

Сравнителна оценка на ангиотензин-рецепторните блокери при различни клинични състояния

Д-р Борислав Георгиев, г-р Атанас Генов, г-р Иван Иванов, доц. Нина Гочева
Университетска национална кардиологична болница

Сърдечно-съдовата и бъбречната болест, най-честите причини за заболяемост и смъртност в индустриалните страни, могат да бъдат разглеждани като заболявания, прогресиращи едновременно в обща среда (фиг. 1).^{1,2} Процесът започва със сърдечно-съдовите рискови фактори (хипертония, диабет, дислипидемия, тютюнопушене и др.) и продължава с прогресията на атеросклеротичните лезии и органно увреждане. Може да се изяви клинично като миокарден инфаркт, инсулт, сърдечна недостатъчност, терминално бъбречно заболяване и да завърши фатално.^{1,2} Изходът от терминалния стадий на тези заболявания е изключително лош. Така например един от двамата пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV по NYHA умира в рамките на 1 година, а около 80% от всички пациенти със сърдечна недостатъчност умират за 10-годишен период.³

Важно е да се отбележи, че терапевтичните интервенции, проведени на всеки етап от заболяването, могат да забавят или спрат прогресията му с потенциален благоприятен ефект върху прогнозата. Контролът на артериалното налягане остава фундаментален механизъм за превенция на сърдечно-съдовата болест.⁴

Ренин-ангиотензинова система

През последните 20 години много експериментални и клинични проучвания се натрупаха в полза на важната роля, която играе ангиотензин II на различни етапи на сърдечно-съдовата болест.⁵ Добре известно е, че ангиотензин II се произвежда чрез отцепване на аминокиселини от ангиотензин I под действието на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) в някои тъкани, включително белия дроб и миокарда.

Ангиотензин II повишава артериалното налягане чрез директна вазоконстрикция, медирана от АТ1-рецепторна стимулация, и натриево и водно ретенция, медирана чрез стимулацията на синтез на алдостерон.⁶ Ангиотензин II подобрява оксидативния стрес чрез стимулация на НАДФ-оксидазата с последваща продукция на реактивни кислородни радикали.^{7,8} Реактивните кислородни радикали, чрез инактивация на азотния оксид, продуциран от ендотелните клетки, ускоряват прогресията на атеросклерозата и индуцират дестабилизицията на плаката.^{7,8} Ангиотензин II може да отключи и вътреклетъчни реакции, водещи до хипертрофия на миоцитите и съдовете, фиброза и апоптоза. При пациенти с хронична застойна сърдечна недостатъчност активацията на ренин-ангиотензиновата система може да доведе до прогресив-

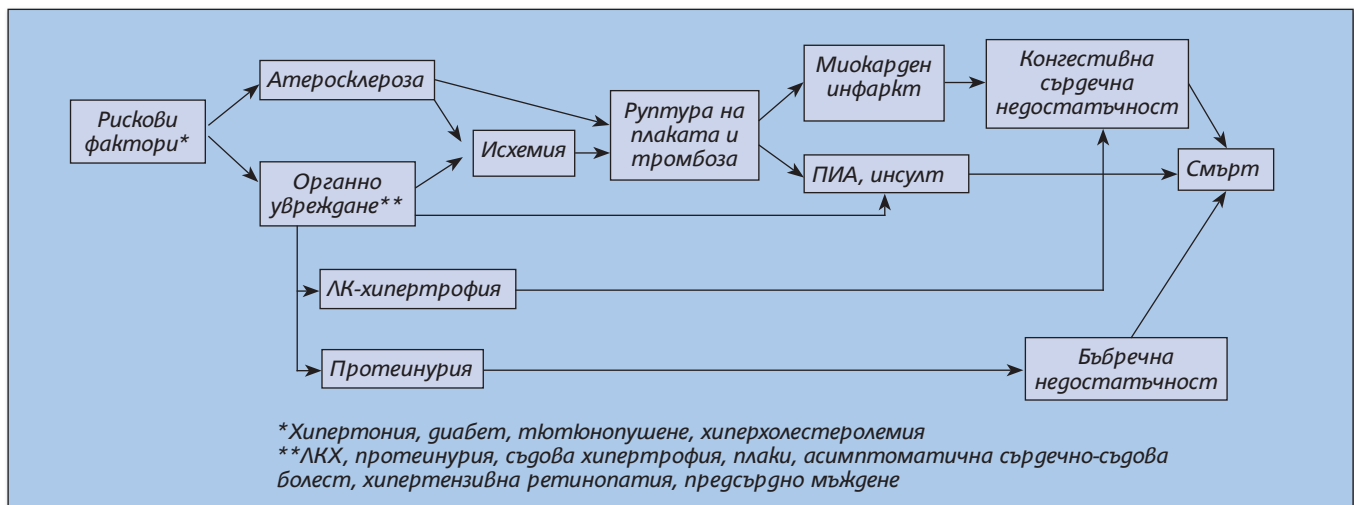


Табл. 1. Сърдечно-съдова болест. По Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part ii: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation* 2006; 114(25):2871–2891.

но ремоделиране и дилатация на сърдечните кухини. Смята се, че стимулацията на AT2-рецепторите чрез ангиотензин II е свързана с ефекти, противоположни на тези на AT1-рецепторната стимулация. Стимулацията на AT2-рецепторите води до вазодилатация и инхибира фиброзата и възпалението. При пациенти, приемащи ACE-инхибитори, понижената продукция на ангиотензин II и последващата понижена стимулация на AT1- и AT2-рецепторите може да доведе до развитие на „феномен на избягване“ – натрупване на ангиотензин I и продукция на ангиотензин II по алтернативни пътища (катепсин С, химази).¹⁰ Този феномен е описан при пациенти със сърдечна недостатъчност при систолна дисфункция и има прогностично значение. Така например, рискът от смъртност при пациенти със сърдечна недостатъчност на терапия с ACE-инхибитори е в директна зависимост с циркулиращите нива на ангиотензин II.¹¹

Ангиотензин-рецепторна блокага

Описаните процеси стоят в основата на разработването и приложението на специфични и селективни блокери на AT1-рецепторите. Трябва да се отбележи, че AT1-блокадата е съпроводена и от свръхстимулация на AT2-рецепторите чрез ангиотензин II. Степената на AT2-стимулация е пропорционална на селективността на AT1-блокадата.¹²

През последните две десетилетия бяха разработени няколко AT1-рецепторни блокери (АРБ) за терапия на сърдечно-съдовата болест (табл. 1). Въпреки общия механизъм на действие, всеки медикамент се характеризира с различен фармакологичен профил и различ-

на степен на AT1-селективност, която е най-висока за валсартан.¹² Икономически ограничения не позволяват извършването на проучвания на всяка стъпка и за всеки от наличните АРБ. От друга страна, резултатите от проучвания, проведени с даден АРБ при специфично клинично състояние, са трудно приложими за други АРБ.

Хипертония и висок сърдечно-съдов риск

Артериалната хипертония е най-важният рисков фактор за развитие на сърдечно-съдова болест. При всяка възраст се установява позитивна и степенна зависимост между артериалното налягане и риска за настъпване на смърт поради сърдечно-съдов инцидент или инсулт.¹³ Интервенционалните проучвания показваха зависимост между степента на понижение на артериалното налягане и прогнозата.^{4, 14} При пациенти с хипертония наличието на допълнителни рискови фактори, увреда на таргетните органи и сърдечно или бъбречно заболяване изисква по-агресивен терапевтичен подход и по-стриктно определяне на терапевтичните цели с цел предотвратяване на бъдещата прогресия на сърдечно-съдовата болест.¹⁵ Ролята на активацията на ренин-ангиотензиновата система в ранните етапи на развитие на сърдечно-съдовото заболяване бе потвърдена чрез позитивните резултати, постигнати с различни АРБ по отношение на редуцията на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при различни популации.

Проучването Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)¹⁶ е двойно-сляпо, рандомизирано, включващо 4964 пациенти на възраст 70–89 години

	Хипертония	Висок съдов риск	Инсулт	Диабетна нефропатия	Конгестивна сърдечна недостатъчност	Миокарден инфаркт
Losartan	LIFE			RENAAL	ELITE ELITE II	OPTIMAL
Valsartan	VALUE JIKEI			MARVAL NAVIGATOR*	ValHeFT	VALIANT
Candesartan	SCOPE		ACCESS SCAST*	DIRECT	CHARM	
Irbesartan				IRMA2, IDNT IMPROVE	I-PRESERVE	
Eprosartan			MOSES			
Telmisartan		ONTARGET TRANSCEND	PROFESS	DETAIL, AMADEO VIVALDI		
Olmesartan				ROADMAP		
*Текущи проучвания						

Табл. 1. Основни проучвания с ангиотензин-рецепторни блокери при някои сърдечно-съдови състояния.

CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity; **eLiTe** – evaluation of Losartan in the elderly;

i-PreSeRve – irbesartan in Heart Failure with Preserved ejection Fraction Study; **IRMA** – irbesartan in Patients with Type 2

Diabetes and Microalbuminuria; **LiFe** – Losartan intervention for end Point 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;

ReNAAL – Reduction of endpoints in NiDDM with the Angiotensin ii Antagonist Losartan; **SCOPE** – Study on Cognition and Prognosis in the elderly;

VALiANT – Valsartan in Acute Myocardial infarction; **Val-HeFT** – Valsartan Heart Failure Trial; **VALUe** – Valsartan Antihypertensive Long-term Use evaluation.

със систолна (160–179 mmHg) или диастолна хипертония (90–99 mmHg) и оценка по теста Mini Mental State Examination >24. Пациентите са рандомизирани към терапия с кандесартан в доза до 16 mg веднъж дневно или плацебо в допълнение към други антихипертензивни медикаменти според нуждите на пациентите. Активна медикаментозна терапия е била използвана при 84% от пациентите в плацебо-групата. Средната продължителност на периода на проследяване е 3.7 години. Първичният критерий на проучването – комплекс от сърдечно-съдова смърт, нефатален инсулт и нефатален миокарден инфаркт, е настъпил при 26.7% от пациентите на терапия с кандесартан и при 30.0% от пациентите в плацебо-групата (понижение на риска 10.9%; $P=0.19$). Терапията с кандесартан понижава честотата на нефаталните инсулти с 27.8% (95% CI: 1.3–47.2; $P=0.04$) и на всички инсулти с 23.6% (95% CI: 0.7–42.1; $P=0.056$). Не са наблюдавани разлики между групата на кандесартан и плацебо по отношение на деменцията, понижението на когнитивните функции и средната промяна на стойността на теста Mini Mental State Examination.

Проучването Losartan Intervention for End Point Reduction (LIFE)¹⁷ има за цел да сравни терапията с лосартан с терапията с атенолол при пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия, диагностицирана ехокардиографски. 9193 пациенти са рандомизирани към терапия с лосартан 100 mg дневно или терапия с атенолол 100 mg дневно и са проследени за средно 4.8 години. Първичният критерий на проучването – комплекс от смърт, миокарден инфаркт и инсулт, е настъпил при 11% от пациентите на терапия с лосартан и при 13% от пациентите на терапия с атенолол ($P=0.021$), въпреки сходната редуция на артериалното налягане в двете групи. Инсултът е единственият компонент на първичния критерий, чиято честота е сигнификантно редуцирана в групата на лосартан в сравнение с атенолол (5% vs 7%; $P=0.001$).

В проучването Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)¹⁸ 15 245 пациенти с хипертония >50-годишна възраст са рандомизирани двойно-сляпо към терапия с валсартан (80–160 mg дневно) или амлодипин (5–10 mg дневно) и са проследени за среден период от 4.2 години. Първичен критерий на проучването е комбинацията от сърдечна заболеваемост и смъртност. Въпреки че артериалното налягане е понижено и в двете групи, ефектите на амлодипин са по-изразени, особено през първите месеци от проучването. Въпреки по-добрият контрол на артериалното налягане в групата на амлодипин, първичният критерий на проучването настъпва с еднаква честота и в двете групи (10.6% vs 10.4%; $P=0.49$), подобна е и честотата на фаталните и нефаталните инсулти (вторичен критерий) между двете групи. Диабет възниква при 32.1 на 1000 пациенто-години в групата на валсартан и при 41.1 на 1000 пациенто-години в групата на амлодипин (редукция на риска в групата на валсартан 23%, $P<0.0001$).

В проучването JIKEI¹⁹ 3081 пациенти от Япония на възраст между 20 и 79 години (средна възраст 65 години) на конвенционална терапия за високо артериално налягане, коронарна болест на сърцето или сърдечна недостатъчност са рандомизирани към терапия с валсартан (40–160 mg дневно) или терапия без АРБ. Първичен критерий на проучването е комбинацията от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност (хоспитализация за инсулт, преходна исхемична атака, миокарден инфаркт, конгестивна сърдечна недостатъчност, ангина пекторис, дисекираща аневризма на аортата). По време на среден период на проследяване 3.1 години първичният критерий е настъпил при 6.0% от пациентите на терапия с валсартан и при 9.7% от пациентите, които не получават АРБ (честотно отношение 0.61; $P=0.0002$). Тази разлика определя понижението на честотата на инсулта и преходната исхемична атака с 40% в групата на валсартан в сравнение с контролната група (1.9% vs 3.1%; $P=0.028$). В групата на валсартан е понижена и честотата на ангината, налагаща хоспитализация (1.2% vs 3.4%; $P=0.0001$), и сърдечната недостатъчност (1.2% vs 2.3%; $P=0.029$) в сравнение с контролната група. Смъртността не се различава между двете групи.

В проучването Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)²⁰ 25 620 пациенти с повишен съдов риск (анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчно-съдова болест, периферна оклузионна болест или диабет с органични увреди) са рандомизирани към терапия с рамиприл 10 mg дневно, телмисартан 80 mg или комбинация от двата медикамента. Пациентите са проследени за 5 години. Първичният критерий – комбинация от нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт, сърдечно-съдова смърт или хоспитализация за сърдечна недостатъчност, настъпва при 16.5% от пациентите на терапия с рамиприл, при 16.7% от пациентите на терапия с телмисартан и при 16.3% от пациентите на комбинирана терапия. Бے потвърдена сходната ефективност на рамиприл и телмисартан ($P=0.001$). Не се установяват разлики между комбинираната терапия и монотерапията с рамиприл ($P=0.38$). Комбинираната терапия е свързана с повишена честота на нежелани ефекти, като хипотония, синкоп и бъбречна дисфункция.²⁰ Тези резултати показват, че степента на активация на ренин-ангиотензиновата система и на ефекта на избягване на ангиотензин II не е толкова висока при тези пациенти, че да се повлияват благоприятно от двойната блокада на ренин-ангиотензиновата система.

Различията между наличните АРБ са документирани от сравнителни проучвания. АРБ от ново поколение – ирбесартан,²¹ телмисартан,²² кандесартан²³ и валсартан,²⁴ имат по-висока антихипертензивна ефективност от лосартан при пациенти с хипертония.

Въпреки че всички АРБ понижават ефективно артериалното налягане, няколко проучвания потвърдиха ефективността на тези медикаменти по отношение на понижението на честотата на сърдечно-съдовите

инциденти при пациенти с хипертония и висок сърдечно-съдов риск. Взети заедно, резултатите от тези проучвания показват, че:

- Лосартан е по-ефективен от бета-блокера ателнолол в редуцията на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност поради понижаване на честотата на инсултите.

- Валсартан и амлодипин имат сходна ефективност върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност въпреки по-добрия контрол върху артериалното налягане на калциевия антагонист. Валсартан понижава сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, което се дължи на понижението на честотата на инсулта, ангина и сърдечната недостатъчност.

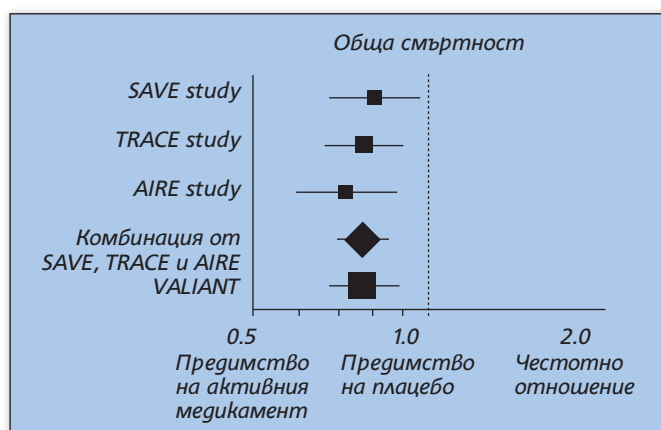
- Телмисартан е единственият АРБ, който показва терапевтична еквивалентност с АСЕ-инхибитора рамиприл.

Миокарден инфаркт

Пациентите с остър миокарден инфаркт често се представят със симптоми на сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция. При тези пациенти АСЕ-инхибиторите ефективно редуцират заболеваемостта и смъртността, особено при пациентите с повишен риск.²⁵

Две големи проучвания са изследвали ефективността на АРБ спрямо АСЕ-инхибитори при остър миокарден инфаркт.

В проучването Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL)²⁶ 5477 пациенти над 50-годишна възраст (средна възраст 67 години) с остър миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност по време на острия фаза или нов преден инфаркт или реинфаркт с Q-зъбец са рандомизирани към терапия



Фиг. 1. Ефекти върху общата смъртност в проучвания с АСЕ-инхибитори и в проучването VALIANT при пациенти с миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция (честотни отношения и 95% доверителен интервал).

По Mallion J, Siche J, Lacourciere Y. ABMP comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonist telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens*, 1999; 13(10):657–664.

SAVE – Survival and Ventricular Enlargement; TRAVE – Trandolapril Cardiac Evaluation; AIRE – Acute Infarction Ramipril Efficacy.

с лосартан 50 mg веднъж дневно или каптоприл 50 mg три пъти дневно. Първичен критерий на проучването е общата смъртност. През период на проследяване от 2.7 години са установени 499 смъртни случаи (18%) в групата на лосартан и 447 смъртни случаи в групата на каптоприл (16%) (относителен риск 1.13; 95% CI: 0.99–1.28; P=0.07). Лосартан е по-добре поносим от каптоприл и по-малко пациенти на терапия с лосартан са преустановили терапията си (17% vs 23%; P<0.0001).

Проучването Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT)²⁷ е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, сравняващо терапията с каптоприл 50 mg 3 пъти дневно, валсартан 160 mg два пъти дневно и комбинацията им при 14 703 пациенти с миокарден инфаркт, усложнен с левокамерна систолна дисфункция и/или сърдечна недостатъчност, проследени за средно 24 месеца. Първичен критерий на проучването е общата смъртност. По време на проследяването смърт е настъпила при 958 пациенти в групата на каптоприл, при 979 пациенти в групата на валсартан и при 941 пациенти в групата на комбинирана терапия (честотно отношение за валсартан спрямо каптоприл 1.00; 97.5% CI 0.90–1.11, P<0.98). Комбинираната терапия с валсартан + каптоприл не показва предимства пред монотерапията с каптоприл (P<0.73) и страничните ефекти, предимно хипотония и бъбречна дисфункция, са по-чести в групата на комбинирана терапия. Благоприятният ефект на валсартан е съпоставим с ефекта, наблюдаван в три големи плацебо-контролирани проучвания с АСЕ-инхибитори при пациенти с остър миокарден инфаркт (фиг. 1).

Резултатите от VALIANT са съпоставими с резултатите от ONTARGET – и тук не се установява допълнително предимство на двойната блокада на ренин-ангиотензиновата система при пациенти с висок съдов риск (ONTARGET) или след преживян миокарден инфаркт, усложнен с левокамерна дисфункция или сърдечна недостатъчност (VALIANT).

Горните данни показват, че при пациенти с миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност или левокамерна функция:

- Валсартан 160 mg два пъти дневно показва същата ефективност по отношение на преживяемостта и сърдечно-съдовите инциденти, както и каптоприл 50 mg три пъти дневно.

- Тези резултати не се отнасят до лосартан 50 mg дневно, който не показва по-добра ефективност от каптоприл 50 mg три пъти дневно при съпоставима популация пациенти.

Застойна сърдечна недостатъчност

Активацията на ренин-ангиотензиновата система е типична характеристика на сърдечната недостатъчност и инхибицията ѝ остава важна терапевтична цел при тези пациенти. Заболеваемостта

и смъртността при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност остава висока въпреки модерната терапия с диуретици, бета-блокери, АСЕ-инхибитори и алдостеронови антагонисти. Необходимостта от подобряване на прогнозата за тези пациенти и от повлияване на феномена на избягване на АСЕ-инхибиторите става причина за поставяне на две основни задачи пред изследователите: 1) сравнение между АСЕ-инхибиторите и АРБ; 2) оценка на клиничната стойност на пълната супресия на ренин-ангиотензиновата система при приложение на комбинирана терапия с АСЕ-инхибитор + АРБ в сравнение с монотерапията с всеки отделен медикамент.

Застойна сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

В проучването Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE)²⁸ 722 пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA и фракция на изтласкване $\leq 40\%$ са рандомизирани към терапия с лосартан 50 mg дневно или терапия с каптоприл 50 mg три пъти дневно за 48 седмици. Първичен критерий е персистиращото повишение на серумния креатинин, а вторичен критерий – хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или смърт. Не се установява междугрупова разлика по отношение на първичния критерий, а честотата на вторичния критерий е 9.4% в групата на лосартан и 13.2% в групата на каптоприл (редукция на риска 32%; $P=0.075$). Общата смъртност е сигнификантно по-ниска в групата на лосартан (4.8%) в сравнение с групата на каптоприл (8.7%) ($P=0.035$).

Проучването Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) II²⁹ включва 3152 пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$, рандомизирани към терапия с лосартан 50 mg веднъж дневно или каптоприл 50 mg три пъти дневно. Не е наблюдавана сигнификантна разлика по отношение на общата смъртност между групите на лосартан (11.7%) и каптоприл (10.4%). Лосартан е по-добре поносим от каптоприл, като честотата на отказ от терапията поради нежелани ефекти за съответните групи е (9.7% vs 14.7%; $P<0.001$). ELITE II показва, че лосартан не превъзхожда каптоприл при пациенти със сърдечна недостатъчност, въпреки че вероятно има предимства при пациенти с непоносимост към АСЕ-инхибитори поради странични ефекти като кашлица или ангиоедем.

Проучването Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)³⁰ е рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо, изследващо ефективността на терапията с валсартан 160 mg два пъти дневно спрямо плацебо при 5010 пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$ за 23 месеца. Честотата на първичния критерий, включващ заболяемост и

смъртност, е по-ниска с 13.2% в групата на валсартан в сравнение с плацебо ($P=0.009$). Общата смъртност не се различава значимо между групите (19.7% vs 19.4%). Най-често използвани АСЕ-инхибитори са еналаприл, лизиноприл, каптоприл, рамиприл и квинаприл в средна дневна доза съответно 17 mg, 19 mg, 80 mg, 6 mg и 23 mg. Проучването Val-Heft показва, че пълната блокада на ренин-ангиотензиновата система чрез добавката на валсартан към АСЕ-инхибитор при пациенти със сърдечна недостатъчност и понижена фракция на изтласкване понижава заболяемостта и смъртността. Това може да се дължи на високата степен на активация на системата ренин-ангиотензин при тези пациенти, изискваща двойна блокада. Неочакван резултат от post hoc анализ на Val-Heft е сигнификантният нежелан ефект на валсартан върху прогнозата при пациенти, които са получавали едновременно АСЕ-инхибитор и бета-блкер в началото на проучването. Той не е потвърден в проучването Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-ADDED.³¹

В проучването CHARM-ALTERNATIVE³² се сравняват ефектите на терапията с кандесартан 32 mg дневно спрямо плацебо при 2028 пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$ с непоносимост към АСЕ-инхибитори. В сравнение с плацебо кандесартан сигнификантно понижава честотата на първичния критерий, включващ сърдечно-съдова смърт или хоспитализация за сърдечна недостатъчност, с 33% vs 40% (честотно отношение 0.77; $P<0.0004$) за среден период на проследяване от 33.7 месеца. Общата смъртност не се различава между групите.

В проучването CHARM-ADDED³¹ 2548 пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$, лекувани с АСЕ-инхибитори и други медикаменти с изключение на АРБ, са рандомизирани на терапия с кандесартан 32 mg дневно или плацебо за 41 месеца. Кандесартан понижава честотата на първичния критерий (сърдечно-съдова смърт или хоспитализация за сърдечна недостатъчност) с 15% ($P=0.011$). Общата смъртност обаче не се различава между групите на кандесартан (30%) и плацебо (32%, $P=0.086$). Най-често използвани АСЕ-инхибитори са еналаприл, лизиноприл, каптоприл и рамиприл в съответни дози 17 mg, 17 mg, 82 mg и 7 mg. Проучването показва, че пълната блокада на ренин-ангиотензиновата система чрез добавка на кандесартан към АСЕ-инхибитор е полезна при пациенти със сърдечна недостатъчност и редуцирана фракция на изтласкване.

Застойна сърдечна недостатъчност с „нормална“ фракция на изтласкване

Известно е, че фракцията на изтласкване е над 45% при около половината от пациентите със застойна сърдечна недостатъчност. Прогностичната стойност

на конгестивната сърдечна недостатъчност при нормална фракция на изтласкване е противоречива, както и най-подходящото лечение при тези пациенти.

В проучването CHARM-PRESERVED³³ 3023 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване над 40% са рандомизирани към терапия с кандесартан 32 mg дневно или плацебо на фона на базова терапия. Първичен критерий на проучването е сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализацията по повод на конгестивна сърдечна недостатъчност. Пациентите са проследени за 37 месеца. Първичният критерий настъпва при 22% от пациентите на терапия с кандесартан и при 24% от пациентите в плацебо-групата (P=0.118). Сърдечно-съдовата смъртност не се различава между двете групи, но в групата на кандесартан има по-малко случаи на хоспитализация по повод на екзацербация на сърдечната недостатъчност (230 vs 279; P=0.017). 19% от пациентите са получавали ACE-инхибитор, 55% – бета-блокери и 11% – спиронолактон.

Проучването Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE)³⁴ сравнява терапията с ирбесартан 300 mg дневно спрямо плацебо при 4128 пациенти над 60-годишна възраст със сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване >40% за 49.5 месеца. Първичният критерий на проучването (обща смъртност, хоспитализация за сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, нестабилна ангина, аритмия или инсулт) настъпва при 742 (36.0%) пациенти от групата на ирбесартан и при 763 (37.0%) пациенти от плацебо-групата (P=0.35). Общата смъртност и честотата на хоспитализациите не се различават значимо между двете групи (съответно P=0.98 и P=0.44). 25% от пациентите са получавали ACE-инхибитор, 58% – бета-блокери и 15% – спиронолактон.

Тези данни показват, че при пациентите със застойна хронична недостатъчност, понижена фракция на изтласкване и съпроводяща терапия с ACE-инхибитори:

- Лосартан не превъзхожда каптоприл по отношение на общата смъртност и сърдечно-съдовите инциденти.

- Двойната блокада на ренин-ангиотензиновата система с валсартан 320 mg или кандесартан 32 mg в допълнение към ACE-инхибитор понижава честотата на комбинирания критерий от обща смъртност и хоспитализация за сърдечна недостатъчност. Тези резултати показват, че непълната блокада на ренин-ангиотензиновата система, вероятно свързана с феномена на „избягване“ при ACE-инхибиция, може да бъде важен механизъм, обясняващ високия риск за заболяемост и смъртност при тези пациенти.

- Тъй като другите АРБ не са изследвани по отношение на изхода при тази популация пациенти, екстраполация на резултатите за валсартан и кандесартан към другите представители на класа не е възможна.

Проучванията с кандесартан и ирбесартан не по-

казват, че АТ1-блокадата редуцира заболяемостта и смъртността при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, въпреки че умерен благоприятен ефект на кандесартан може да бъде наблюдаван под формата на понижен брой хоспитализации за сърдечна недостатъчност.

Диабетна нефропатия

Около 40% от пациентите с диабет тип 2 развиват нефропатия, която е основен признак на терминалната бъбречна болест. Превенцията, ранната диагноза и правилната терапия на това заболяване е от жизнено значение. Редукцията на протеинурията е асоциирана с бъбречна и сърдечно-съдова протекция. Много доказателства от проучвания с хора и животни показват, че инхибицията на ренин-ангиотензиновата система води до редуция на протеинурията.^{35, 36} ACE-инхибиторите редуцират протеинурията и забавят прогресията на бъбречното увреждане при пациенти с диабет тип 1, но тези резултати не могат да бъдат екстраполирани към пациенти с диабет тип 2 поради значителната разлика между тези две групи пациенти по отношение на механизмите на гломерулната болест и демографските и метаболитните параметри. Няколко проучвания с АРБ при пациенти с диабет тип 2 осигуриха важни данни за усъвършенстването на терапията при тези пациенти. Три основни проучвания при пациенти с диабет тип 2 и ранна (едно проучване) или напреднала нефропатия (две проучвания).

В проучването Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA)³⁷ 590 пациенти с хипертония, диабет тип 2 и ранна нефропатия (определена чрез нивото на микроалбуминурия) са рандомизирани към терапия с плацебо, ирбесартан 150 mg или ирбесартан 300 mg на фона на стандартната си терапия за 2-годишен период. Първичен критерий на проучването е времето до поява на диабетна нефропатия, дефинирана чрез персистираща албуминурия (>200 µg/min). Първичният критерий са достигнали 14.9% от пациентите на плацебо, 9.7% от пациентите на ирбесартан 150 mg (P=0.08) и 5.2% от пациентите на ирбесартан 300 mg (P=0.001). Тези ефекти са независими от промените на артериалното налягане.

В проучването Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)³⁸ 1513 с диабет тип 2 и нефропатия са рандомизирани към терапия с лосартан 100 mg дневно или плацебо на фона на конвенционалната си терапия за 3.4 години. Първичният критерий – двукратно повишение на серумното ниво на креатинина спрямо изходното, терминално бъбречно заболяване и смърт, настъпва при 43.5% от пациентите в групата на лосартан и при 47.1% от пациентите в плацебо-групата (редукция на риска 16%, P=0.02).

Проучването Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)³⁹ е рандомизирано, двойно-сляпо, сравнително про-

учване на терапията с ирбесартан 300 mg, амлодипин 10 mg и плацебо при 1715 пациенти с хипертония, диабет тип 2 и диагностицирана нефропатия с микропротеинурия. Продължителността на проучването е 2.6 години. Честотата на първичния комбиниран критерий – двукратно повишение на серумното ниво на креатинина спрямо изходното, развитие на терминално бъбречно заболяване или обща смъртност, е по-ниска с 20% в групата на ирбесартан в сравнение с плацебо ($P=0.02$) и по-ниска с 23% в групата на ирбесартан в сравнение с амлодипин ($P=0.006$). Тези разлики не зависят от промяната на артериалното налягане. Не се установява сигнификантна разлика между групите по отношение на общата и сърдечно-съдовата смъртност.

Тези резултати показват, че:

- При пациенти с диабет тип 2 и ранна нефропатия (микроалбуминурия) ирбесартан 300 mg е по-ефективен от плацебо в превенцията на прогресията към макропротеинурия.

- При пациенти с диабет тип 2 и напреднала нефропатия (макропротеинурия) лосартан е по-ефективен от плацебо и ирбесартан е по-ефективен от плацебо и амлодипин в превенцията на терминалната бъбречна болест, двукратното повишение на серумното ниво на креатинина и смъртността.

Заклучение

Резултатите от разгледаните проучвания показват, че терапията с АРБ на различни етапи на развитие на сърдечно-съдовата болест ефективно забавя или спира прогресията на болестта.

По отношение на избора на конкретен медикамент трябва да се има предвид, че въпреки общия механизъм на действие, всеки представител на класа има специфични фармакологични характеристики, които определят и клиничната му ефективност. Следователно, резултатите от проучванията, получени за конкретен медикамент при конкретно клинично състояние, не могат да бъдат екстраполирани за останалите представители на класа.

Следните заключения могат да улеснят клиничния избор:

- Валсартан на фона на стандартна терапия ре-

дуцира риска от настъпване на сърдечно-съдов инцидент и особено риска от инсулт при пациенти с висок сърдечно-съдов риск. При пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция валсартан на фона на стандартната терапия, включваща АСЕ-инхибитор, сигнификантно редуцира заболяемостта и смъртността и честотата на рехоспитализация поради влошаване на сърдечната недостатъчност, подобрявайки качеството на живот и редуцирайки цената на терапията. При пациенти с миокарден инфаркт, усложнен със сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция, в монотерапия или в комбинация валсартан е единственият АРБ, който понижава заболяемостта и смъртността и има протективен профил, подобен на този на АСЕ-инхибитора каптоприл. Следователно, валсартан е АРБ с най-голяма доказателствена база за приложение на различни етапи от развитието на сърдечно-съдовата болест.

- Лосартан превъзхожда бета-блокера атенолол по отношение на понижението на риска от инсулт при пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия. При пациенти с диабет тип 2 и нефропатия лосартан в добавка към конвенционалната терапия понижава степенята на протеинурия и забавя прогресията до терминално бъбречно заболяване. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност лосартан е терапевтична алтернатива при пациентите с непоносимост към АСЕ-инхибитори.

- Кангесартан на фона на стандартна терапия редуцира заболяемостта, смъртността и честотата на рехоспитализациите при пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция.

- Ирбесартан редуцира протеинурията и забавя прогресията на терминалното бъбречно заболяване при пациенти с диабет тип 2 и нефропатия.

- Телмисартан понижава честотата на сърдечно-съдовите инциденти при висок сърдечно-съдов риск и има протективен ефект, подобен на този на АСЕ-инхибитора рамиприл.

- Другите АРБ, въпреки че ефективно редуцират нивото на артериалното налягане, не са изследвани в проучвания по отношение на сърдечната и бъбречната протекция.

Книгопис

1. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation* 2006; 114(25):2871–2891.
2. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114(25):2850–2870.
3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4 Suppl A):6A–13A.
4. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9290):1305–1315.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.