

М.Н. Долженко, д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Целесообразно ли применять блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда?

1 сентября этого года в ходе Европейского конгресса кардиологов в Барселоне были оглашены результаты нового проспективного многоцентрового рандомизированного исследования KYOTO Heart Study «Эффекты Валсартана на заболеваемость и смертность у пациентов с неконтролируемой гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых событий», вызвавшие живую дискуссию. Итоговые данные исследования представлял профессор Hiroaki Matsubara из Японии. Чем же объясняется особый интерес к ним?

Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить влияние валсартана на снижение заболеваемости и смертности у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Первичной конечной точкой исследования считали развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Оказалось, что среди 3031 японского пациента с неконтролируемой гипертензией у тех, кто получал валсартан, по сравнению с пациентами, не леченными этим препаратом, относительный риск (ОР) развития стенокардии был меньше на 49%, инсульта — на 45%, а в целом развитие первичной конечной точки отмечалось у 83 по сравнению с 155 пациентами соответственно (ОР 0,55, 95% ДИ 0,42-0,72, $p < 0,001$).

Таким образом, контроль артериального давления (АД) с помощью валсартана привел к достоверному снижению заболеваемости и смертности у пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

Что такое «БРА-парадокс» в свете представлений современной медицинской науки?

В статье М. Strauss и А. Hall была выдвинута концепция «БРА-парадокса», которая заключается в том, что нет доказательств того, что БРА повышают риск развития инфаркта миокарда (ИМ), но нет и доказательств того, что они его снижают. После чего проблема влияния БРА на частоту развития ИМ вызвала широкомасштабные дискуссии и обусловила появление большого количества метаанализов. Достоверно известным на сегодня является тот факт, что БРА эффективно снижают АД, улучшают клиническое течение сердечной недостаточности (СН), уменьшают прогрессирование поражения почек при сахарном диабете, снижают частоту развития инсульта, новых случаев сахарного диабета и пароксизмов фибрилляции предсердий.

Еще в 2004 г. по этому вопросу были опубликованы два метаанализа. Так, по данным V.C. Lee и соавт., было показано, что у пациентов с СН и высоким риском возникновения ИМ прием БРА способствовал снижению смертности от всех причин и госпитализаций по поводу СН по сравнению с плацебо. Кроме того, не было обнаружено различий между влиянием БРА и ИАПФ на конечные точки.

В метаанализе G. Stipropoli и соавт. были получены доказательства того, что при диабетической нефропатии ИАПФ достоверно уменьшают общую смертность (ОР=0,79; $p=0,04$), в то время как не было выявлено влияния БРА на общую смертность (ОР=0,99; $p=0,95$).

В то же время в сентябре 2005 г. в British Medical Journal были опубликованы результаты метаанализа М. McDonald и соавт., который включал данные 19 исследований. Анализировалось влияние БРА на частоту развития ИМ по сравнению с плацебо и ИАПФ. Не было выявлено достоверное влияние БРА на развитие ИМ по сравнению с плацебо (ОР=0,94; $p=0,55$) и с ИАПФ (ОР=1,01; $p=0,91$).

В метаанализе P. Verdecchia и соавт. и в комментарии к нему М. Strauss и соавт. не было обнаружено достоверной разницы во влиянии на развитие ИМ между БРА и ИАПФ (ОР=0,99; нд), БРА и плацебо (ОР=0,96; нд). Авторы делают выводы о том, что данные проведенного метаанализа не подтверждают гипотезу о каком-либо негативном влиянии БРА.

В 2007 г. были опубликованы результаты исследования, в котором анализировалась частота возникновения острого коронарного синдрома (ИМ и нестабильная стенокардия) у 1,4 млн пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет) на фоне приема БРА и ИАПФ в течение 2 лет. Стандартизированный риск госпитализации по поводу острого коронарного синдрома для употреблявших БРА достоверно не отличался от принимавших

ИАПФ и даже был на 11% меньше (ОР = 0,89; CI 0,76-1,04).

При проведении регрессионного Cox-анализа ретроспективного исследования T. Delea и соавт. оказалось, что пациенты, принимавшие валсартан, имели достоверно меньший риск развития кардиоваскулярных и почечных событий (ОР=0,70; $p=0,0015$), чем те, кто лечился метопрололом. По сравнению с лизиноприлом этот риск был также меньшим (ОР=0,89), однако недостоверным ($p=0,198$). Кстати, в исследовании ONTARGET не отмечались различия по влиянию на развитие отдельных конечных точек, в том числе ИМ, БРА и ИАПФ.

В июле 2008 г. опубликованы результаты метаанализа G. Reboldi и соавт. Согласно его результатам, риск развития ИМ на фоне БРА составляет 1,01 (ДИ 0,96-1,07), риск же развития инсульта на фоне применения БРА составил 0,92 (ДИ 0,85-0,99), а это значит, что БРА достоверно ($p=0,036$) по сравнению с ИАПФ снижают риск развития инсульта на 8%.

В метаанализе W. Elliott и S. Basu, в который были включены данные обследования 276 396 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), не были получены данные, указывающие на достоверное отрицательное влияние БРА на развитие коронарных событий.

В другом метаанализе выявили, что по отношению к плацебо риск развития ИМ на фоне приема БРА составил 0,94 (ДИ 0,841-1,060). Таким образом, с одной стороны, накопленные в настоящее время данные не позволяют говорить о том, что БРА увеличивают частоту развития ИМ. С другой — у пациентов с АГ (особенно при наличии гипертрофии левого желудочка, фибрилляции предсердий) или с нефропатией и сахарным диабетом 2 типа возможно назначать БРА в первой линии терапии. Благодаря своим нейропротекторным свойствам они также могут служить основой для первичной и вторичной профилактики инсульта.

Кроме того, учитывая данные последнего исследования KYOTO Heart Study по влиянию валсартана на заболеваемость и смертность у пациентов с неконтролируемой АГ, можно говорить о том, что валсартан снижает риск развития нестабильной стенокардии и инсульта.

Таким образом, сегодня мы можем утверждать, что проблемы «БРА-парадокса» не существует.

Опыт использования БРА у пациентов, перенесших ИМ

Эффективность БРА у пациентов, перенесших ИМ, изучалась в двух исследованиях — OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) и VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial). В первом из них сравнивали влияние каптоприла и лосартана на выживаемость больных, перенесших ИМ. В исследовании приняли участие 5477 пациентов с клиническими проявлениями СН и/или признаками систолической дисфункции левого желудочка в острой фазе ИМ, либо недавним ИМ передней стенки левого желудочка с зубцом Q, либо повторным ИМ в зоне рубцов без признаков СН. В течение первых 10 дней с момента появления симптомов заболевания пациентам назначали лосартан в дозе 12,5-50 мг/сут или каптоприл 12,5-50 мг 3 раза в день. Наблюдали за пациентами в среднем 2,7 года.

Первичной конечной точкой исследования была общая смертность, уровень которой был достоверно выше в группе лосартана по сравнению с группой каптоприла (18 и 16% соответственно). Сердечно-сосудистая смертность также была выше в группе лосартана (15 и 13% соответственно). Достоверные различия в сподобности препаратов предотвращать внезапную смерть и замедлять прогрессирование хронической СН выявлены не были. Так называемый анализ non-inferiority (то есть «препарат не

хуже») показал, что лосартан оказывает менее выраженное положительное влияние, чем каптоприл, на все конечные точки, в том числе на общую смертность. Однако терапия лосартаном характеризовалась лучшей переносимостью, высокая приверженность к ней пациентов сохранялась на протяжении более длительного периода. Исследование OPTIMAAL не подтвердило целесообразность назначения лосартана больным с острым ИМ.

В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании VALIANT, проводившемся в трех параллельных группах сравнения, напротив, удалось показать, что все изучаемые атеросклеротические события происходили со сходной частотой в группах каптоприла и валсартана. Эффективность валсартана в снижении частоты атеросклеротических событий по результатам данного клинического испытания была сопоставима с таковой ИАПФ даже в случаях, когда их применяли в дополнение к базисной терапии, направленной на вторичную профилактику.

Действительно ли эффективно и безопасно применять валсартан у пациентов, перенесших ИМ, с подъемом сегмента ST на фоне СН и/или систолической дисфункции левого желудочка? Результаты исследования VALIANT

VALIANT — одно из крупнейших многоцентровых исследований, проведенное в 931 центре 24 стран мира. В нем приняли участие пациенты, соответствовавшие критериям включения любого из трех базовых исследований — SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) или TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation). Все они были включены и рандомизированы в период между 12 ч и 10 днями от начала острого ИМ при наличии систолической дисфункции левого желудочка, клинических признаков СН или сочетания этих состояний. Прием ИАПФ или БРА был прекращен по меньшей мере за 12 ч до включения. Больные были рандомизированы в группы приема каптоприла (до 50 мг 3 раза в сутки), валсартана (до 160 мг 2 раза в сутки) или комбинации этих двух препаратов (каптоприл до 50 мг 3 раза в сутки и валсартан 80 мг 2 раза в сутки). Длительность наблюдения составила в среднем 24,7 мес. Целевая доза препарата достигалась поэтапно путем титрования; каждое последующее повышение дозы осуществлялось по решению исследователя с учетом состояния пациента.

В результате, во всех группах сравнения были получены практически одинаковые показатели смертности. Относительный риск смерти по любой причине в группе валсартана по сравнению с группой каптоприла составил 1,0 (97,5% ДИ 0,9-1,11; $p=0,98$), в группе комбинированной терапии по сравнению с группой каптоприла — 0,98 (97,5% ДИ от 0,89 до 1,09; $p=0,73$).

Частота вторичной конечной точки, включавшей случаи сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ и госпитализации в связи с СН, во всех трех группах также отличалась незначительно. Некоторая тенденция к уменьшению количества пациентов с ИМ и инсультом была отмечена в группе комбинированной терапии, хотя различия не были статистически достоверными (рис.), а общее количество инсультов было небольшим (приблизительно у 4% пациентов). Такая же тенденция наблюдалась в соотношении показателей частоты госпитализаций по поводу ИМ и СН. Различия между тремя группами лечения в отношении общего количества эпизодов стенокардии выявлены не были. Не отмечалась и статистически достоверная разница между группами лечения по частоте проведения коронарных реваскуляризаций, которым подверглись после включения примерно 25% пациентов.



М.Н. Долженко

По критерию эффективности non-inferiority терапия валсартаном не уступала таковой каптоприлом. Результаты финальных подсчетов позволили заключить, что БРА не уступает каптоприлу — препарату с доказанной эффективностью — по влиянию на общую смертность и другие конечные точки. В общем, терапия валсартаном позволяет снизить риск смерти от любой причины на 25%.

Результаты, полученные в исследовании VALIANT, имеют большое значение для клинической практики. Арсенал препаратов для лечения пациентов, перенесших ИМ, пополнился еще одним высокоэффективным средством — валсартаном. Важно подчеркнуть, что речь идет в большей степени о терапии пациентов с ИМ в анамнезе, а не только о терапии острого ИМ, поскольку исследование VALIANT начиналось в остром периоде ИМ и продолжалось около 2 лет. Валсартан стал первым БРА, среди показаний к применению которого указывается перенесенный ИМ. В Украине валсартан существует под названием Вальсакор (KRKA, Словения).

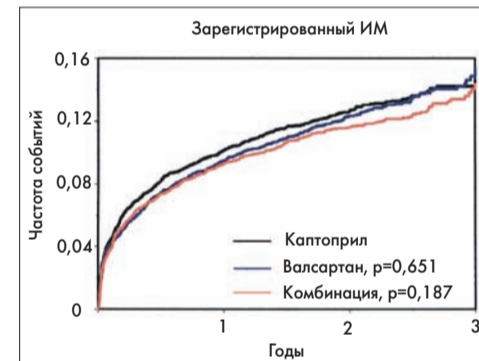


Рис. Кумулятивные кривые Kaplan-Meier для фатальных и нефатальных ИМ в трех группах лечения исследования VALIANT

Начальная доза Вальсакора при остром ИМ составляет 20 мг 2 раза в сутки, а целевая — 160 мг 2 раза в сутки. Целевой дозы следует достигать путем поэтапного титрования, режим которого напрямую определяет клиническое состояние пациента. При хорошей переносимости препарата необходимо стремиться к достижению целевой дозы, которая позволяет обеспечить максимальное снижение смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости. При АГ Вальсакор назначается по 80 мг 1 раз в сутки, при необходимости титруется до 160 мг 1 раз в сутки или комбинируется с диуретиком.

Подводя итог, следует отметить, что РААС является одной из основных мишеней фармакотерапевтического воздействия при кардиоваскулярной патологии, и БРА, действующие на уровне АТ₁-рецепторов, имеют определенные преимущества перед ИАПФ. В настоящее время обнаруживается все больше новых показаний к назначению БРА. На данный момент практически все БРА доказали свою эффективность при АГ и нефропатии.

Клиническое испытание VALIANT стало первым исследованием, результаты которого подтвердили эффективность и безопасность применения одного из БРА — валсартана — у пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST на фоне СН и/или систолической дисфункции левого желудочка.

Согласно международным рекомендациям валсартан назначают пациентам, перенесшим ИМ, больным с хронической СН при непереносимости ИАПФ либо в качестве альтернативы. Если при выборе препарата для регулярного приема руководствоваться критериями доказанной эффективности и безопасности, то назначение Вальсакора таким пациентам представляется оправданным.

Список литературы находится в редакции.