество поступлений в стационар по поводу СН снижалось на 55 (с 241 до 196) событий на тысячу пациентов в год ($p=0,002$). Однако количество случаев госпитализаций, не связанных с декомпенсацией СН, не изменилось, поэтому, несмотря на существенное изменение количества поступлений в стационар в связи с СН, тенденция к снижению госпитализаций от всех причин оказалось несущественной [22]. Благоприятный эффект валсартана не зависел от пола и возраста больных, этиологии ХСН и степени выраженности систолической дисфункции ЛЖ.

Анализ в подгруппах показал, что 366 пациентов, не получавших ИАПФ, были рандомизированы на прием валсартана или плацебо. Примерно через 2 года в группе валсартана значительно снизилась как смертность от всех причин (17% против 27%; $p=0,01$), так и комбинированная конечная точка, включавшая общее число случаев смерти плюс нефатальные сердечно-сосудистые события (25% против 43%; $p < 0,001$) [7]. Вместе с тем, в большой группе пациентов, уже получавшей ИАПФ и блокатор β -адренорецепторов, при добавлении валсартана наблюдалось значительное увеличение смертности – на 42% ($p=0,009$), а также тенденция к росту комбинированной конечной точки, включавшей общее число случаев смерти плюс нефатальные сердечно-сосудистые события ($p=0,10$).

У пациентов, получающих комбинированную терапию блокаторами β -адренорецепторов и ИАПФ до начала исследования, смертность была выше, если они были рандомизированы на прием валсартана. Однако, вполне вероятно, что многие пациенты начали принимать блокаторы β -адренорецепторов во время исследования, поэтому взаимодействие с базисной терапией следует интерпретировать с осторожностью. В свете последующих данных оказалось, что это было неожиданной находкой. Анализ другой подгруппы не выявил выраженной гетерогенности в эффектах валсартана. Пациенты с более высоким ФК по NYHA, сниженной ФВ ЛЖ и большей дилатацией ЛЖ, как правило, имеют больше преимуществ, что, по-видимому, отражает тот факт, что у пациентов с более тяжелым течением заболевания можно предупредить большее количество сердечно-сосудистых событий. Менее эффективной была терапия при ИБС и у больных с сахарным диабетом, что, возможно, отражает тот факт, что у БРА менее выражены вазопротекторные свойства, или же этот факт является результатом чрезмерного снижения АД у больных с тяжелой ИБС.

Важным итогом исследования можно считать тот факт, что применение комбинации валсартана с ИАПФ достоверно улучшает клиническое течение (одышка, хрипы в легких, отеки, утомляемость) и качество жизни пациентов с ХСН. Влияние на клиническое течение СН было эквивалентно улучшению на один ФК по NYHA ($p < 0,001$) у одного из двадцати пациентов. В группе плацебо наблюдалось повышение концентрации МНУП и норадреналина в плазме крови, маркеров неблагоприятного прогноза [21, 23]. Лечение валсартаном сопровождалось стойким снижением содержания в плазме крови МНУП и меньшим повышением уровня норадреналина в плазме крови. Эти эффекты были наиболее выраженными у больных, которые не принимали ИАПФ, а также наблюдались в присутствии ИАПФ и блокаторов β -адренорецепторов. Большинству пациентов, участвующих в исследовании, проводилась серийная эхокардиография с количественной оценкой функции ЛЖ. Продемонстрировано, что валсартан повышал ФВ ЛЖ в среднем на 1,3% по сравнению с плацебо, т.е. с 26,6% до 31,1% – при лечении валсартаном и с 26,9% до 30,1% – в группе плацебо ($p < 0,0001$) [20, 24]. Опять же, эффект был наибольшим в отсутствии ИАПФ и не отмечен у пациентов, принимающих и блокаторы β -адренорецепторов, и ИАПФ. Кроме того, лечение валсартаном приводило к уменьшению диастолического размера ЛЖ на 7 мм/м², причем наиболее выраженному – у лиц, не принимающих ИАПФ, и наименее выраженному – у пациентов, получавших ИАПФ и блокаторы β -адренорецепторов [24].

Анализ результатов исследования Val-HeFT по подгруппам показал, что у больных с ХСН, получающих ИАПФ, эффективность валсартана зависела от того, применялись ли одновременно блокаторы β -адренорецепторов или нет. Так, у больных, не получавших блокаторы β -адренорецепторов, валсартан снижал риск смерти и других неблагоприятных исходов в среднем на 21%. С другой стороны, у больных, получавших блокаторы β -адренорецепторов, включение валсартана изменяло ситуацию в негативном направлении. Комбинация из трех нейрогормональных блокаторов не улучшала прогноз и заболеваемость пациентов. Сходное ослабление эффективности лозартана у больных ХСН, получавших блокаторы β -адренорецепторов, также отмечено в исследовании ELITE-II. Полученные данные позволили заключить, что при ХСН валсартан (и, возможно, другие БРА) следует использовать в комбинации с ИАПФ, в первую очередь – у больных с противопоказаниями к назначению блокаторов β -адренорецепторов.

Побочные эффекты привели к отмене исследуемого препарата у 9,9% и 7,2% пациентов, рандомизированных по валсартану и плацебо соответственно. В целом, результаты исследования Val-HeFT продемонстрировали, что применение валсартана (в дозе 160 мг дважды в сутки) в комбинации с ИАПФ улучшает течение ХСН, уменьшает количество госпитализаций в связи с СН, наряду с безопасностью и хорошей переносимостью. Впервые убедительно доказано, что при плохой переносимости ИАПФ больным в стадии декомпенсации без опасения может быть назначен валсартан. Следует отметить, что в этом исследовании показано увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, получавших тройную комбинацию: ИАПФ, блокатор β -адренорецепторов и валсартан. В связи с опубликованием этой информации международные рекомендации по лечению СН не рекомендовали применение тройной терапии для блокады РААС. В последующем, после обнародования результатов программы CHARМ рекомендации были модифицированы.

В исследовании CHARМ-Added [4, 13] сравнивался кандесартан (целевая доза 32 мг в сутки) с плацебо у 2548 пациентов

с ХСН II-IV ФК (NYHA) и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), которые принимали стандартную терапию, включавшую высокие дозы ИАПФ (например, в среднем 17 мг в сутки эналаприла) и другие препараты (кроме БРА). Исключались пациенты с низким риском событий, а пациенты с ХСН II ФК (NYHA) должны были быть госпитализированы по причине сердечно-сосудистых заболеваний в предыдущие 6 месяцев. Длительность исследования составила в среднем 41 месяц, в течение этого периода все пациенты продолжали получать ИАПФ. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин или незапланированные госпитализации в связи ухудшением течения СН.

В группе пациентов, получавших кандесартан, наблюдалось снижение первичной комPOSITEй точки (подобно исследованию CHARM-Alternative) на 15% ($p=0,011$) по сравнению с группой плацебо. Кроме того, снижался каждый компонент первичной конечной точки в группе кандесартана. Продемонстрировано значительное снижение сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,84, 95% ДИ от 0,72 до 0,98; $p=0,029$) и госпитализаций по причине СН (ОР 0,83, 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p=0,014$) в группе комбинированной терапии, включавшей кандесартан и ИАПФ. Общее число госпитализаций также сократилось ($p=0,023$). На фоне приема кандесартана также достоверно уменьшалось число пациентов, перенесших ИМ ($p=0,012$). Данное улучшение выявлялось через 6 месяцев терапии и прослеживалось в течение всего периода наблюдения. Тем не менее, уровень смертности от всех причин существенно не отличался между кандесартаном (30%) и плацебо (32%).

Установлено, что прием спиронолактона или спиронолактона и блокатора β -адренорецепторов (дополнительно к ИАПФ) не влияет на эффективность кандесартана. Так, у 238 пациентов, получавших спиронолактон и блокаторы β -адренорецепторов (дополнительно к ИАПФ), кандесартан снижал сердечно-сосудистую смертность или госпитализации в связи с СН (ОР 0,85; 95% ДИ от 0,56 до 1,29) подобно всем рандомизированным пациентам (ОР 0,85; 95% ДИ от 0,75 до 0,96; $p=0,49$). При этом относительный риск отмены кандесартана (по сравнению с плацебо) из-за артериальной гипотензии, повышения уровня креатинина в сыворотке крови и гиперкалиемии не увеличивался у пациентов, принимавших спиронолактон.

Побочные эффекты, приведшие к отмене препарата, наблюдались у 24% и 18% пациентов, рандомизированных по кандесартану и плацебо соответственно.

Таким образом, исследование показало, что полная блокада РААС, достигаемая путем добавления кандесартана к ИАПФ, оказывает благоприятное влияние у пациентов ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. Важно отметить, что данное исследование отчетливо уменьшило беспокойство по поводу применения БРА в комбинации с ИАПФ и блокатором β -адренорецепторов, возникшее после исследования Val-HeFT, поскольку в этой подгруппе пациентов (которая была намного больше в CHARM, чем в Val-HeFT) наблюдались аналогичные или даже более выраженные преимущества у гораздо большего количества пациентов, получавших оба препарата в качестве фоновой терапии.

Сравнение БРА с ИАПФ проведено в исследованиях ELITE [13], ELITE-II [32,33], OPTIMAAL [34], RESOLVD [26] и VALIANT [27,28] со сложным дизайном, включая сравнение БРА с ИАПФ (рис. 2). Остановимся на некоторых из них.

Первым сравнительным исследованием, в котором БРА лозартан сравнивался с ИАПФ каптоприлом, был протокол ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly Study) [35]. В многоцентровом двойном слепом исследовании приняли участие 722 пациента

в возрасте ≥ 65 лет (две трети – ≥ 70 лет), с ХСН II-IV ФК (преимущественно II ФК) по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. После рандомизации больные наряду с терапией диуретиками, сердечными гликозидами и вазодилататорами получали лозартан (до 50 мг в сутки) – 352 пациента или ИАПФ каптоприл (150 мг в сутки) – 370 пациентов. Длительность исследования составила 48 недель. Первичной конечной точкой исследования было повышение уровня креатинина в сыворотке крови на 26,5 ммоль/л (0,3 мг/дл) и более, которое является индексом важного неблагоприятного воздействия на функцию почек, но вряд ли заставит большинство врачей отменить терапию ИАПФ или предпринять какие-либо другие действия. Вторичная конечная точка представляла изучение динамики комбинированного показателя «смертность + госпитализация по причине прогрессирования ХСН», а также общей смертности, числа госпитализаций по причине ХСН, числа госпитализаций по причине инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, изменения ФК ХСН.

По первичной конечной точке различий между группами не отмечено (табл. 5). За время наблюдения у 10,5% пациентов в каждой группе наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови на 26,5 ммоль/л и более. Установлена тенденция к большему повышению уровня калия в сыворотке крови в группе каптоприла. Вторичная конечная точка наблюдалась у 9,4% пациентов в группе лозартана и 13,2% пациентов в группе каптоприла (снижение риска 32%, $p=0,075$). Общая смертность была значительно меньше в группе лозартана (4,8%), чем в группе каптоприла (8,7%) ($p=0,035$). Снижение относительного риска смерти составило 46% ($p=0,035$) в группе лозартана по сравнению с каптоприлом, что было связано преимущественно с уменьшением числа случаев внезапной сердечной смерти (снижение относительного риска составило 64%, $p=0,035$) и смерти от инфаркта миокарда (снижение относительного риска – 76%), но не со случаями смерти от прогрессирующей СН. Только 5,7% пациентов в каждой группе были госпитализированы в связи с декомпенсацией СН за весь период наблюдения, что подтверждает наличие у пациентов сравнительно легкой формы ХСН в этом исследовании. Лозартан и каптоприл оказывали аналогичные благоприятные эффекты на динамику клинического состояния пациентов. Изменения содержания норадреналина в плазме крови, потенциального маркера прогрессирующей дисфункции ЛЖ, существенно не отличались между группами.

Кроме того, в группе лозартана снижение относительного риска госпитализаций в связи с любыми причинами составило 26%, что может быть результатом меньшей частоты побочных эффектов и лучшей переносимости лозартана. Более 70% пациентов достигали и продолжали принимать целевые дозы лозартана и каптоприла, а 85% достигли целевой дозы лишь на некоторое время исследования. В целом, у 20,8% пациентов, получавших каптоприл, препарат отменялся из-за побочных эффектов против 12,2% пациентов в группе лозартана ($p<0,002$). Эта разница была обусловлена, в основном, более низким риском появления кашля, нарушения вкуса, ангионевротического отека, а также ухудшения течения СН. У 3,8% больных каптоприл отменялся из-за кашля против отсутствия этого побочного эффекта при лечении лозартаном ($p<0,002$). Не отмечено различий по частоте развития симптомов артериальной гипотензии (24%).

Таким образом, по данным рандомизированного исследования ELITE смертность среди больных ХСН, леченных лозартаном, более чем вдвое была ниже, чем среди больных, получавших каптоприл, за счет значительного уменьшения числа случаев внезапной смерти.

Для подтверждения результатов исследования ELITE было проведено крупномасштабное исследование ELITE-II (Evaluation of Losartan in the Elderly Study-II), главной целью которого было сравнение влияния лозартана и каптоприла на смертность и нефатальные осложнения у пожилых пациентов с ХСН.

В исследовании ELITE-II [32], включавшем 3152 пациента старше 60 лет с ХСН II–IV ФК по NYHA и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%), проведено сравнение лозартана (целевая доза – 50 мг в сутки) с каптоприлом (целевая доза – 50 мг 3 раза в сутки). В исследование не включались пациенты с систолическим АД <90 мм рт.ст. или уровнем креатинина >220 мкмоль/л. Из рандомизированных по приему лозартана 23% пациентов принимали блокаторы β-адренорецепторов и 22% – калийсберегающие диуретики. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин, вторичной конечной точкой – внезапная

смерть и успешная реанимация. Изучались также переносимость и безопасность применения лекарственных препаратов. Длительность исследования составила 18 месяцев.

Результаты оказались неожиданными – не было получено достоверных различий в частоте наступления ни одной из конечных точек исследования. Так, лозартан недостоверно на 12% повышал риск смерти от всех причин и на 20% – риск внезапной смерти плюс успешных реанимаций в сравнении с каптоприлом. Риск внезапной смерти при назначении каптоприла оказался на 23% ниже, чем при лечении лозартаном. Не отмечено существенных различий по частоте госпитализаций в связи с СН или другими причинами. У пациентов, принимающих блокаторы β-адренорецепторов, отмечена тенденция к лучшей выживаемости при лечении каптоприлом, хотя статистические различия были незначительными.

Вместе с тем, лозартан достоверно лучше переносился больными, что подтверждалось меньшей частотой отмены препарата в связи с побочными эффектами (9,7% против 14,7%; $p < 0,001$).

Результаты исследования ELITE-II не подтвердили первичную гипотезу – лозартан по эффективности не превосходит каптоприл у больных ХСН, но благодаря хорошей переносимости БРА могут иметь преимущества при непереносимости ИАПФ из-за кашля или ангионевротического отека.

В исследовании RESOLVD среди 327 пациентов, рандомизированных на прием кандесартана (в дозах 4 мг, 8 мг или 16 мг в сутки) или эналаприла 20 мг в сутки [26], не отмечено различий по влиянию обоих режимов терапии на клиническое состояние, состояние систолической функции ЛЖ и степень нейроэндокринной активации. У больных, находящихся на двух более низких дозах кандесартана, отмечена тенденция к увеличению смертности по сравнению с пациентами, принимающими эналаприл или высокие дозы кандесартана. В группе эналаприла наблюдалась несколько меньшая частота госпитализаций в связи с СН. В целом, результаты этого исследования сопоставимы с результатами исследования ELITE-II и позволяют пред-

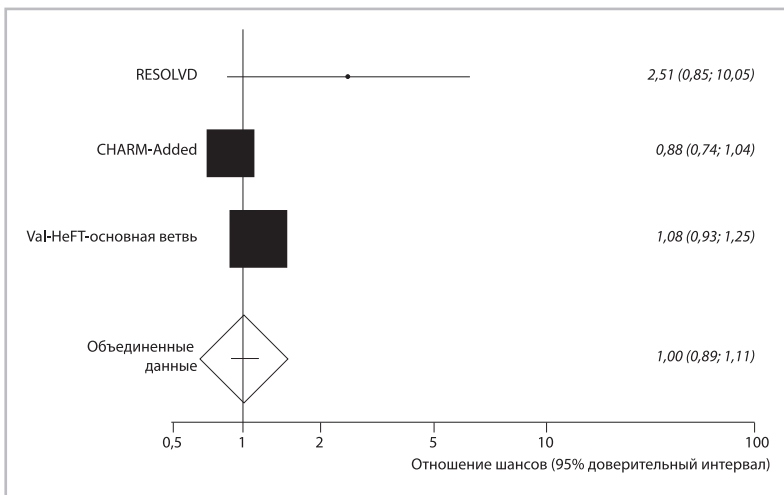


Рис. 2. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивались эффекты на летальность БРА и плацебо, у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка и получавших фоновую терапию ИАПФ [11]

Таблица 5. Результаты клинических исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сравнивающих эффективность БРА и ИАПФ

Исследование	Пациенты		Длительность (месяцы)	Летальность		Общее количество госпитализаций		Смертность или количество госпитализаций в связи с СН и % больных		Общая частота госпитализаций в связи с СН	
	ИАПФ	БРА		ИАПФ	БРА	ИАПФ	БРА	ИАПФ	БРА	ИАПФ	БРА
ELITE [35]	370	352	11	32	17	–	–	49 (13,2%)	33 (9,4%)	–	–
ELITE-II [32]	1574	1578	18	250	280	–	–	–	–	–	–
Итого при СН	1944	1930		282 (14,5%)	297 (15,4%)	–	–	–	–	–	–
OPTIMAAL [34]	2733	2744	32	447	499	Среднее 13,6 дня	Среднее 13,1 дня	–	–	–	–
VALIANT [27]	4909	4909	25	958	979	–	–	1335 (27,2%)	1326 (27,0%)	–	–
В целом по ИМ	7642	7653	1405 (18,4%)	1478 (19,3%)	–	–	–	–	–	–	–
Итого	9586	9583	1687 (17,6%)	1775 (18,5%)	–	–	–	–	–	–	–

Примечания: БРА – блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СН – сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда.

положить, что более высокие дозы БРА могут оказывать благоприятные эффекты, аналогичные ИАПФ.

В исследовании CHARM-Preserved [12] изучена эффективность терапии кандесартаном у пациентов с симптоматической ХСН и ФВ ЛЖ >40%. И хотя не отмечено преимуществ терапии кандесартаном на сердечно-сосудистую смертность, но выявлено снижение госпитализаций в связи с декомпенсацией СН. Предполагается, что наблюдаемое незначительное улучшение может быть результатом улучшения контроля АД. В исследовании I-PRESERVE [8] (см. выше) не отмечено преимуществ ирбесартана перед плацебо по влиянию на смертность, число госпитализаций и прогрессирование СН.

Противоречивые результаты вышеупомянутых исследований позволяют предположить, что не все БРА одинаково эффективны. Различия в режимах дозирования и других фармакологических свойствах между препаратами этой группы могут объяснить различия их клинических эффектов. Так, кандесартан и валсартан имеют более высокую аффинность к AT_1 -рецепторам, чем лозартан [36]. Вместе с тем, на биодоступность валсартана оказывает влияние прием пищи, в частности, биодоступность препарата снижается примерно на 40% при приеме препарата с едой. Лозартан является относительно слабым БРА, однако образует активный метаболит, который вызывает выраженную блокаду AT_1 -рецепторов ангиотензина II [36]. Эти фармакологические различия могут иметь большое клиническое значение. Так, в исследованиях с измерением АД установлено, что суточная доза 160 мг валсартана или 8 мг кандесартана является более эффективной, чем 100 мг лозартана [36]. Аналогично изменение эффективности различных БРА позволяет объяснить, почему в исследованиях CHARM и Val-HeFT, в которых использовались достаточно мощные БРА, наблюдалось снижение госпитализаций в связи декомпенсацией СН, тогда как в исследованиях ELITE-II и OPTIMAAL низкие дозы лозартана не имели существенных преимуществ перед ИАПФ. С другой стороны, изменение АД под влиянием БРА также может частично объяснить особенности их клинических эффектов [37]. В исследованиях ELITE-II, OPTIMAAL и VALIANT не отмечено преимуществ БРА перед ИАПФ, в этих исследованиях наблюдалось подобное снижение АД в обеих лечебных группах. Инаобо-

рот, в исследованиях CHARM-Added и Val-HeFT наблюдалось значительное снижение АД при добавлении БРА, чему соответствовало существенное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Таким образом, степень снижения АД под влиянием БРА у больных с ХСН может частично объяснить их некоторые клинические различия.

Выводы

БРА являются существенным шагом вперед в лечении пациентов с ХСН. Установлено, что БРА превосходят плацебо по влиянию на клинический статус, заболеваемость и смертность больных ХСН, которые не переносят ИАПФ или имеют противопоказания к их назначению. Вполне вероятно, что в адекватных дозах БРА так же эффективны, как ИАПФ, с лучшим профилем переносимости. У женщин, у которых частота такого побочного действия, как кашель, при лечении ИАПФ высокая, и у пациентов с поливалентной аллергией в анамнезе или находящимся на гемодиализе, у которых может быть предрасположенность к ангионевротическому отеку, БРА можно рассматривать в качестве начальной терапии выбора. Однако не все преимущества ИАПФ свойственны БРА (в частности, по влиянию на сосудистые события), а активация брадикинин/простагландинового пути является важным механизмом в пользу ИАПФ, хотя потенциально ослабляемым одновременным приемом ацетилсалициловой кислоты.

БРА в комбинации с ИАПФ не снижают смертность, но улучшают клинический статус и снижают частоту госпитализаций больных ХСН. Преимущества выглядят достаточно значительными, чтобы рекомендовать такой вид лечения многим пациентам, особенно лицам с высоким риском указанных событий. С позиций сегодняшнего дня данные исследований у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ не позволяют рекомендовать указанной группе пациентов назначение БРА. Лучшее понимание этой популяции пациентов и фокус на подгруппы высокого риска (например, с повышением уровня МНУП) или имеющих субстрат, на который могут оказывать влияние БРА (артериальная гипертензия), позволит повысить благоприятные эффекты этого класса лекарственных средств.

Литература

- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
- Bloom B.S. Continuation of anti-hypertensive medication after 1 year of therapy // *Clin. Ther.* – 1998. – Vol. 20. – P. 671–681.
- Granger C.B., McMurray J.J.V., Yusuf S. et al. for the CHARM Investigators and Committees. 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. – Vol. 362. – P. 772–776.
- McMurray J., Ostergren J., Pfeffer M. et al. on behalf of the 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. – Vol. 5. – P. 261–270.
- Sharma D., Buysse M., Pitt B., Rucinska E.J. and the Losartan Heart Failure Morbidity Meta-analysis Study Group. Meta-analysis of observed mortality data from all controlled, double-blind multiple-dose studies of losartan in heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 187–192.
- Erdmann E., George M., Voet B. et al. The safety and tolerability of candesartan cilexetil in CHF // *JRAAS*. – 2000. – Vol. 1 (Suppl. 1). – P. 31–36.
- Maggioli A., Anand I., Gottlieb S.O. et al. for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin converting enzyme inhibitors // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1414–1421.
- Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. The I-PRESERVE Investigators. 2008 Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2456–2467.
- Riegger G.A.J., Bouzo H., Petr P. et al. for the STRECH Investigators. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 2224–2230.
- Bart B.A., Ertl G., Held P. et al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the study of patients intolerant of converting enzyme inhibitors (SPICE) registry // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20 (16). – P. 1182–1190.
- Cleland J.G.F., Freemantle N., Kaye G.C. et al. Clinical trials update from the American Heart Association: omega-3 fatty acids and arrhythmia risk in patients with an implantable defibrillator, ACTIV in CHF, VALIANT, the Hanover autologous bone marrow transplantation study, SPORTIF V, ORBIT and PAD and DEFINITE // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 109–115.
- Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. for the 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. – Vol. 362. – P. 771–781.
- McMurray J.J.V., 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. – Vol. 362. – P. 767–771.
- Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure; the CHARM-Overall programme // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 759–766.
- Yusuf S. et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure: the SOLVD Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 293–302.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 145–153.
- The 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: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.
- Matsumori A. Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan (ARCH-J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5. – P. 669–77.
- Carson P., Massie B.M., McKelvie R. et al; for the I-PRESERVE Investigators. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11. – P. 576–585.