

Ефекти на ангиотензин-рецепторните блокери по хога на сърдечно-съдовия континуум

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Сърдечно-съдовата и бъбречната болест могат да бъдат разглеждани като прогресиращо общо състояние (сърдечно-съдов и бъбречен континуум), което започва със сърдечно-съдовите рискови фактори (хипертония, диабет, дислипидемия, тютюнопушене и др.), прогресира с развитието на атеросклеротични лезии и органни увреждания, след което се изясняват клинично тежки състояния – миокарден инфаркт, инсулт, сърдечна недостатъчност, терминална бъбречна недостатъчност. Контролът на артериалното налягане остава фундаментален механизъм за превенция на сърдечно-съдовата болест. Ренин-ангиотензин-алдостероновата система играе важна роля на различни етапи от развитието на сърдечно-съдовата и бъбречната болест. Резултатите от клиничните проучвания, проведени през последните десетилетия, показваха, че терапията с ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) ефективно забавя или блокира прогресията на сърдечно-съдовата и бъбречната болест на различни етапи на континуума. Въпреки общия механизъм на действие, всеки представител на класа АРБ се характеризира със специфични фармакологични свойства, които могат да повлияят неговата клинична ефективност. Клиничните проучвания показваха важни разлики между отделните представители на класа. Следователно, не могат да се извършват обобщения за класови ефекти на АРБ въз основа на резултатите от отделни негови представители.

Ключови думи: хипертония, ренин-ангиотензинова система, ангиотензин-рецепторни блокери.

Преди повече от 20 години Dzau и Braunwald предложиха хипотеза, според която сърдечно-съдовата и бъбречната болест – най-честите причини за заболяемост и смъртност в индустриалните страни, може да се разглежда като прогресиращо общо състояние (континуум) (фиг. 1).¹ Континуумът започва със сърдечно-съдовите рискови фактори (хипертония, диабет, дислипидемия, тютюнопушене и др.) и прогресира до развитие на атеросклероза и органни увреждания. Континуумът се изяснява клинично с тежки синдроми (миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, терминална бъбречна болест), които могат да имат и фатален изход.^{2, 3}

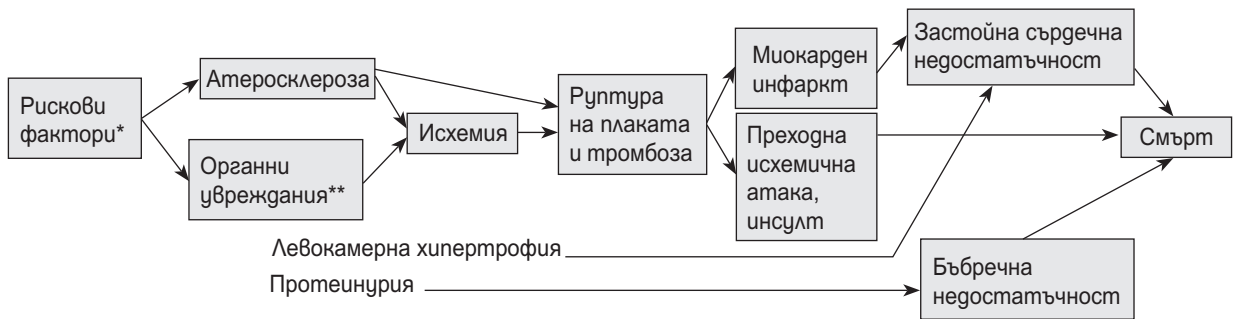
Прогнозата в късните етапи на сърдечно-съдовия болестен континуум е изключително лоша, като 50% от пациентите със застойна сърдечна недостатъчност клас IV по NYHA умират в рамките на 1 го-

дина, а около 80% от всички пациенти със сърдечна недостатъчност умират за 10 години.⁴

Важно е да се отбележи, че терапевтичните интервенции на всеки етап от сърдечно-съдовия континуум, които могат да забавят или да блокират прогресията на болестта, имат потенциално благоприятен клиничен ефект. При тези условия контролът на артериалното налягане остава важен механизъм за профилактика на сърдечно-съдовата болест.

Роля на ренин-ангиотензиновата система

През последните 20 години се натрупа голяма база данни от експериментални и клинични проучвания в подкрепа на важната роля на ангиотензин II на различни етапи на сърдечно-съдовия болестен континуум.⁵ Добре известно е, че ангиотензин II се образува чрез



Фиг. 1. Сърдечно-съдов болестен континуум²

* Хипертония, диабет, тютюнопушене, хиперхолестеролемия и др.

** Левочамерна хипертрофия, протеинурия, съдова хипертрофия, атеросклеротични плаки, асимптоматична мозъчно-съдова болест, хипертензивна ретинопатия, предсърдно мъждене

отцепване на аминокиселинни остатъци от ангиотензин I в реакция, катализирана от ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) в някои тъкани – бял дроб, миокард. Ангиотензин II повишава артериалното налягане чрез директен вазоконстрикторен ефект, медиран чрез стимулация на AT₁-рецепторите, и задържа на натриеви йони и вода, медирана чрез повишен синтез и секреция на алдостерон. Освен това, ангиотензин II подобрява оксидативния стрес чрез стимулиране на NADPH-оксигеназата с последващо образуване на реактивни кислородни радикали.^{6, 7} Реактивните кислородни радикали инактивират азотния оксид, синтезиращ се в ендотелните клетки, и така ускоряват прогресията на атеросклерозата и индуцират дестабилизация на атероматозната плака.^{6, 7} Освен това, ангиотензин II може да отключи интрацелуларни реакции, водещи до развитие на миоцитна и съдова хипертрофия, фиброза и апоптоза. При пациенти с хронична застойна сърдечна недостатъчност активацията на ренин-ангиотензиновата система може да доведе до прогресивно ремоделиране и дилатация на сърдечните кухини.

Смята се, че стимулацията на AT₂-рецепторите чрез ангиотензин II отключва биологични ефекти, противоположни на тези на стимулираните AT₁-рецептори. AT₂-рецепторната стимулация индуцира вазодилатация и инхибира фиброзата и възпалението. Въпреки че ефектите на AT₂-рецепторната стимулация са сложни, смята се, че общият баланс е позитивен.⁸

При пациенти на терапия с АСЕ-инхибитори понижена продукция на ангиотензин II и понижена стимулация на AT₁- и AT₂-рецепторите в резултат на намаленото ниво на ангиотензин II води до развитие на „феномен на избягване“ – натрупване на ангиотензин I и продукция на ангиотензин II по алтернативни синтетични биохимични пътища (катепсин С, химази). Този феномен, добре известен при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, може да има важна прогностична стойност и сти-

муира изследвания за комбиниран терапевтичен подход, включващ АСЕ-инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер. Така например рискът за настъпване на смърт при пациенти със сърдечна недостатъчност на дългосрочна терапия с АСЕ-инхибитори е в директна зависимост с концентрацията на ангиотензин II в циркулацията.⁹

Ефекти на ангиотензин-рецепторната блокада

Физиологичните функции на AT-рецепторите стоят в основата на специфичната и селективна AT₁-рецепторна блокада с помощта на специфични медикаменти. Блокадата на AT₁-рецепторите се съпровожда и от свръхактивация на AT₂-рецепторите от ангиотензин II. Степента на AT₂-стимулация е пропорционална на селективността на AT₁-блокадата.¹⁰

През последните 20 години бяха разработени няколко блокери на AT₁-рецепторите (ангиотензин-рецепторни блокери, АРБ) и бе подробно проучен ефектът им върху различни етапи на сърдечно-съдовия континуум (табл. 1). Въпреки общия им механизъм на действие, всеки представител на класа се характеризира със специфичен фармакологичен профил и притежава различна степен на AT₁-селективност, най-висока за валсартан.¹⁰ Поради финансови причини не е възможно провеждането на големи проучвания за всеки АРБ на всеки етап на сърдечно-съдовия континуум. От друга страна, резултатите от клиничните проучвания, получени за даден АРБ при дадена клинична индикация, не са приложими за останалите представители на класа, нито за други клинични състояния.

Хипертония и висок сърдечно-съдов риск

Артериалната хипертония вероятно е най-важният рисков фактор за сърдечно-съдовата болест. Съществува силна и степенна зависимост между

	Хипертония	Висок сърдечно-съдов риск	Инсулт	Диабетна нефропатия	Застойна сърдечна недостатъчност	Миокарден инфаркт
Losartan	LIFE			RENAAL	ELITE ELITE II	OPTIMAAL
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		
Olmесartan				ROADMAP		

Табл. 1. Големи клинични проучвания с ангиотензин-рецепторни блокери при специфични сърдечно-съдови заболявания

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

артериалното налягане и риска за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова смъртност, независимо от възрастта. Интервенционалните проучвания показваха убедително, че съществува зависимост и между степента на понижение на артериалното налягане и изхода.^{11, 12} При пациенти с хипертония наличието на допълнителни рискови фактори, увреждания на таргетните органи или сърдечна или бъбречна болест значително повишава общия сърдечно-съдов риск и изисква по-агресивен терапевтичен подход и по-стриктно изискване към постигането на терапевтичните цели с цел превенция на по-нататъшната прогресия на сърдечно-съдовата болест. Бе потвърдена активацията на ренин-ангиотензиновата система, дори в ранните етапи на сърдечно-съдовия континуум; това обяснява и положителните резултати от терапията с различни АРБ по отношение на редуцията на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при различни популации.

Проучването Losartan Intervention for End Point Reduction (LIFE)¹³ сравнява терапията с лосартан с терапията с атенолол при пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия, потвърдена електрокардиографски. В това проучване 9193 пациенти са рандомизирани към терапия с лосартан, титриран до 100 mg дневно, или атенолол, титриран до 100 mg дневно, и са проследени за среден период 4.8 години. Първичен критерий за оценка на ефективността на терапията е комбинацията от смърт, миокарден инфаркт или инсулт; той настъпва при 11% от пациентите на терапия с лосартан и при 13% от паци-

ентите на терапия с атенолол (P=0.021), независимо от сходното понижение на артериалното налягане в двете групи. Само честотата на инсултите е сигнификантно понижена в групата на лосартан в сравнение с атенолол (5% vs 7%; P=0.001).

Проучването Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)¹⁴ е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, включващо 4964 пациенти на възраст 70–89 години, 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 добавка към основната си антихипертензивна терапия. Освен това, 84% от пациентите в плацебо-групата са използвали активни медикаменти. Средната продължителност на проследяването е 3.7 години. Първичен критерий на проучването е комбинацията от сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт; той настъпва при 26.7% от пациентите в групата на кандесартан в сравнение с 30.0% от пациентите в групата на плацебо (понижение на риска с 10.9%; P=0.19). Терапията с кандесартан води до понижение на честотата на нефаталния инсулт с 27.8% (CI 95%: 1.3–47.2; P=0.04) и на общата честота на инсултите с 23.6% (95% CI: -0.7–42.1; P=0.056). Не се установяват разлики между групите по отношение на геменията, понижението на когнитивните функции и средната промяна на оценката на теста Mini Mental State Examination.

В проучването Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)¹⁵ 15 245 пациенти с хипертония над 50-годишна възраст са рандомизирани към терапия с валсартан (80–160 mg дневно) или амлодипин (5–10 mg дневно). Пациентите са проследени за среден период от 4.2 години. Първичен критерий на проучването е комбинацията от сърдечна заболеваемост и смъртност. Въпреки че артериалното налягане се понижава и в двете групи, ефектът на амлодипин е по-изразен, особено през първите месеци на проучването. Въпреки по-добрия антихипертензивен контрол в групата на амлодипин, честотата на първичния критерий е сходна в двете групи (10.6% vs 10.4%; P=0.49), сходна е и честотата на фаталните и нефаталните инсулти (вторичен критерий на проучването). Новопоявата на диабет, друг критерий на проучването, е с честота 32.1 на 1000 пациенто-години в групата на валсартан и 41.1 на 1000 пациенто-години в групата на амлодипин (понижение на риска с 23% в групата на валсартан, P < 0.0001).

В проучването JIKEI¹⁶ 3081 японци на възраст между 20 и 79 години (средна възраст 65 години) на конвенционална терапия за хипертония, коронарна артериална болест или сърдечна недостатъчност, са рандомизирани към терапия с валсартан (40–160 mg дневно) или към терапия без АРБ по проспективен, рандомизиран, отворен, сляп (PROBE) дизайн. Първичен критерий на проучването е сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност (хоспитализация по повод на инсулт, преходна исхемична атака, миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, angina pectoris, дисекираща аневризма на аортата). Пациентите са проследени за среден период от 3.1 години. Първичният критерий е настъпил при 6.0% от пациентите в групата на валсартан в сравнение с 9.7% от пациентите, които не получават АРБ (честотно отношение 0.61; P=0.0002). Тази разлика се определя основно от понижението на честотата на инсултите и на преходните исхемични атаки 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 честотата на ангината, изискваща хоспитализация (1.2% vs 3.4%; P=0.0001), и на 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)¹⁷ са проследени 25 620 пациенти с повишен сърдечно-съдов риск (анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчно-съдова болест, периферна оклузивна болест или диабет с увреждане на крайните органи). Пациентите са рандомизирани към терапия с рамиприл 10 mg дневно, телмисартан 80 mg дневно или комбинация от двата медикамента

и са проследени 5 години. Първичен критерий на проучването е комбинацията от нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт, сърдечно-съдова смърт или хоспитализация за сърдечна недостатъчност, наблюдаван при 16.5% от пациентите на рамиприл, 16.7% от пациентите на телмисартан и 16.3% от пациентите на комбинирана терапия. Това проучване показва, че телмисартан е не по-малко ефективен от рамиприл (P=0.001) по отношение на отделните компоненти на комбинирания критерий на проучването. Комбинацията от телмисартан и рамиприл не се различава значимо от монотерапията с рамиприл (P=0.38) и е свързана с повишена честота на страничните ефекти, включително хипертония, синкоп и бъбречна дисфункция.¹⁷ Тези резултати показват, че степента на активация на ренин-ангиотензиновата система и ангиотензиновото избягване при тези пациенти вероятно не е толкова висока, че да се нуждаят от двойна блокада на ренин-ангиотензиновата система.

Разлики между наличните АРБ са установени при сравнителни проучвания.^{18–21} По правило новото поколение АРБ, към което се отнасят ирбесартан, телмисартан, кандесартан и валсартан, са много по-ефективни от лосартан по отношение на понижението на артериалното налягане при пациенти с хипертония.

АРБ при пациенти с хипертония и висок сърдечно-съдов риск

Въпреки че всички АРБ понижават ефективно артериалното налягане, само няколко проучвания са доказали стойността на тези медикаменти за понижението на сърдечно-съдовия риск при пациенти с хипертония и висок сърдечно-съдов риск. Резултатите от тези проучвания показват, че:

■ Лосартан понижава по-ефективно сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност от бета-блокера атенолол, на което се дължи понижената честота на инсултите.

■ Валсартан и амлодипин понижават сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност в сходна степен, въпреки по-добрия антихипертензивен контрол на амлодипин. В допълнение към оптимална терапия, валсартан понижава сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, което се дължи на благоприятния му ефект върху честотата на инсулта, ангината и сърдечната недостатъчност.

■ Телмисартан е единственият АРБ, който е терапевтично еквивалентен на ACE-инхибитора рамиприл.

Миокарден инфаркт

Пациентите с остър миокарден инфаркт често имат симптоми на сърдечна недостатъчност и

левокамерна дисфункция. При тези пациенти АСЕ-инхибиторите ефективно редуцират заболяемостта и смъртността, особено при наличие на висок сърдечно-съдов риск. Две големи проучвания изследваха ефективността на АРБ в сравнение с АСЕ-инхибитори при тези пациенти.

Проучването Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL)²² изследва 5477 пациенти на възраст над 50 години (средна възраст 67 години) с остър миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност по време на острата фаза на миокарден инфаркт, преден миокарден инфаркт с Q-зъбец или реинфаркт. Пациентите са рандомизирани към лосартан, титриран до 50 mg дневно, или каптоприл, титриран до 50 mg три пъти дневно. Първичен критерий е общата смъртност. Проучването има за цел да сравни ефективността на лосартан и каптоприл (гранична стойност 1.10, 95% CI). По време на периода на проследяване (2.7 години) са настъпили 499 смъртни случая в групата на лосартан (18%) и 447 смъртни случая в групата на каптоприл (16%) (относителен риск 1.13; 95% CI: 0.99–1.28; P=0.07). Тъй като постигнатата горногранична стойност (1.28) на 95% доверителен интервал е по-висока от зададената (1.10), проучването OPTIMAAL не успя да докаже, че лосартан е ефективен колкото каптоприл. Лосартан е по-добре поносим от каптоприл и по-малко пациенти от групата на лосартан са прекъснали терапията си (17% vs 23%; P<0.0001).

Проучването Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT)²³ е двойно-сляпо, рандомизирано сравнително проучване на каптоприл 50 mg три пъти дневно и валсартан 160 mg два пъти дневно, а така също и на комбинацията им при 14 703 пациенти с миокарден инфаркт, усложнен с левокамерна систолна дисфункция и/или сърдечна недостатъчност. Първичен критерий на проучването е общата смъртност. Пациентите са проследени за 25 месеца. Проучването има за цел да докаже, че

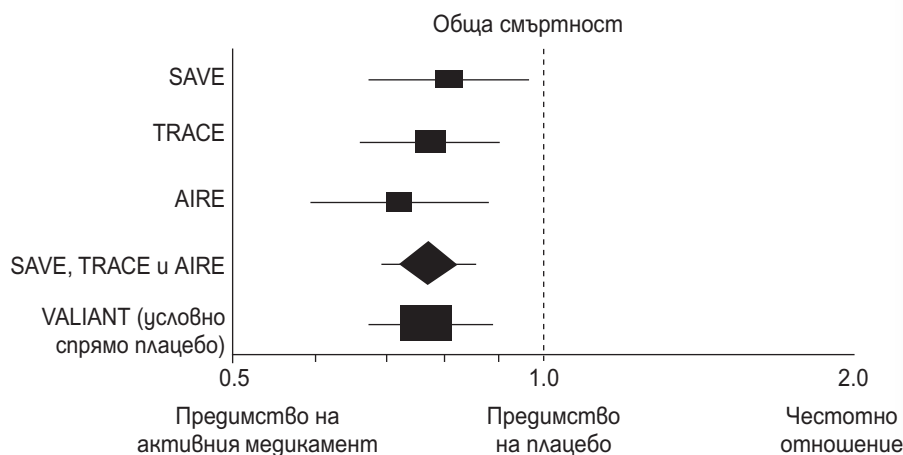
валсартан е толкова ефективен, колкото и каптоприл (горна граница 1.13 на 97.5% интервал на доверителност). За периода на проследяването 958 пациенти са починали в групата на каптоприл, 979 пациенти са починали в групата на валсартан и 941 пациенти са починали в групата на комбинирана терапия. Честотното отношение за валсартан в сравнение с каптоприл е 1.00 (97.5% CI 0.90–1.11, p=0.98). Резултатите от проучването VALIANT доказваха, че валсартан е толкова ефективен, колкото и каптоприл (1.11, CI 97.5%; P=0.004). Комбинацията валсартан + каптоприл не превъзхожда монотерапията с каптоприл (P=0.73) и страничните ефекти са по-чести в групата на комбинирана терапия, особено хипотонията и бъбречната дисфункция. Статистическите техники за отчитане на плацебо-ефекта (фиг. 2) показваха, че благоприятният ефект на валсартан в това проучване е съпоставим с благоприятния ефект на АСЕ-инхибиторите в три големи плацебо-контролирани проучвания при подобни пациенти.

Резултатите от проучването VALIANT потвърждават резултатите от ONTARGET по отношение на липсата на допълнителна полза от двойната блокада на ренин-ангиотензиновата система при пациенти с висок съдов риск (ONTARGET) или пациенти с преживян миокарден инфаркт, усложнен с левокамерна дисфункция или сърдечна недостатъчност (VALIANT). Тези резултати показват, че степента на активация на ренин-ангиотензиновата система вероятно не е толкова висока, че да изисква двойна блокада.

АРБ при пациенти с миокарден инфаркт

Посочените резултати показват, че при пациенти с миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция:

■ Валсартан в доза 160 mg два пъти дневно е толкова ефективен по отношение на преживяе-



Фиг. 2. Обща смъртност при проучвания с АСЕ-инхибитори и в проучването VALIANT (условно спрямо плацебо) при пациенти с миокарден инфаркт и данни за сърдечна недостатъчност и/или левокамерна дисфункция (честотни отношения и 95% интервал на доверителност). SAVE – Survival and Ventricular Enlargement trial; TRACE – Trandolapril Cardiac Evaluation; AIRE – Acute Infarction Ramipril Efficacy trial

мостта и сърдечно-съдовите инциденти, колкото и каптоприл в доза 50 mg три пъти дневно.

■ Тези резултати не могат да бъдат екстраполирани към лосартан 50 mg дневно, който, за разлика от валсартан, не показва сходна ефективност с каптоприл 50 mg три пъти дневно при сходни кохорти пациенти.

Застойна сърдечна недостатъчност

Активацията на ренин-ангиотензиновата система е типична характеристика на хроничната сърдечна недостатъчност и нейната инхибиция остава важна терапевтична цел при тези пациенти. Заболеваемостта и смъртността при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност остава много висока, независимо от модерната медикаментозна терапия с диуретици, бета-блокери, ACE-инхибитори и алдостеронови антагонисти. Необходимостта от подобряване на прогнозата за тези пациенти, както и данните за феномена на избягване при ACE-инхибицията станаха причина за провеждане на няколко големи проучвания, специално проектирани да оценят два основни аспекта: 1) сравнително изследване на ACE-инхибиторите и APB; 2) оценка на клиничното значение на пълната супресия на ренин-ангиотензиновата система чрез комбинирана терапия с ACE-инхибитори и APB в сравнение с монотерапията с всеки от медикаментите.

Застойна сърдечна недостатъчност с понижена фракция на изтласкване

В проучването Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE)²⁴ 722 пациенти със сърдечна недостатъчност функционален клас II–IV по NYHA и фракция на изтласкване $\leq 40\%$ са рандомизирани към терапия с лосартан 50 mg веднъж дневно или каптоприл 50 mg три пъти дневно. Продължителността на проучването е 48 седмици. Първичен критерий на проучването е персистиращото повишение на серумния креатинин, а вторичен критерий – смъртността и хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност. Честотата на първичния критерий не се различава значимо между групите, но честотата на вторичния критерий е 9.4% при пациентите на лосартан и 13.2% при пациентите на каптоприл (понижение 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%) ($P=0.035$).

Обещаващите резултати от проучването ELITE насърчиха провеждането на проучването Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) II.²⁵ В това проучване 3 152 пациенти със сърдечна недостатъчност

функционален клас II–IV и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$ са рандомизирани към терапия с лосартан 50 mg веднъж дневно или каптоприл 50 mg три пъти дневно. Проучването има за цел да потвърди хипотезата за 30% редукция на смъртността в групата на лосартан в сравнение с каптоприл. Не е установена сигнификантна разлика в общата смъртност между лосартан (11.7%) и каптоприл (10.4%); останалите изследвани критерии също не се различават между групите. Лосартан е по-добре поносим от каптоприл, което показва по-ниската честота на отказ от терапията поради странични ефекти (9.7% vs 14.7%; $p<0.001$). Проучването ELITE II показва, че лосартан не превъзхожда каптоприл при пациенти със сърдечна недостатъчност, въпреки че може да има предимства при пациенти с непоносимост към ACE-инхибитори поради странични ефекти като кашлица и ангиоедем.

Проучването Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)²⁶ е рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, сравняващо терапията с валсартан 160 mg два пъти дневно и плацебо при 5 010 пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$. Продължителността на проучването е 23 месеца. Честотата на първичния критерий (сърдечно-съдова смъртност и заболеваемост, дефинирани като ресусцитиран сърдечен арест или рехоспитализация за сърдечна недостатъчност) е по-ниска с 13.2% в групата на валсартан в сравнение с плацебо ($p=0.009$). Общата смъртност не се различава между групите (19.7% vs 19.4%). Най-често използваните ACE-инхибитори (в средни дневни дози) са еналаприл 17 mg, лизиноприл 19 mg, каптоприл 80 mg, рамиприл 6 mg и квинаприл 23 mg. Проучването Val-Heft показва, че пълната блокада на ренин-ангиотензиновата система чрез добавка на валсартан към ACE-инхибиторите при пациенти със сърдечна недостатъчност и понижена фракция на изтласкване понижава честотата на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Това вероятно се дължи на много високото ниво на активация на ренин-ангиотензиновата система при тези пациенти, което изисква двойна блокада. Неочакван резултат от проведен post hoc анализ на Val-Heft е значимият неблагоприятен ефект на валсартан върху прогнозата на пациентите, лекувани с комбинация от ACE-инхибитор и бета-блокери в началото на проучването. Този резултат не се потвърждава от проучването Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-ADDED, в което ефектът на кандесартан се задържа в подгрупата пациенти на терапия с бета-блокери.²⁷

Проучването CHARM-ALTERNATIVE²⁸ сравнява терапията с кандесартан 32 mg дневно с плацебо в

добавка към оптималната терапия на 2 028 пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$, които имат непоносимост към АСЕ-инхибитори. В сравнение с плацебо, кангесартан сигнификантно понижава честотата на първичния критерий на проучването (сърдечно-съдова смъртност, хоспитализации за сърдечна недостатъчност) с 33% vs 40% (честотно отношение 0.77; $p=0.0004$) в периода на проследяване (33.7 месеца). Общата смъртност не се различава между групите.

В проучването CHARM-ADDED²⁷ 2 548 пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$ на стандартна терапия с АСЕ-инхибитори и други медикаменти (без АРБ) са рандомизирани към терапия с кангесартан 32 mg дневно или плацебо. Пациентите са проследени за среден период от 41 месеца. Кангесартан понижава честотата на първичния критерий (сърдечно-съдова смъртност, хоспитализации за сърдечна недостатъчност) с 15% ($p=0.011$). Честотата на общата смъртност обаче не се различава между групите на кангесартан (30%) и плацебо (32%) ($p=0.086$). Най-често използваните АСЕ-инхибитори (в средна дневна доза) в това проучване са еналаприл 17 mg, лизиноприл 17 mg, каптоприл 82 mg и рамиприл 7 mg. Резултатите от проучването показват, че пълната блокада на ренин-ангиотензиновата система, постигната чрез добавка на кангесартан към АСЕ-инхибиторите, е полезна при пациентите със сърдечна недостатъчност и понижена фракция на изтласкване.

Застойна сърдечна недостатъчност с „нормална“ фракция на изтласкване

Известно е, че около половината от пациентите с конгестивна сърдечна недостатъчност имат фракция на изтласкване $\geq 45\%$. Прогнозата на конгестивната сърдечна недостатъчност с нормална фракция на изтласкване е спорна, както и терапията на тези пациенти.

В проучването CHARM-PRESERVED²⁹ 3 023 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване $\geq 40\%$ са рандомизирани към терапия с кангесартан 32 mg или плацебо в добавка към стандартната си терапия. Първичен критерий на проучването е сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализациите за конгестивна сърдечна недостатъчност. Проследяването е продължило 37 месеца. Честотата на първичния критерий е 22% за кангесартан и 24% за плацебо ($p=0.118$). Сърдечно-съдовата смъртност не се различава между групите, но честотата на хоспитализациите по повод на повторно изостряне на сърдечната недостатъчност е по-ниска в групата на

кангесартан (230 vs 279; $P=0.017$). 19% от пациентите получават АСЕ-инхибитор, 55% – бета-блокери, 11% – спиронолактон.

Проучването Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE)³⁰ е сравнително проучване между ирбесартан 300 mg дневно и плацебо при 4 128 пациенти над 60-годишна възраст със сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване над 40%. Продължителността на проучването е 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 в групата на ирбесартан и при 763 (37.0%) пациенти в плацебо-групата ($p=0.35$). Общата смъртност и честотата на хоспитализация не се различава между групите (съответно $p=0.98$ и $p=0.44$). Не се наблюдава сигнификантна разлика и по отношение на другите критерии на проучването. Интересен е фактът, че около 25% от пациентите получават АСЕ-инхибитор, 58% – бета-блокери и 15% – спиронолактон.

В последното ръководство на Европейското дружество по кардиология за лечение на острата и хронична сърдечна недостатъчност (2012 г.) се сочи, че доказателства за ефект при болни със сърдечна недостатъчност има от проучвания с валсартан, кангесартан и лосартан, като за лосартан се казва, че няма доказателства за намаляване на сърдечно-съдовата и общата смъртност при болни със сърдечна недостатъчност или след миокарден инфаркт и че намаляване на болестността и смъртността се установява при високите дози спрямо ниските.³¹

АРБ при пациенти със сърдечна недостатъчност

Тези резултати показват, че при пациенти с хронична застойна сърдечна недостатъчност, понижена фракция на изтласкване и съпровождаща терапия с АСЕ-инхибитори:

■ Лосартан не превъзхожда каптоприл по отношение на редуцията на общата смъртност и сърдечно-съдовите инциденти. Тези резултати могат да се дължат и на относително ниската доза на лосартан (50 mg).

■ Комбинираната блокада на ренин-ангиотензиновата система с валсартан 320 mg дневно или кангесартан 32 mg дневно в добавка към АСЕ-инхибитори понижава общата смъртност и честотата на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност. Тези резултати показват, че непълната блокада на ренин-ангиотензиновата система, вероятно асоциирана с феномена на избягване на АСЕ-инхибиторите, може да е важен механизъм, обяс-

няващ високата заболяемост и смъртност при тези пациенти.

■ Тъй като никой от останалите АРБ не е изследван в проучвания, проследяващи изхода при пациенти с лоша краткосрочна и дългосрочна прогноза, резултатите, получени за валсартан и кандесартан, не могат да бъдат екстраполирани към останалите АРБ.

Резултатите от проучванията с кандесартан и валсартан показват, че няма доказателства, че АТ₁-блокадата понижава заболяемостта и смъртността при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, въпреки умереният благоприятен ефект на кандесартан по отношение на понижената честота на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност.

Диабетна нефропатия

Около 40% от пациентите с диабет тип 2 развиват нефропатия, която е основната характеристика на терминалната бъбречна болест. Превенцията, ранната диагностика и правилната терапия са от съществено значение при това заболяване. Редукцията на протеинурията е асоциирана с бъбречна и сърдечно-съдова протекция. Много данни от проучвания с животни и хора показваха, че инхибицията на ренин-ангиотензиновата система редуцира протеинурията.

Резултатите за редукцията на протеинурията от АСЕ-инхибиторите и забавянето на прогресията на бъбречната болест при пациенти с диабет тип 1 не могат да бъдат екстраполирани към пациентите с тип 2, поради значителните разлики между двете групи пациенти по отношение на потенциалните механизми на гломерулната болест и демографските и метаболитните характеристики на двете заболявания. През последното десетилетие няколко проучвания, проведени с АРБ при пациенти с диабет тип 2, показваха оптимизиране на терапията на тези пациенти. Три големи проучвания са проведени при пациенти с диабет тип 2 и ранна (едно проучване) или по-напреднала (две проучвания) нефропатия.

В проучването Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA)³² 590 пациенти с хипертония, диабет тип 2 и ранна нефропатия (дефинирана чрез степента на микроалбуминурия) са рандомизирани към терапия с плацебо, ирбесартан 150 mg или ирбесартан 300 mg в допълнение към стандартната си терапия; пациентите са проследени 2 години. Първичен критерий на проучването е времето до развитие на диабетна нефропатия, дефинирана като персистираща албуминурия (>200 µg/min). Първичният критерий е настъпил при 14.9%

от пациентите в плацебо-групата спрямо 9.7% от пациентите на терапия с ирбесартан 150 mg (p=0.08) и 5.2% от пациентите на терапия с ирбесартан 300 mg (p=0.001). Тези ефекти са независими от понижението на артериалното налягане.

В проучването Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)³³ 1513 пациенти с диабет тип 2 и нефропатия са рандомизирани към лосартан 100 mg дневно или плацебо в добавка към стандартната си терапия. Пациентите са проследени за среден период 3.4 години. Първичният критерий на проучването (двукратно повишение на серумното ниво на креатинина, развитие на терминална бъбречна болест или смърт) е настъпил при 43.5% от пациентите в групата на лосартан и при 47.1% от пациентите в групата на плацебо (понижение на риска с 16%, p=0.02).

Проучването Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)³⁴ е рандомизирано, двойно-сляпо, сравнително проучване на ефективността на ирбесартан 300 mg, амлодипин 10 mg и плацебо при 1715 пациенти с хипертония, диабет тип 2 и диагностицирана нефропатия с макроалбуминурия. Продължителността на проучването е средно 2.6 години. Честотата на първичния критерий (двукратно повишение на серумното ниво на креатинина, развитието на терминална бъбречна болест или обща смъртност) е понижена с 20% в групата на ирбесартан в сравнение с плацебо (p=0.02) и с 20% в сравнение с амлодипин (p=0.006). Както и в проучването IRMA, тези разлики не могат да бъдат обяснени с понижението на артериалното налягане между двете групи на активна терапия. Не се установява сигнификантна разлика между групите по отношение на общата смъртност и сърдечно-съдовите инциденти.

АРБ при диабет и нефропатия

Резултатите от проучванията показват, че:

■ Ирбесартан 300 mg е по-ефективен от плацебо в превенцията на прогресията на ранната нефропатия (микроалбуминурия) до макропротеинурия при пациенти с диабет тип 2.

■ 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 при пациенти с диабет тип 2 и напреднала нефропатия (макропротеинурия).

Заключение

Резултатите от прегледаните проучвания показват, че терапията с АРБ е ефективна на различни звена от сърдечно-съдовия болестен континуум

и забавя или блокира прогресията на болестта с клинично изразени благоприятни резултати. Въпреки това обаче не може да се направи обобщение за класов ефект на АРБ на който и да е етап от континуума, тъй като проучванията показват различни ефекти на отделните представители на класа.

При избора на специфичен медикамент от класа АРБ при отделния пациент трябва да се има предвид, че всеки представител на класа има различна химична структура и специфичен фармакологичен профил, който оказва влияние и върху клиничната му ефективност. Следователно, следвайки принципа на медицината на доказателствата, трябва да се избягва обобщаването на резултатите, получени в клинични проучвания при определени клинични състояния с определени представители на класа АРБ.

Прегледът на клиничните проучвания показва, че:

■ Валсартан на фона на стандартна терапия понижава риска от сърдечно-съдови инциденти, и особено риска от инсулт, при пациентите с висок сърдечно-съдов риск. При пациентите със сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция валсартан в добавка към оптимизирана стандартна терапия, включваща АСЕ-инхибитор, сигнификантно понижава заболеваемостта и смъртността и значимо понижава честотата на повторните хоспитализации поради влошаване на сърдечната недостатъчност, като повишава качеството на живота на тези пациенти и редуцира цената на здравните грижи. При пациенти с миокарден инфаркт, усложнен с левокамерна дисфункция, валсартан в монотерапия или в комбинирана терапия понижава заболеваемостта и смъртността и по-

казва протективен ефект, сходен с този на сравнявания АСЕ-инхибитор каптоприл. Следователно, валсартан е АРБ с най-подробна документация на ефектите на различни етапи от сърдечно-съдовия болестен континуум.

■ Лосартан превъзхожда бета-блокера атенолол по отношение на редуцията на риска от инсулт при пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия. При пациенти с диабет тип 2 и нефропатия лосартан в добавка към стандартната терапия редуцира протеинурията и забавя прогресията до терминална бъбречна болест. При пациенти с хронична бъбречна болест лосартан е ефективна терапевтична алтернатива при пациентите с непоносимост към АСЕ-инхибитори.

■ Кангесартан в добавка към стандартната терапия понижава заболеваемостта и смъртността, а така също и честотата на повторни хоспитализации при пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция.

■ Ирбесартан понижава степента на протеинурията и забавя прогресията до терминална бъбречна болест при пациенти с диабет тип 2 и нефропатия.

■ Телмисартан понижава честотата на сърдечно-съдовите инциденти при широк кръг пациенти с висок сърдечно-съдов риск и проявява протективен ефект, подобен на този на АСЕ-инхибитора рамиприл.

■ За останалите АРБ, въпреки че ефективно понижават артериалното налягане, няма данни от големи проучвания по отношение на сърдечно-съдовата и бъбречната прогноза.

Книгопис

1. Dzau V, Braunwald E, and Participants. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121:1244–1262.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2005; 18(5 Pt 1):720–730.
6. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105(3):393–396.
7. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: Part II: AT(1) receptor regulation. *Circulation* 2002; 105(4):530–536.
8. Unger T, Stoppelhaar M. Rationale for double renin-angiotensinaldosterone system blockade. *Am J Cardiol* 2007; 100(3A):25J–31J.
9. Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl N):103–106.

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