

Блокаторы рецепторов ангиотензина II: поиски новых возможностей в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Кафедра военно-полевой терапии БГМУ

В 90-ые годы XX века появилась новая группа фармакологических препаратов, действие которых основано на торможении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой система (РААС) на уровне ангиотензиновых рецепторов I типа для ангиотензина II. Эти препараты получили название блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа (БРА), или антагонисты рецепторов для ангиотензина II (АРА).

В настоящее время продолжается изучение места БРА в лечении сердечно-сосудистой патологии. Класс БРА продолжает пополняться новыми представителями (табл. 1).

Таблица 1.

Классификация блокаторов АТ II.

| ЛС | Химическая группа | Фармакологическая активность | Характер связи с рецептором | Сродство к рецепторам АТ I |
|-------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Валсартан | Негетероциклический | + | Неконкурентная | 2,4 |
| Ирбесартан | Бифенилтетразол | + | Неконкурентная | 1,2-4,1 |
| Кандесартан | Бифенилтетразол | Пролекарство (CV 11974) | Неконкурентная | 0,7-7,4 |
| Лозартан | Бифенилтетразол | Пролекарство (E3174) | Неконкурентная | 19 (3,7) |
| Телмисартан | Небифенилтетразол | + | Неконкурентная | 1,2 |
| Эпросартан | Небифенилтетразол | + | Конкурентная | 1,5 |

По механизму действия БРА во многом напоминают ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ). Действие которых заключается в ингибировании АПФ, участвующего в превращении неактивного ангиотензина (АТ) I в АТ II, являющегося мощным вазоконстриктором и обладающего рядом других действий. За последние годы проведено несколько исследований, целью которых являлось ответить на следующие вопросы:

- насколько БРА эффективнее ИАПФ в лечении сердечно-сосудистой патологии?;
- является ли комбинация ИАПФ и БРА более эффективной при лечении сердечно-сосудистой патологии, чем назначение ИАПФ или БРА?

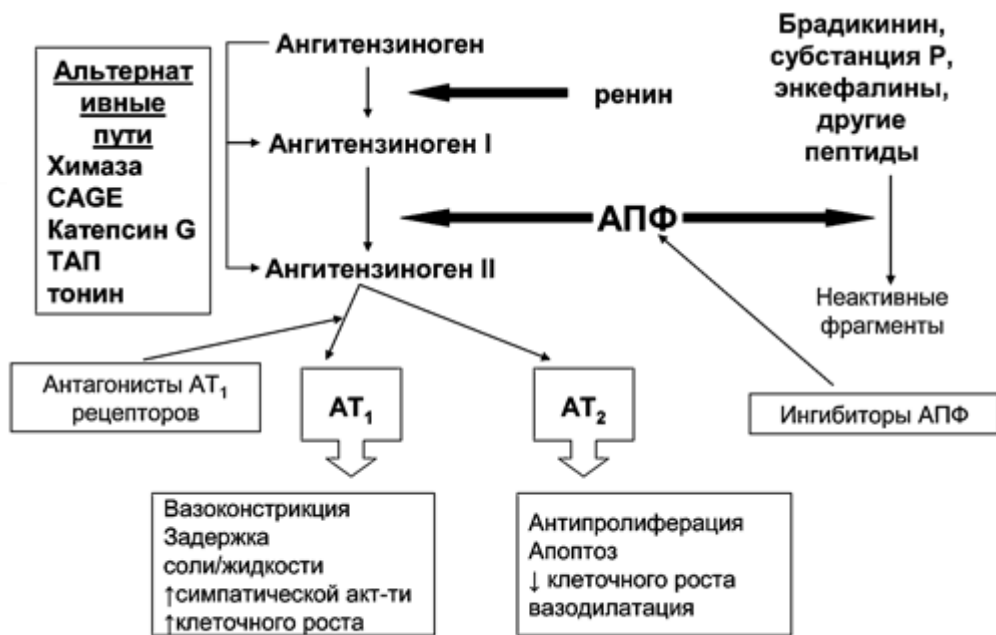
Современные данные позволяют однозначно утверждать - прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний связано с нарастанием активности РААС.

Хроническая гиперактивация РААС проявляется увеличением содержания в крови и тканях ее главного эффекторного пептида - ангиотензина II. К числу основных физиологических эффектов ангиотензина II относятся: вазоконстрикция, усиление синтеза и секреции альдостерона, задержка натрия и воды, повышение тонуса симпатической нервной системы, усиление высвобождения вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина, стимуляция роста кардиомиоцитов и клеток соединительной ткани в миокарде, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудистой стенке, а также мезангиальных клеток в почечных клубочках. Повреждающее воздействие ангиотензина II на органы-мишени выражается в развитии гипертрофии миокарда и миокардиофиброза, прогрессировании атеросклероза, повышении внутриклубочкового давления с последующим развитием нефросклероза, патологической цереброваскулярной реконструкции. Эффекты ангиотензина II и других эффекторных пептидов РААС опосредуются специфическими

ангиотензиновыми рецепторами. Ангиотензин II воздействует главным образом на рецепторы 1 и 2-го типов (АТ1 и АТ2). Большинство функциональных и структурных изменений в сердце, сосудах и почках, связанных с активацией РААС, обусловлено воздействием ангиотензина II на АТ1-рецепторы. Снижение активности РААС может быть обеспечено либо подавлением синтеза ангиотензина II, либо блокадой АТ1-рецепторов. В клинических условиях для решения этой задачи применяют либо ИАПФ, либо БРА. Каждый из этих способов воздействия на РААС имеет свои достоинства и недостатки. Известно, что АПФ контролирует образование всего лишь 15-20% ангиотензина II. Образование АТII может осуществляться помимо основного пути, в котором ключевую роль играет АПФ, и другими способами, в которых участвуют химазы, катепсин G, тканевой активатор плазминогена, тонин и т.д. Альтернативное, независимое от АПФ образование АТII происходит главным образом в тканях. В связи с этим при лечении ИАПФ снижение активности АТII в крови не исключает отсутствия выраженных изменений его содержания в тканях. Именно активность тканевого АТII определяет степень его повреждающего действия на органы-мишени. Длительная терапия ИАПФ сопровождается гиперренинемией и усилением образования ангиотензина I, конкурирующего с лекарственными препаратами этого класса за связывание с АПФ, а также активацией альтернативных путей превращения АТI в АТII. Вместе с тем, блокада АПФ (кининазы II) не только обеспечивает уменьшение образования АТII, но и препятствует превращению брадикинина в неактивные пептиды. Воздействуя на клетки эндотелия, брадикинин стимулирует выработку оксида азота, простациклина и эндотелиального фактора гиперполяризации, которые обладают вазодилатирующими, антиагрегантными и антипролиферативными свойствами. Торможение деградации брадикинина играет важную роль в восстановлении нейрогормонального баланса при повышении активности РААС.

БРА блокируют АТ1-рецепторы и тем самым ослабляют эффекты АТII вне зависимости от путей его образования. Вместе с тем одним из следствий блокады АТ1-рецепторов является реактивное усиление образования АТII и других эффекторных пептидов РААС. В условиях блокады АТ1-рецепторов эффекторные пептиды РААС вызывают дополнительную стимуляцию других видов АТ1-рецепторов. Некоторые эффекты стимуляции АТ2-рецепторов противоположны эффектам стимуляции АТ1-рецепторов. Так, воздействие ангиотензина II на АТ2-рецепторы вызывает вазодилатацию, натрийурез, торможение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов в миокарде, а также пролиферации и миграции эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток. Одним из эффектов стимуляции АТ2-рецепторов является активация кининогена, что способствует образованию брадикинина в сосудистой стенке, а следовательно, усилению высвобождения оксида азота, простациклина и эндотелиального фактора гиперполяризации.

Таким образом, благоприятные фармакологические эффекты складываются из прямого блокирующего влияния на АТ1-рецепторы и косвенного стимулирующего влияния на АТ2-рецепторы (рис. 1).



Адаптировано из M. Fobiani, C. Johnston, 2001

Рисунок 1. Места действия ИАПФ и АРА

Преимущества БРА перед ИАПФ заключается в том, что они обеспечивают более полную и более селективную блокаду РААС. Кроме того, БРА способствуют реализации защитных эффектов ангиотензина II за счет усиления его воздействия на AT₂-рецепторы и не оказывают непосредственного влияния на калликреин-кининовую систему, с активацией которой связаны основные побочные эффекты ИАПФ - сухой кашель и ангионевротический отек. С другой стороны, предотвращение распада брадикинина не только увеличивает риск развития побочных эффектов ИАПФ, но и является важным компонентом их органопротективного действия.

Показания к применению ИАПФ и БРА идентичны. Оба класса лекарственных препаратов обеспечивают снижение АД у больных с артериальной гипертензией (АГ), замедление прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и защиту органов-мишеней. В связи с этим у врача нередко возникает проблема выбора. Какому классу лекарственных препаратов, подавляющих активность РААС, следует отдать предпочтение в той или иной клинической ситуации? Однозначного ответа на этот вопрос сегодня нет. Активно обсуждается и возможность совместного применения ИАПФ и БРА для лечения ССЗ, но единого мнения о преимуществах и ограничениях этой комбинации нет.

В клинической практике ИАПФ применяются значительно чаще, чем БРА, т.к. препараты этого класса более подробно изучены, более знакомы врачам и более доступны пациентам. Основанием для применения БРА, согласно требованиям рекомендаций экспертов и по лечению ХСН и АГ до настоящего времени, становилась лишь индивидуальная непереносимость ИАПФ. Между тем, полученные в последнее время данные о влиянии препаратов этих классов на течение сердечно-сосудистых заболеваний позволяют более четко определить клинические задачи, для решения которых применение БРА или комбинации ИАПФ и БРА может быть предпочтительно.

Метаанализ результатов исследований антигипертензивного эффекта различных БРА (лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана) показал, что на фоне постоянной терапии через 24 ч после приема препарата наибольшее снижение АД отмечается у

больных, получающих кандесартан. Сравнительная оценка выраженности гипотензивного эффекта выявила достоверную разницу между кандесартаном и валсартаном [6]. В исследовании Fridman и соавт. показано, что у больных АГ применение кандесартана в дозе 16 мг/сут обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект, чем применение лозартана и валсартана в дозе 50 и 80 мг/сут соответственно. Подъем АД, усиление секреции альдостерона и другие негативные эффекты вводимого внутривенно ангиотензина II на фоне терапии кандесартаном были выражены достоверно слабее, чем на фоне терапии лозартаном и валсартаном. Авторы пришли к выводу о том, что кандесартан более эффективно блокирует AT1-рецепторы, чем другие БРА [7]. В исследовании CARLOS сравнивался гипотензивный эффект комбинаций кандесартана с гидрохлортиазидом (16 и 12,5 мг соответственно) и лозартана с гидрохлортиазидом (50 и 12,5 мг соответственно) у больных АГ через 24 ч и 48 ч после приема препаратов на фоне предшествующих 6 нед терапии этими комбинациями. У больных, принимавших кандесартан, снижение АД было достоверно более выраженным, чем у больных, принимавших лозартан [10]. Цель исследования ELITE II заключалась в сопоставлении результатов лечения больных пожилого возраста, страдающих ХСН II-IV функционального класса, лозартаном и каптоприлом. Частота смерти от всех причин, а также внезапной смерти с успешной реанимацией у больных сравниваемых групп была одинаковой. При анализе выживаемости в подгруппах отмечено недостоверное преимущество каптоприла, которое достигало уровня статистической значимости у больных, - адреноблокаторы и спиронолактон, а также в подгруппе пациентов с βполучавших фракцией выброса левого желудочка более 32%. Преимущество лозартана заключалось в меньшей частоте побочных эффектов [20]. По данным исследования OPTIMAAL, лечение каптоприлом и лозартаном одинаково влияет на риск смерти больных с ХСН вследствие перенесенного инфаркта миокарда [5]. В исследовании VALIANT было показано, что каптоприл и валсартан не различаются по влиянию на прогноз больных, перенесших ин-фаркт миокарда, осложненный ХСН [18]. Результаты исследования RESOLVD показали, что у больных с ХСН эналаприл и кандесартан в равной степени замедляют процесс патологического ремоделирования левого желудочка, снижают уровень мозгового натрийуретического пептида и альдостерона в крови [15].

В целом выполненные к настоящему времени сравнительные исследования не выявили существенных различий клинической эффективности БРА и ИАПФ. Препараты обоих классов могут с равным успехом применяться для улучшения прогноза больных с ХСН и контроля АД у пациентов с АГ. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что во всех сравнительных исследованиях отмечена большая безопасность БРА, которые реже, чем ИАПФ, вызывали появление побочных эффектов, служивших основанием для отмены терапии. Наиболее распространенный побочный эффект применения ИАПФ - кашель - у женщин регистрировался чаще, чем у мужчин.

Кардиопротективный и ангиопротективный эффекты БРА.

Известно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а ее обратное развитие позволяет улучшить прогноз больных АГ. Стабильное снижение АД, безусловно, является важным условием уменьшения массы миокарда левого желудочка. Вместе с тем нельзя не учитывать, что ГЛЖ развивается не просто

вследствие длительной работы сердца против повышенного сосудистого сопротивления. АГ и ГЛЖ имеют общую причину - хроническую избыточную нейрогормональную стимуляцию. Еще одним негативным следствием повышения активности РААС и симпатико-адреналовой системы является сосудистое ремоделирование, которое способствует прогрессированию АГ и ухудшению перфузии органов. В связи с этим лекарственные средства, гипо-тензивный эффект которых обусловлен подавлением активности РААС, имеют определенные преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов, так как наряду со снижением системного АД они обладают прямым антипролиферативным действием на клетки сердечной мышцы и сосудистой стенки. Тормозящее влияние ИАПФ на процесс сердечно-сосудистого ремоделирования показано во многих исследованиях. Аналогичным свойством обладают и БРА.

Наряду с тем что кардиопротекция может рассматриваться как классовый эффект БРА, препараты, относящиеся к этому классу, различаются по выраженности и продолжительности кардиопротективного действия. Так, Preckel и соавт. не обнаружили значимого сокращения зоны некроза миокарда у собак, которым перед перевязкой коронарной артерии вводили ирбесартан, по сравнению с контрольной группой животных [21]. Wang и Sjoquist, сопоставляя результаты применения лозартана и кандесартана перед искусственной ишемией-реперфузией миокарда у крыс, пришли к выводу о том, что кандесартан обеспечивает более продолжительную кардиопротекцию, чем лозартан [22].

Механизмы защитного действия БРА на миокард, находящийся в состоянии острой ишемии и реперфузии, в полной мере не выяснены. С одной стороны, кардиопротективные эффекты БРА обусловлены блокированием сердечно-сосудистых и цитотоксических эффектов ангиотензина II, которые опосредуются АТ1-рецепторами. Вместе с тем, как показали экспериментальные исследования с применением ИАПФ и блокатора АТII -рецепторов, реализация кардиопротективных эффектов БРА в немалой степени связана с косвенной стимуляцией и экспрессией АТII -рецепторов [8, 11, 28]. Определенную роль в формировании нейрогормональной защиты миокарда под влиянием БРА играет их воздействие на другие типы ангиотензиновых рецепторов, а также блокада рецепторов тромбосана А2, вследствие которой подавляется агрегация тромбоцитов и усиливается высвобождение оксида азота. Однако данные о способности различных БРА связываться с рецепторами тромбосана А2 и предотвращать негативные следствия их активации противоречивы [17, 13, 9].

Нефропротективный эффект БРА.

Стойкая и продолжительная АГ сопровождается развитием гипертонической нефропатии и приводит к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН). Согласно традиционным представлениям основной причиной повреждения почек при повышении системного АД является сужение просвета прегломерулярных артерий и артериол, что ведет к снижению гломерулярного кровотока, ишемии и гибели клубочков. В то же время АГ может распространиться на сосуды почек и вызвать повреждение клубочков за счет возрастания гидравлического внутрисклубочкового давления. Повреждению почки в связи с перепадами перфузионного давления препятствуют механизмы ауторегуляции почечного кровотока. При снижении перфузионного давления происходит дилатация афферентных (приносящих) и констрикция эфферентных (выносящих) артериол, при

повышении перфузионного давления - наоборот, констрикция афферентных и дилатация эфферентных артериол. Эти сосудистые реакции предотвращают изменения внутриклубочкового гидравлического давления и скорости клубочковой фильтрации. Ауторегуляция почечного кровотока осуществляется с участием РААС. Тонус артериол почечных клубочков в значительной степени определяется содержанием ангиотензина II в крови и тканях почки. Избыточная продукция ангиотензина II приводит к дилатации афферентных и констрикции эфферентных артериол. Вследствие извращенной сосудистой реакции при росте системного АД повышается гидравлическое давление в почечных клубочках и развивается клубочковая гиперфильтрация. Кроме того, ангиотензин II стимулирует пролиферацию эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток, а также способствует развитию оксидативного стресса и воспаления, адгезии клеточных элементов крови, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. В результате этих процессов происходит повреждение клубочков, формируется нефросклероз и прогрессирует ХПН.

Нарушение структуры и функциональных свойств сосудистой стенки артериол почечных клубочков представляет собой патогенетическую основу диабетической нефропатии, которая является ведущей причиной терминальной стадии ХПН в экономически развитых странах. Гипергликемия приводит к формированию конечных продуктов гликозилирования, которые вызывают дисфункцию эндотелия, способствуют вазоконстрикции, тромбообразованию и атерогенезу. Воздействуя на макрофаги, конечные продукты гликозилирования стимулируют высвобождение биологически активных веществ, вызывающих пролиферацию клеток и воспаление. Немаловажную роль в формировании резистентности тканей к инсулину и развитию СД типа 2 играет активация РААС. В связи с наличием общих механизмов регуляции АД и углеводного обмена СД типа 2 и АГ нередко сочетаются, что сопровождается усилением проатерогенных сдвигов липидного спектра крови и ускорением развития атеросклероза, многократным возрастанием риска сосудистых осложнений и ХПН. Таким образом, подавление активности РААС представляет собой универсальный механизм предотвращения функциональной неполноценности почек при АГ и СД. Большинство неблагоприятных структурно-функциональных изменений в почках, связанных с гиперпродукцией ангиотензина II, опосредуются AT1-рецепторами. В связи с этим нефропротективные свойства были обнаружены как у ИАПФ, так и у БРА. В исследовании RENAAL было показано, что добавление лозартана к стандартной фармакотерапии больных СД типа 2 и диабетической нефропатией снижает риск удвоения содержания креатинина в крови на 25%, уровень протеинурии на 35% и риск развития терминальной стадии ХПН на 28% [2]. Близкие результаты были получены в исследовании IDNT при сопоставлении эффектов ирбесартана и амлодипина у больных АГ и СД типа 2 [12]. В исследовании MARVAL было показано, что при одинаковом снижении АД у больных СД типа 2 и микроальбуминурией валсартан уменьшает экскрецию альбумина с мочой значительно сильнее, чем амлодипин [27]. В исследованиях, посвященных сравнительной оценке влияния ИАПФ и БРА на функцию почек у больных с нефропатией, существенной разницы между представителями этих классов лекарственных препаратов не обнаружено. Так, в исследовании CALM кандесартан продемонстрировал равную с лизиноприлом способность снижать уровень микроальбуминурии, а в исследовании DETAIL телмисартан и эналаприл в

одинаковой степени замедляли скорость снижения клубочковой фильтрации у больных АГ и СД типа 2 [16, 1].

Результаты выполненных к настоящему времени исследований дают основание связывать позитивное влияние БРА на функцию почек у больных, страдающих АГ и СД типа 2, не только со снижением системного АД, но и с непосредственным нефропротективным действием. Уровень блокады РААС, по-видимому, не имеет принципиального значения для реализации этого эффекта - БРА позволяют решить данную клиническую задачу по крайней мере не хуже, чем ИАПФ.

Церебропротективный эффект БРА.

Способность БРА уменьшать риск развития инсульта у больных АГ показана в нескольких исследованиях. По данным исследования LIFE, общее число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, развития нефатального инфаркта миокарда или инсульта в группе больных, получавших лозартан, через 4,8 года лечения оказалось достоверно (на 13%) меньше, чем в группе больных, получавших атиенолол. В основном эта разница определялась снижением риска развития инсульта, который при лечении лозартаном был на 25% меньше, чем на фоне терапии атиенололом [4]. В исследовании SCOPE оценивали влияние кандесартана на риск сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных АГ. К окончанию периода наблюдения, составившего 3,7 года, в группе кандесартана частота сердечно-сосудистых событий оказалась недостоверно (на 11%) меньше, чем у больных, получавших другие гипотензивные препараты, но снижение частоты нефатального инсульта было статистически значимым и достигало 28%. Кроме того, лечение кандесартаном препятствовало прогрессированию нарушения познавательных функций [14]. Исследование MOSES было посвящено сравнению эффективности эпросартана и нитрендипина как средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных с АГ, перенесших инсульт. За 2,5 года наблюдения в группе больных, получавших эпросартан, частота комбинированного критерия (вместе взятые случаи смерти от всех причин, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события), а также частота повторных инсультов и транзиторных ишемических атак были достоверно (на 21 и 25% соответственно) меньше, чем в группе плацебо [25]. По результатам относительно небольшого (342 больных) двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ACCESS, лечение больных с острым нарушением мозгового кровообращения кандесартаном в течение одного года сопровождалось достоверным уменьшением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [24].

Церебропротективное действие БРА не связывают с влиянием блокады АТ1-рецепторов на центральную гемодинамику. Полагают, что основную роль в развитии этого эффекта играют предотвращение ремоделирования мозговых сосудов (вследствие чего улучшается кровоснабжение головного мозга) и косвенная стимуляция АТ2-рецепторов, к числу позитивных следствий которой относятся дилатация церебральных артерий и регенерация нейронов в постишемическом периоде.

Влияние БРА на частоту развития СД типа 2.

Как известно, формирование СД типа 2 резко ухудшает прогноз больных с патологией сердечно-сосудистой системы. В то же время при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего АГ, возрастает вероятность развития СД. В основе патофизиологических взаимосвязей АГ и СД типа 2 лежит активация РААС,

которая способствует как повышению АД, так и развитию резистентности тканей к инсулину. Ангиотензин II и инсулин оказывают сходное влияние на сосудистую стенку, ускоряя процесс атеросклероза. Таким образом, существуют теоретические предпосылки для применения средств, подавляющих активность РААС, с целью уменьшения риска развития и прогрессирования СД типа 2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По данным метаанализа 11 рандомизированных клинических исследований, в которые включали пациентов с АГ, ИБС и ХСН, применение ИАПФ и БРА позволяет статистически значимо снизить риск развития новых случаев СД в среднем на 22%. БРА уменьшают вероятность развития СД несколько сильнее, чем ИАПФ, но достоверных различий между препаратами этих классов по выраженности антидиабетогенного действия не обнаружено [23].

Сочетанное применение ИАПФ и БРА.

К вопросу о том, какому классу лекарственных препаратов - ИАПФ или БРА - принадлежит приоритет в той, или иной клинической ситуации, следует добавить еще один: в каких клинических ситуациях целесообразно их сочетанное применение?

Теоретически комбинация ИАПФ и БРА выглядит весьма привлекательно:

подавление АПФ позволяет уменьшить образование ангиотензина II и усилить положительные эффекты брадикинина, а блокада АТ1-рецепторов - свести к минимуму возможность реализации негативных эффектов ангиотензина II, образующегося не АПФ-зависимыми путями, и направить его действие на АТ2-рецепторы.

Добавлять ИАПФ к терапии БРА кажется нецелесообразным, так как последние вызывают полное и избирательное снижение активности РААС. При этом ИАПФ подавляют вызываемое БРА реактивное повышение синтеза АТ II и вследствие этого ослабляют косвенную стимуляцию рецепторов АТ II 2-го типа, которая считается одним из основных механизмов анти-гипертензивного действия БРА. Сторонники применения этой комбинации ссылаются на то, что, во-первых, только ИАПФ не могут обеспечить полной блокады РААС, в то время как дополнительное применение БРА позволяет более значимо снизить ее активность. Во-вторых, фармакологические эффекты ИАПФ опосредуются не только влиянием на РААС, но и торможением деградации брадикинина. В-третьих, вызываемое ИАПФ торможение образования АТ II способствует повышенному превращению АТ I в АТ III и IV, которое особенно усиливается в условиях реактивного повышения уровня АТ I, вызываемого БРА. Опыт применения данной комбинации ограничен и первые результаты весьма неоднозначны. Однако именно комбинация ИАПФ с БРА может оказаться полезной и даже незаменимой при лечении высокорениновых форм АГ.

Эффективность комбинации ИАПФ и БРА была доказана в нескольких исследованиях. В одном из них, двойном слепом проспективном исследовании CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study) участвовали 199 пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 (СД2). Сравнивалась антигипертензивная эффективность монотерапии БРА кандесартаном в дозе 16 мг/сут, ИАПФ лизиноприлом в дозе 20 мг/сут и их комбинации. Средний срок наблюдения составил 24 нед. При применении комбинированной терапии отмечено достоверно большее снижение артериального давления (АД), чем при монотерапии каждым препаратом.

Клинические результаты двухуровневой блокады РААС у больных с ХСН оказались менее впечатляющими, чем ожидалось. В исследовании VALIANT сравнивали

влияние терапии валсартаном, каптоприлом и их комбинацией на прогноз больных, перенесших инфаркт миокарда, осложненный в остром периоде сердечной недостаточностью. По влиянию на общую смертность, а также комбинированный критерий оценки, включавший сердечно-сосудистую смертность, частоту развития инфаркта миокарда и прогрессирования ХСН, сочетанное применение валсартана и каптоприла оказалось не более эффективным, чем их применение по отдельности, но сопровождалось увеличением частоты побочных эффектов [18]. Результаты исследования RESOLVD показали, что у больных с ХСН сочетанное применение эналаприла и кандесартана по сравнению с их отдельным применением сопровождается достоверным усилением гипотензивного эффекта и тормозящего влияния терапии на прирост ко-нечнo-диастолического объема левого желудочка, но незначительно повышает риск смерти [15]. В исследовании Val-HeFT добавление валсартана к комбинированной терапии больных с ХСН, включавшей эналаприл, не оказывало влияния на выживаемость, но приводило к достоверному снижению риска госпитализации. Результаты этого исследования вызвали определенную настороженность в отношении применения комбинации нейрогуморальных модуляторов с целью предотвращения прогрессирования ХСН, так как анализ данных, которые были получены в подгруппах больных, показал, что сочетание ИАПФ, БРА и β -адреноблокаторов оказывает негативное влияние на прогноз [3].

Более обнадеживающие результаты применения БРА в составе комплексной фармакотерапии больных с ХСН были получены в программе CHARM [19]. Терапия кандесартаном (дозу титровали до 32 мг/сут) сопровождалась едва не достигшим статистической значимости снижением общей смертности на 9% ($p=0,055$), достоверным снижением смертности от сердечно-сосудистых причин на 12%, частоты госпитализаций в связи с ХСН на 21% и частоты первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация в связи с ХСН) на 16%.

Применение кандесартана у больных с фракцией выброса левого желудочка менее 40% и непереносимостью ИАПФ (исследование CHARM-Alternative) позволило достоверно снизить частоту первичной конечной точки на 23%. Сочетанное применение кандесартана и ИАПФ у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка, по данным исследования CHARM-Added, сопровождалось достоверным снижением частоты первичной конечной точки на 15% и частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин на 16%. В исследовании CHARM-Preserved у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка частота первичной конечной точки на фоне лечения кандесартаном снижалась недостоверно на 11%, но даже в этом исследовании (равно как и в двух других) терапия кандесартаном приводила к статистически значимому сокращению числа госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН [26].

Программа CHARM позволила получить доказательства позитивного влияния кандесартана на прогноз больных с ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия систолической дисфункции левого желудочка, а также пола, возраста больных и сопутствующей терапии.

Позиция БРА в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний окончательно не определена. Естественно, препараты этого класса могут выступать как альтернатива ИАПФ в случаях их индивидуальной непереносимости. Есть основания предполагать, что БРА более эффективны и безопасны по сравнению с ИАПФ в терапии АГ у женщин. Но основным направлением клинического применения БРА, по-видимому,

станет органопротекция. Прежде всего, следует отметить многообещающие результаты применения препаратов этого класса с целью предупреждения нарушений мозгового кровообращения и прогрессирования функциональной неполноценности почек. Перспективным представляется применение БРА для профилактики СД типа 2, в особенности для лечения больных с метаболическим синдромом. Специальных клинических исследований заслуживает способность БРА предотвращать негативные следствия острой ишемии и реперфузии миокарда. Для уточнения механизмов действия БРА необходимо дальнейшее исследование, которое позволит более четко определить показания для их назначения.

Литература

1. Barnett, A. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetic Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) Study. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl. 11): S42-9.
2. Brenner, BM, Cooper, ME, de Zeeuw, D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
3. 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.
4. 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.
5. Dickstein, K, Kjeksus, J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study. 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.
6. Elmfeldt, D, Olofsson, B, Meredith, P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Pressure* 2002; 11: 293-301.
7. Fridman, KUB, Elmfeldt, D, Wysocki, M et al. Influence of AT1-receptor blockade on blood pressure, renal hemodynamics and hormonal responses to intravenous angiotensin II infusion in hypertensive patients. *Blood Pressure* 2002; 11: 244-52.
8. Jones, ES, Black, MJ, Widdop, RE. Angiotensin AT2 receptor contributes to cardiovascular remodeling of aged rats during chronic AT1 receptor blockade. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 1023-30. 1401-10.
9. Kalinovsky, L, Maty, S, Chabielska, E et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonist inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertens* 2002; 40: 521-7.
10. Koenig, W. Comparison of the efficacy and tolerability of combination tablets containing candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or losartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. Results of the CARLOS-Study. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 239-46.
11. Lange, SA, Wolf, B, Schober, K et al. Chronic angiotensin II receptor blockade induced cardioprotection during ischemia by increased PKC-epsilon expression in the mouse heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 46-55.
12. Lewis, EJ, Hunsicker, LG, Clarke, WR et al. Renoprotective effect of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.

13. Li, P, Fukuhara, M, Diz, DP et al. Novel angiotensin II AT(1) receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A₂ - induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 238-46.
14. Lithell, H, Hansson, L, Skoog, I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Eldery (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
15. McKelvie, RS, Yusuf, S, Pericak, D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
16. Mogensen, CE, Neldam, S, Tikkanen, I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; 321: 1440-4.
17. Monton, M, Jimenez, A, Nunrz, A et al. Comparative effects of angio-tensin II AT1-type receptor antagonists in vitro on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 906-13.
18. 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.
19. Pfeffer, MF, Swedberg, K, Granger, CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM-Overall program. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
20. Pitt, B, Pool-Wilson, P, 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.
21. Preckel, B, Schalak, W, Gonzalez, M et al. Influence of the angiotensin II AT1 receptor antagonist irbesartan on ischemia/reperfusion injury in the dog heart. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 404-12.
22. Wang, OD, Sjoquist, PO. Effects of the insurmountable angiotensin II AT1 receptor antagonist candesartan and the surmountable antagonist losartan on ischemia/reperfusion injury in rat hearts. *Eur J Pharmacol* 1999; 380: 13-21
23. Scheen, AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30: 487-96.
24. Schrader, J, Luders, S, Kulschewski, A et al. The ACCESS study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.
25. Schrader, J, Luders, S, Kulschewski, A. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-26.
26. Schrader, J, Luders, S, Kulschewski, A et al. The ACCESS study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.
27. Viberti, G, Wheedldon, NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
28. Xu, Y, Menon, V, Jugdutt, B. Cardioprotection after angiotensin II type 1 blockade involve angiotensin II type 2 receptor expression and activation of protein kinase C-epsilon in acutely reperfused myocardial infarction in the dog. Effect of UP269-6 and losartan on AT1 and AT2-receptor expression and IP3-receptor and PKC-epsilon proteins. *JRAAS*

Репозиторий БГМУ