

Блокаторы рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности: поиски «золота» длиной в полтора десятилетия

Л.Г. Воронков

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

Предыстория: ренин-ангиотензиновая система (РАС) как терапевтическая мишень при хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Как известно, РАС представляет собой многокомпонентную энзимно-гормональную систему, которой принадлежит ключевая роль в регуляции давления в сосудистой системе и объема жидкости в организме. Наряду с симпато-адреналовой системой РАС способна обеспечивать как быстрые, так и долговременные адаптивные реакции кровообращения в ответ на многообразные изменения гомеостаза. Клиническое значение РАС определяется прежде всего ролью ее гиперактивации в развитии и прогрессировании таких состояний, как артериальная гипертензия (АГ) и ХСН. Напомним (рис. 1),

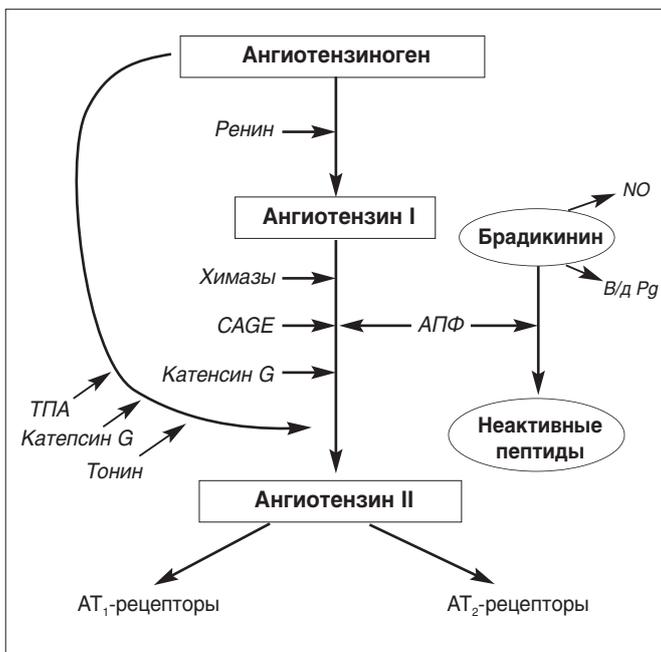


Рис. 1. Схема функционирования РАС

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; NO – оксид азота; ТПА – тканевой активатор плазминогена; В/д Pg – вазодилаторные простагландины. CAGE – chymostatin-sensitive angiotensin I-generating enzyme – химазоподобный фермент.

что первичным субстратом РАС выступает α_2 -глобулин ангиотензиноген, который под влиянием ренина (энзим, вырабатываемый юктагломерулярными клетками афферентных артериол почек) трансформируется в биологически неактивный, относительно короткоживущий пептид ангиотензин I (AI), который, в свою очередь, превращается в ангиотензин II (AII) – основной эффекторный гормон РАС. Образование AII может осуществляться как путем его превращения из AI под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (так называемый АПФ-зависимый путь), так и под влиянием целого ряда других энзимов, катализирующих процесс его образования либо из того же AI, либо непосредственно из ангиотензиногена – так называемые АПФ-независимые пути образования AII. Из рисунка 1 также видно, что одновременно с преобразованием AI в AII АПФ катализирует процесс распада в тканях брадикинина – мощного вазорелаксирующего и антипролиферативного агента, который, кроме того, стимулирует синтез эндотелием таких важнейших контррегуляторных сосудистых факторов, как оксид азота и вазодилаторные простагландины (простациклин, PgE₂). По этой причине активации РАС закономерно сопутствует угнетение ряда контррегулярных физиологических эффектов, опосредуемых через брадикинин и через вышеуказанные брадикининзависимые молекулы, важнейшими из которых являются эндотелийзависимая вазорелаксация и контроль активации агрегации тромбоцитов. AII, взаимодействуя со своими тканевыми рецепторами первого типа (AT₁), обуславливает целый спектр специфических адаптивных физиологических эффектов мобилизационной направленности (табл. 1). Одновременно действуя через свои рецепторы второго типа (AT₂), AII опосредует физиологические эффекты, носящие потенциально контррегуляторный характер по отношению к таковым, реализующимся через AT₁-рецепторы (табл. 1).

Начиная с 1946 г., когда А. Merrill et al. впервые продемонстрировали повышение активности ренина плазмы у больных с ХСН, накоплены многочисленные данные, касающиеся активации РАС при этом синдроме. В частности, установлено, что уровни циркулирующих компонентов РАС (ренин, ангиотензин II) находятся в прямой зависимости с выраженностью циркуляторных нарушений и с показателем смертности пациентов с клинически манифестированной ХСН [1, 2]. При ХСН активация РАС рассматривается как адаптивная реакция, направленная на поддержание достаточного тканевого перфузионного давления в ответ на снижение сердечного выброса. С прогрессированием дисфункции сердца активация РАС нарастает, утрачивает вышеуказанное компенсаторное значение и, способствуя по принципу порочного круга дальнейшей перегрузке сердца и усугублению метаболических сдвигов, становится одним из ведущих факторов клинического усугубления ХСН. К числу АП-зависимых эффектов, играющих существенную роль в прогрессировании ХСН, относятся его вазоконстрикторное действие, стимуляция гипертрофии кардиомиоцитов и образования коллагена в миокарде, стимуляция синтеза альдостерона, эндотелина-1 и секреции вазопрессина (антидиуретического гормона), стимуляция как центрального, так и периферического звеньев симпато-адреналовой системы, проаритмогенный эффект, а также стимуляция

энзимов, опосредующих оксидантное (свободнорадикальное) повреждение тканей. Идея блокирования РАС, как одного из ключевых патогенетических звеньев ХСН, была успешно реализована во внедрении в клиническую практику ингибиторов АПФ (ИАПФ), результатом действия которых является угнетение вышеуказанных патогенных механизмов АП, а клинический результат применения состоит в замедлении прогрессирования ХСН и улучшении выживаемости таких пациентов [3]. Следует отметить, что в реализации вышеуказанного благоприятного прогноз моделирующего действия ИАПФ при ХСН, наряду с угнетением образования АП, немаловажная роль придается предотвращению АПФ-зависимого распада брадикинина – так называемой брадикинин-потенцирующей «ветви» их действия [4].

«Золотая жила»: концепция блокаторов ангиотензина II (БРА) при ХСН

Уже в начале 90-х гг. по мере накопления опыта применения ИАПФ при АГ и ХСН и дальнейшего развития представлений о функционировании РАС стало очевидным, что фармакологическое угнетение АПФ хотя и обнаружило свою действенность в клинике, тем не менее не является свободным от ряда недостатков, могущих иметь клиническое значение. Первая группа соответствующих проблем связана с вышеуказанной брадикининпотенцирующей

Таблица 1. Физиологические эффекты ангиотензина II

Органы (ткани)	Опосредуемые через AT ₁ -рецепторы	Опосредуемые через AT ₂ -рецепторы
Сердце	Стимуляция гипертрофии кардиомиоцитов Пролиферация соединительной ткани Инотропная стимуляция	Подавление роста кардиомиоцитов Подавление пролиферации фибробластов и образования коллагеновых волокон Регуляция апоптоза Отрицательный хронотропный эффект
Сосуды	Вазоконстрикция Стимуляция синтеза эндотелина-1 Стимуляция гипертрофии гладкомышечного слоя артерий	Вазодилатация Стимуляция секреции брадикинина и синтеза оксида азота Ограничение гипертрофии гладкомышечного слоя артерий
Почки	Задержка Na ⁺ Повышение внутривенечного давления Стимуляция гипертрофии мезангиума	Натрийурез Стимуляция синтеза оксида азота Антипролиферативный эффект
Надпочечники	Стимуляция синтеза альдостерона	
Центральная и вегетативная нервная система	Стимуляция секреции вазопрессина Стимуляция жажды Стимуляция высвобождения норадреналина	
Различные ткани	Стимуляция образования свободных радикалов	

«ветвью» действия АПФ. Повышение под влиянием ИАПФ концентрации в бронхах брадикинина (а также другого пептида – субстанции Р) обуславливает кашлевой рефлекс у 5-15% пациентов, принимающих препараты этого класса, что нередко служит причиной их отмены. Другим побочным эффектом ИАПФ, сопряженным с аккумуляцией брадикинина в тканях, является ангионевротический отек, как известно, рассматриваемый как потенциально опасное осложнение. Наконец, в начале 1990-х гг. существовали определенные, базировавшиеся на результатах ряда клинических работ, опасения относительно того, что назначение аспирина (показанного многим пациентам с коронарной ХСН) совместно с ИАПФ может снижать клинико-гемодинамическую эффективность последних за счет блокады ацетилсалициловой кислотой синтеза вазодилаторных простагландинов, синтез которых через потенцирование брадикинина стимулируют ИАПФ.

В то же время были получены клинические и экспериментальные данные, подтверждающие далеко не полный характер блокады образования АП с помощью ИАПФ. Так, в частности, было установлено, что даже высокие дозы ИАПФ не предупреждают повышение циркулирующего АП при физической нагрузке [5], а первоначальное снижение высокой концентрации АП в плазме у пациентов с ХСН на фоне приема ИАПФ сменяется у части пациентов восстановлением его прежнего уровня на фоне длительного лечения [6]. Для объяснения приведенных фактов была выдвинута рабочая гипотеза о компенсаторной активации не АПФ-зависимых ферментативных путей образования АП в условиях блокады АПФ. В пользу такого предположения, в частности, свидетельствовали данные фармакологических исследований, показавшие, что в миокарде пациентов с дилатационной и ишемической кардиомиопатией блокада АПФ с помощью каптоприла предотвращает образование не более чем 11% всего АП, а ведущая роль в образовании АП в данном случае принадлежит кардиальным химазам [7]. На этом фоне закономерно родилась идея воспрепятствования потенциально патогенным эффектам АП не путем подавления его образования, а путем блокады его взаимодействия с соответствующими (АТ₁-типа) тканевыми рецепторами. При этом на основании полученных к тому времени данных было сделано предположение, что дополнительным клинически полезным следствием селективной блокады АТ₁-рецепторов может стать реципрокная по отношению к последней активация АТ₂-рецепторов, которые, как уже указывалось выше, опосредуют контррегуляторные физиологические эффекты того же АП

(натрийуретическое и антипролиферативное действие, кининнезависимая стимуляция синтеза NO, регуляция апоптоза и др.). В качестве основного преимущества вышеуказанного подхода рассматривалась полная, а следовательно, потенциально более надежная в сравнении с ИАПФ, блокада патогенных эффектов активации РАС, которая, как ожидалось, могла найти свое отражение в результатах соответствующих сравнительных клинических исследований в первую очередь у пациентов с ХСН. Другим вполне очевидным клиническим преимуществом БРА представлялось отсутствие у них в отличие от ИАПФ брадикининпотенцирующей составляющей их действия, что а priori предполагает невозможность возникновения на фоне их приема таких побочных реакций (строго говоря, непреодолимых), как сухой кашель и ангионевротический отек, а также невозможность предполагаемого их негативного взаимодействия с ацетилсалициловой кислотой (АСК). Наряду с этим оставалось неясным, в какой мере отсутствие у БРА терапевтически полезного брадикининпотенцирующего действия может повлиять на окончательные результаты их будущего клинического сопоставления с ИАПФ. Результаты плацебо-контролируемых клинических испытаний первого синтезированного непептидного БРА – лозартана (50 мг в сутки) продемонстрировали его высокую клиническую переносимость и сопоставимость его благоприятного влияния на клинические показатели и толерантность к нагрузке с таковым у эналаприла (20 мг в сутки); при этом замена лозартана на эналаприл не сопровождалась клиническим ухудшением [8, 9]. Вскоре после этого наступило время масштабных мультицентровых клинических испытаний эффективности и безопасности БРА при ХСН, в которых главное внимание было сфокусировано на оценке их влияния на показатели клинического прогноза этой категории пациентов.

Первое «золото»: результаты исследования ELITE

В первое из них – ELITE (1997), первостепенной целью которого было сравнение безопасности лечения (в частности, частоты азотемии) каптоприлом и лозартаном больных с ХСН, было включено 722 пациента II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA с ФВ ЛЖ <40%, 352 из которых в дополнение к стандартному лечению назначали лозартан (до 50 мг в сутки, в среднем 46 мг), а остальным (370) – каптоприл (до 150 мг в сутки, в среднем – 122 мг). К концу наблюдения, составившего 48 нед, оказалось, что оба препарата в сопоставимой мере улучшали ФК пациентов и уменьшали потребность в их госпитализациях в связи с усугублением признаков СН, однако наблюдалась статистически

достоверная ($p=0,035$) разница между числом зарегистрированных за данный период смертельных исходов между группами лозартана (17, или 4,8%) и каптоприла (32, или 8,7%), что выразилось в относительном снижении риска смерти на 46%. Наряду с этим лозартан характеризовался лучшей переносимостью, о чем свидетельствовала достоверно меньшая ($p<0,002$) частота любых побочных явлений в группе пациентов, принимавших лозартан в сравнении с больными, принимавшими каптоприл. При этом вышеуказанная разница определялась отсутствием в группе лозартана таких свойственных ИАПФ побочных эффектов, как кашель, нарушения вкуса, кожная сыпь, ангионевротический отек [10].

Весьма обнадеживающие результаты исследования ELITE не могли, тем не менее, явиться базой для каких-либо выводов о роли лозартана в лечении ХСН. Во-первых, данное испытание носило сугубо пилотный характер, и показатели смертности пациентов не являлись его первостепенной точкой. Во-вторых, вполне очевидными были его недостаточная «статистическая мощность» (всего 722 испытуемых) и недостаточно длительный (менее года) срок клинического наблюдения, что подразумевало значительную вероятность вклада случайных факторов в полученные статистические результаты. Прояснить ситуацию должно было более масштабное испытание лозартана при ХСН.

Несостоявшееся Эльдорадо: результаты исследования ELITE II

Соответствующее исследование ELITE II было выполнено в 1997-2000 гг. в 289 клинических центрах 46 стран и охватило в общей сложности 3152 пациента старше 60 лет с II-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $<40\%$, половине из которых к базисному лечению (см. ниже) присоединяли лозартан (до 50 мг в сутки), а другой половине – каптоприл (до 150 мг в сутки). По структуре базисного лечения (включавшего диуретики, сердечные гликозиды, бета-блокаторы (ББ) и АСК), величине ФВ ЛЖ и основным клинико-гемодинамическим показателям испытуемые группы были сопоставимы; средняя продолжительность наблюдения составила 1,5 года. Как и предыдущее испытание – ELITE, исследование ELITE II носило двойной слепой плацебо-контролируемый характер. В качестве первичной конечной точки была принята частота смерти от любых причин, а в качестве вторичных – внезапная сердечная смерть (ВСС), в том числе после успешной реанимации, частота госпитализаций, других сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты ELITE II, опубликованные в 2000 г., сыграли в известной мере эффект «холодного душа» по отношению к тогдашней оценке клинических перспектив БРА (лозартана) при ХСН. Не было обнаружено статистически достоверных различий между испытываемыми группами ни по первичной конечной точке (смертность от любых причин), ни по частоте госпитализаций по любой причине, ни по причине усугубления СН, ни по комбинированному показателю «смертность от любых причин либо госпитализация по любой причине». Более того, в группе пациентов, принимавших лозартан, частота случаев ВСС оказалась на 25% большей, чем в группе каптоприла (соответственно у 9,0% и 7,3% наблюдавшихся больных), хотя данное различие несколько не «дотянуло» до статистической достоверности ($p=0,08$). Одновременно обнаружилось, что прекращение лечения в связи с его побочными эффектами реже имело место в группе лозартана, чем в группе каптоприла, – соответственно у 9,7% и 14,7% пациентов (разница высокодостоверна – $p<0,001$), что было обусловлено в первую очередь впечатляющим различием между группами в частоте случаев сухого кашля (в 9 раз реже на фоне лозартана) [11].

Группа координаторов проекта ELITE II во главе с известными специалистами В. Pitt и Р. Poole-Wilson обобщили его итоги в нескольких хорошо взвешенных положениях, прямо вытекающих из его результатов: лозартан проявляет сходное с ИАПФ действие при СН; до выяснения вопроса, могут ли БРА быть полноценной заменой ИАПФ при СН, последние при данном синдроме должны оставаться препаратами выбора; БРА могут являться полезной альтернативой ИАПФ в случае их непереносимости.

«Самородок» с изъяном: ValHeFT

Следующий шаг вперед в разработке проблемы применения БРА при ХСН был сделан в мультицентровом исследовании ValHeFT, завершившемся в 2001 г. В нем не только проходил соответствующую клиническую проверку другой препарат данной группы – валсартан, но и тестировалась гипотеза о клинических преимуществах так называемой полной блокады РАС при ХСН с помощью комбинированного использования ИАПФ и БРА. С теоретических позиций такой подход позволяет устранить недостатки, присущие назначению ИАПФ и БРА в отдельности. Для ИАПФ это неполная блокада РАС и возможность «ускользания» их эффекта при продолжительном приеме, для БРА – отсутствие у ряда полезных сосудистых эффектов, опосредуемых через брадикининпотенцирующий

механизм действия ИАПФ. В исследование ValHeFT вошло 5010 пациентов с клинически стабильной ХСН и ФВ ЛЖ <40%, 93% из которых принимали в схеме поддерживающей терапии ИАПФ. Пациенты были рандомизированы в две группы, сопоставимые в количественном отношении, по основным клинико-демографическим и гемодинамическим параметрам, а также по структуре базисного медикаментозного лечения. Пациентам одной из групп (5511 человек) к вышеуказанному базисному лечению присоединяли валсартан, другой – плацебо. Дозу валсартана титровали до 160 мг дважды в сутки, средний срок наблюдения больных составил 23 мес.

После подсчета результатов оказалось, что комбинированной конечной точки (смертельный исход либо успешная реанимация после остановки сердца, либо переход на внутривенную инотропную/вазодилаторную терапию, либо госпитализация по поводу усугубления ХСН) достигли 32% пациентов в группе плацебо и 28,8% – в группе валсартана, что выразилось в снижении соответствующего риска на 13%, притом статистически достоверном ($p=0,009$). При этом выяснилось, что вышеуказанный благоприятный результат был достигнут за счет достоверно меньшего (на 28%, $p<0,001$) числа госпитализаций по поводу усугубления СН в группе валсартана, в то время как частота смертельных исходов в группах валсартана и плацебо оказалась практически идентичной (соответственно 19,7% и 19,4 %) [12]. Таким образом, в исследовании ValHeFT впервые удалось показать, что присоединение валсартана к поддерживающему лечению пациентов с ХСН, включающему ИАПФ, способно улучшать клиническое течение последней и потому может быть целесообразным. В то же время отсутствие улучшения долгосрочной выживаемости таких больных в результате добавления валсартана к ИАПФ в известной мере охладило энтузиазм исследователей, заранее уготовивших данному подходу роль «прорыва» в лечении ХСН.

Помимо главного, анализ базы данных исследования ValHeFT позволил получить ряд дополнительных результатов, которые, однако, явились отнюдь не второстепенными по своему клиническому значению. Во-первых, в относительно небольшой (7% от всех обследованных) группе пациентов, не получавших по тем или иным причинам ИАПФ, применению валсартана сопутствовало достоверно ($p=0,012$) меньшее число смертельных исходов по сравнению с группой плацебо, что впервые (хотя и с оговоркой – ввиду немногочисленности выборки) продемонстрировало способность БРА снижать риск смерти пациентов с ХСН. Во-вторых, неожиданно оказалось, что среди пациентов, принимавших

одновременно ИАПФ и ББ (1610 человек, или 35% от общего числа испытуемых), прием валсартана сопровождался в сравнении с плацебо достоверно ($p=0,009$) большей частотой смертельных исходов. Данный факт хотя и не смог получить строго аргументированного объяснения, поставил под сомнение целесообразность комбинирования при ХСН трех нейрогуморальных антагонистов (ИАПФ + ББ + БРА), инициировав научную дискуссию о возможном существовании того предела в последовательном блокировании нейро-гуморальных систем при ХСН, за которым последнее может быть скорее вредным, нежели благоприятным с патофизиологической точки зрения.

С учетом обнародования в 2001 году новых международных (ESC) рекомендаций по диагностике и лечению ХСН, впервые оговоривших применение ББ у таких пациентов в качестве обязательного стандартного подхода, основной результат исследования ValHeFT, оказался маловостребованным. В сложившейся ситуации назначение БРА представлялось клинически оправданным лишь у пациентов, получавших ИАПФ и одновременно не получавших ББ вследствие их непереносимости или не переносивших ИАПФ, то есть в общей сложности никак не более чем в 15-20% всех случаев ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. Вместе с тем в свете накапливающихся данных о подчас существенных фармакологических различиях между представителями одного и того же класса кардиоваскулярных средств (ИАПФ, ББ), отражающихся соответственным образом и на их клинических свойствах, вполне оправданной выглядела идея проведения мультицентрового исследования при ХСН другого сартана. В качестве такового был выбран кандесартан, для испытания которого была разработана наиболее масштабная в сравнении с предыдущими исследованиями БРА клиническая программа.

Шарм настоящего «золота»: результаты программы CHARM

Дизайн программы CHARM, охватившей в общей сложности 7601 пациента, предусматривал решение одновременно нескольких актуальных клинических задач, в связи с чем состоял из трех «ветвей», каждая из которых представляла собой самостоятельное многоцентровое исследование.

Первой из таких задач было окончательное выяснение вопроса, существует ли вообще у БРА преимущество перед плацебо во влиянии на долгосрочный прогноз ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. Действительно, в двух предыдущих крупных испытаниях БРА при ХСН сартан либо прямо

сравнивался с плацебо, либо сравнивался с плацебо уже после его присоединения к терапии ИАПФ (ValHeFT). Полученное при субанализе исследования ValHeFT в сравнении с плацебо снижение риска смерти на фоне приема валсартана в группе пациентов, не получавших ИАПФ, могло расцениваться лишь как предварительный («пилотный») результат, ввиду относительной немногочисленности данной группы. С этой целью было отобрано 2028 больных с ХСН и ФВ ЛЖ <40%, по разным причинам не переносящих ИАПФ, половине из которых к базисному лечению диуретиком присоединяли кандесартан, а другой – плацебо.

Второй клинической задачей было выяснение вопроса, влияет ли присоединение кандесартана к ИАПФ на долгосрочное клиническое течение ХСН. Эта вторая ветвь исследования CHARM-Added, охватившая в общей сложности 2548 пациентов (1278 – кандесартан, 1272 – плацебо), отобразила подход, аналогичный таковому в исследовании ValHeFT.

Третья задача, поставленная организаторами исследования, вообще не имела аналогов, поскольку поставила целью оценить возможности влияния кандесартана на клиническое течение ХСН у пациентов с так называемой сохраненной систолической функцией ЛЖ (ССФЛЖ). Несмотря на бесспорную актуальность данной клинической проблемы (на долю ССФЛЖ приходится до половины всех случаев), до 2003 г. вообще отсутствовали результаты завершенных многоцентровых исследований каких-либо классов фармакологических средств на клиническое течение данного варианта ХСН. С соответствующей целью была сформирована третья «ветвь» программы CHARM – CHARM-Preserved, охватившая 3023 пациента с ФВ ЛЖ >40% (1514 – кандесартан, 1509 – плацебо), 55% из которых получали ББ и около 20% – ИАПФ, причем указанные проценты в группах кандесартана и плацебо практически не различались. Целевая доза кандесартана составила 32 мг.

Какими же оказались и что дали клинической практике результаты каждой из «ветвей» программы CHARM?

CHARM-Alternative. Прием кандесартана в качестве альтернативы ИАПФ (в среднем в течение 33 месяцев) сопровождался высокодостоверным ($p=0,0004$) снижением смерти пациентов вследствие сердечно-сосудистых причин или госпитализаций по поводу СН в сравнении с плацебо на 23% [13]. Данный результат дал возможность рекомендовать кандесартан как предпочтительный БРА у пациентов с ХСН, не переносящих ИАПФ, в качестве альтернативы последним.

CHARM-Added. Лечение кандесартаном в дополнение к ИАПФ в течение в среднем 41 мес было сопряжено с достоверным ($p=0,011$) снижением риска кардиоваскулярной смерти или госпитализаций по поводу СН в сравнении с плацебо на 15%. Этот результат был достигнут в равной мере за счет как достоверного снижения частоты смертельных исходов по сердечно-сосудистым причинам ($p=0,029$), так и достоверного снижения частоты числа обусловленных усугублением СН госпитализаций ($p=0,018$). В отличие от исследования ValHeFT сочетание ИАПФ, БРА и ББ (55% всех пациентов) не только не сопровождалось увеличением риска смерти, но и ассоциировалось с тенденцией (хотя и недостоверной – $p=0,20$) к его снижению [14]. Таким образом, исследование CHARM-Added показало, что комбинирование ИАПФ с БРА (а именно с кандесартаном) улучшает долговременный клинический прогноз ХСН, причем сочетанный прием ИАПФ, ББ и кандесартана не сопряжен с увеличением риска смерти пациентов в отличие от сочетанного приема ИАПФ, БРА и валсартана в исследовании ValHeFT. Эти данные показали, что дискуссия о комбинировании нейрогуморальных антагонистов трех вышеуказанных классов при ХСН должна носить более предметный характер, а именно базироваться на данных доказательной медицины, полученных в отношении конкретных их представителей.

Проведенный в последующем дополнительный анализ исследования CHARM-Added позволил установить еще одно важное с клинической точки зрения обстоятельство. Оказалось, что благоприятное влияние кандесартана на клинический прогноз ХСН у пациентов, принимавших максимальную официальную рекомендованную дозу ИАПФ, не снижалось; более того, среди них уменьшение риска достижения первичной конечной точки (то есть сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН) в сравнении с плацебо было даже более выраженным (на 25%), чем в среднем во всей популяции CHARM-Added (на 15%) [15]. Это, с одной стороны, явилось косвенным свидетельством действительно существующих различий в механизмах терапевтического действия ИАПФ и БРА при СН, с другой же – позволило рассматривать улучшение клинического прогноза таких пациентов при комбинировании ИАПФ и кандесартана в исследовании CHARM-Added как вероятный результат потенцирования указанных механизмов.

При анализе объединенной базы данных исследований CHARM-Alternative и CHARM-Added, охватывающей всю популяцию пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, вовлеченных в программу

CHARM (то есть 4576 испытуемых), были получены еще более впечатляющие результаты. Выяснилось, что добавление кандесартана к базисной терапии и последующий его прием продолжительностью до 4 лет (в среднем 40 мес) сопровождался у данной категории пациентов статистически достоверным снижением риска достижения не только первостепенной конечной точки, но всех так называемых второстепенных конечных точек, включая сердечно-сосудистую смерть и смерть от любых причин (табл. 2, рис. 2). При этом, как и ожидалось, кандесартан не влиял на частоту смертельных исходов, обусловленных некардиоваскулярными причинами (рис. 2). Наиболее выраженным (статистически высокодостоверным – $p < 0,001$) было влияние кандесартана на смертность пациентов в течение 1-го и 2-го года наблюдения – снижение на 33% и 20% в сравнении с плацебо соответственно. Дополнительный математический анализ показал, что редуцирующее влияние кандесартана на кардиоваскулярную смертность и госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ не зависел от возраста, пола, ФК по NYHA, наличия АГ, диабета и характера базисной терапии (прием/неприем ИАПФ, ББ, диуретиков, дигоксина, АСК, статинов) и был сопоставим в группе пациентов с различной степенью снижения ФВ ЛЖ (<25% и более 25%) [16]. Кроме того, при отдельном анализе было показано, что у пациентов, принимавших кандесартан в рамках исследований CHARM-Added/CHARM-Alternative, чаще наблюдалось улучшение и реже ухудшение ФК по NYHA в сравнении с принимавшими плацебо [17]. Субанализ объединенной базы данных CHARM-Alternative и CHARM-Added убедительно продемонстрировал высокую целесообразность назначения кандесартана всем пациентам с систолической

дисфункцией ЛЖ независимо от структуры базисной фармакотерапии, поскольку такой подход позволяет добиться как снижения риска кардиоваскулярных катастроф и госпитализаций больных, так и увеличения продолжительности их жизни.

CHARM-Preserved. У пациентов с ХСН и относительно сохраненной <40% ФВ ЛЖ прием кандесартана в среднем в течение 36 мес существенно не влиял на риск смерти от сердечно-сосудистых причин, однако сопровождался отчетливой тенденцией ($p=0,072$) к снижению числа госпитализаций вследствие декомпенсации СН и существенно (на 29%, $p=0,014$) уменьшал общее число их госпитализаций [18].

Обобщение результатов всех трех ветвей программы CHARM (CHARM-Overall) показал, что в целом применение кандесартана ассоциировалось с достоверным на 12% ($p=0,012$) снижением риска смерти

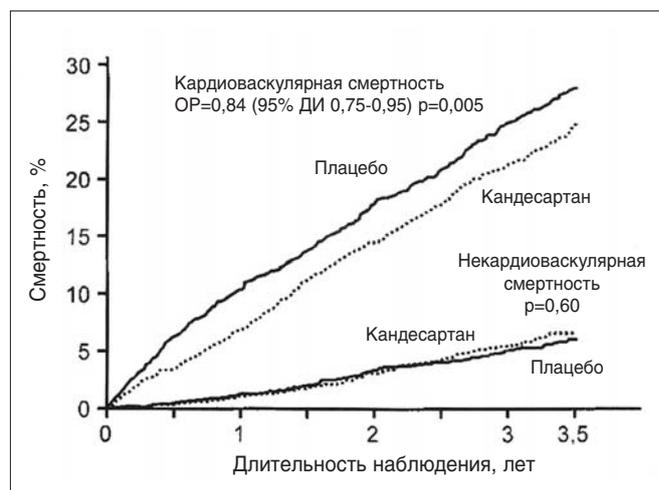


Рис. 2. Влияние кандесартана на смертность пациентов, вошедших в программу CHARM

Таблица 2. Частота достижения конечных точек у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, участвовавших в программе CHARM*

Конечные точки (исходы)	Кандесартан (n=2287), число больных, %	Плацебо (n=2287), число больных, %	Относительное снижение риска, %	p
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН	817 (35,7)	944 (41,3)	18	< 0,001
Сердечно-сосудистая смерть	521 (22,8)	599 (26,2)	16	0,005
Госпитализация по поводу СН	516 (22,5)	642 (28,1)	24	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН или нефатальный ИМ	848 (37,0)	970 (42,4)	18	<0,001
Смерть от любой причины	642 (28,0)	708 (31,0)	12	0,018

* Объединенная база данных исследований CHARM-Alternative и CHARM-Added.

пациентов от сердечно-сосудистых причин и значительным (на 21%, $p=0,0001$) снижением риска их госпитализаций по поводу декомпенсации СН. Снижение соответствующего комбинированного показателя (то есть основной «конечной точки» всей программы) составило 16%, было высокодостоверным ($p<0,0001$) и не зависело от существующего лечения, ФВ ЛЖ, возраста и пола пациентов [19]. Кроме того, применение кандесартана в рамках программы CHARМ было сопряжено с достоверным, на 23%, снижением риска развития нефатального инфаркта миокарда и на 19% – риска возникновения фибрилляции предсердий [20]. Наконец, кандесартан оказывал превентивное действие в отношении развития сахарного диабета (СД), достоверно снижая частоту новых случаев СД на 22% ($p=0,020$) в сравнении с плацебо (рис. 3). Примечательно, что последний эффект кандесартана был сопоставимым у пациентов разного пола и возраста, разного (II или III) ФК по NYHA, у пациентов

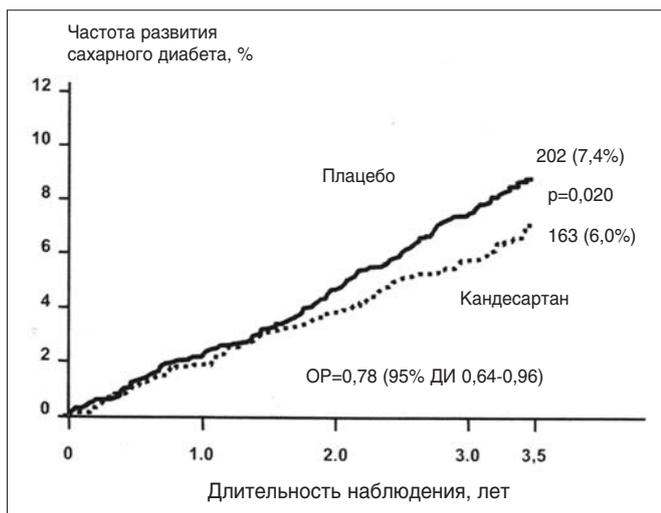


Рис. 3. Влияние кандесартана на риск развития сахарного диабета

с различным индексом массы тела, а также не зависел от структуры базисной фармакотерапии, в том числе от приема ББ и диуретиков, обладающих потенциальным гликемизирующим эффектом [21]. Принимая во внимание установленную роль инсулинорезистентности в прогрессировании ХСН с одной стороны, и известные данные об ухудшении клинического прогноза ХСН в случае присоединения к ней СД – с другой, значение последнего результата для клинической практики представляется существенным.

Результаты программы CHARМ позволили рекомендовать назначение кандесартана всем пациентам с клиническими проявлениями ХСН для улучшения ее клинического течения независимо от степени

сохранности ее систолической функции [19]. Наибольшую же пользу от приема кандесартана получают в виде снижения риска смерти пациенты со сниженной (<40%) ФВ ЛЖ.

Упражнение в «алхимии»: исследование I-PRESERVE

Категория пациентов с несомненными клиническими признаками СН, имеющих нормальную или субнормальную (то есть, по крайней мере, превышающую 45%) ФВ ЛЖ, остается предметом заинтересованного внимания практических кардиологов и одновременно – своего рода научным камнем преткновения для клинических исследователей, занимающихся данной проблемой. Несмотря на несколько лучшую выживаемость таких больных в сравнении с больными с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ, госпитализируемость вышеуказанных групп пациентов по поводу декомпенсации кровообращения является сопоставимой, а патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования СН с сохраненной ФВ ЛЖ, – не до конца ясными. В качестве ведущей причины развития СН у данной категории больных рассматривается нарушение наполнения ЛЖ вследствие его гипертрофии (в первую очередь – на фоне АГ), миокардиального фиброза и укорочения диастолы в случаях тахисистолии.

Идея апробации прогноз-моделирующей эффективности БРА при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ опирается как на обширные доказательства роли РАС в развитии и прогрессировании гипертрофии миокарда, так и на результаты, свидетельствующие о наличии ее системной активации при диастолической СН [22].

Поскольку в первом по счету исследовании такого рода – CHARМ-Preserved – блокада AT_1 -рецепторов с помощью кандесартана приводила к ощутимому снижению числа госпитализаций наблюдавшихся пациентов, однако не влияла на показатели смертности пациентов, оправданным выглядело проведение другого, более масштабного исследования у данной категории больных с другим сартаном. Исследование I-PRESERVE охватило 4128 пациентов в возрасте 60 лет и старше с симптомами СН и ФВ ЛЖ >45%; необходимыми условиями включения в него были наличие минимум одной госпитализации по поводу СН за предшествующие 6 месяцев либо III-IV ФК по NYHA. Ирбесартан (целевая доза 300 мг) либо плацебо назначали в дополнение к базисному лечению (диуретики, ББ, ИАПФ, антагонисты кальция, нитраты, антитромботические средства); средний срок наблюдения пациентов составил 49,5 мес. Оценивалась частота достижения в группах ирбесартана и плацебо первостепенной

конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация по сердечно-сосудистой причине), а также ряда второстепенных. После подсчета результатов выяснилось, что между группой ирбесартана и плацебо отсутствовали значимые различия по частоте достижения первостепенной конечной точки (36% и 37% соответственно, $p=0,35$), а также по всем другим конечным точкам, включая смерть или госпитализацию вследствие СН, сердечно-сосудистую смерть, смерть от любых причин, частоту госпитализаций по поводу СН и др.). Не было зафиксировано статистически значимых различий между группами и по ряду других дополнительных показателей. Единственным благоприятным результатом оказалась хорошая сопоставимая с плацебо переносимость ирбесартана [23].

Обескураживающе негативные результаты испытания ирбесартана в исследовании I-PRESERVE инициировали дискуссию о возможных их причинах. В качестве таковых рассматривались хорошее базисное лечение пациентов, наличие адекватного контроля АД уже в момент начала исследования, а также не вполне точная диагностика СН, то есть наличие других причин одышки (ХОЗЛ, ожирение и др.), поскольку отсутствовала объективизация диастолической функции ЛЖ с помощью ультразвуковых методов, что отмечено самими исследователями. Так или иначе, ожидания в отношении ирбесартана как препарата, могущего быть эффективным у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, не оправдались.

Что же находится у нас в «шкапулке»? или Вместо заключения

Внимательному и непредубежденному читателю, проследившему вместе с автором историю клинических испытаний БРА при ХСН, вполне очевидно, что перспективы использования данного класса препаратов у таких пациентов, скорее всего, оставались бы сомнительными (за исключением их назначения при непереносимости ИАПФ), если бы не результаты программы CHARМ, обозначившие основные показания к назначению БРА у вышеозначенной категории пациентов. В последних рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению СН (2008) в качестве БРА, используемых при ХСН, фигурируют кандесартан (в целевой дозе 32 мг) и валсартан (в целевой дозе 320 мг), которые рекомендуются, во-первых, в случаях непереносимости ИАПФ и, во-вторых, с целью снижения риска смерти вследствие сердечно-сосудистых причин у пациентов с ФВ ЛЖ <40%, с сохраняющимися симптомами ХСН на фоне приема ИАПФ и ББ [24]. Появление в данном

перечне валсартана, продемонстрировавшего в исследовании ValHeFT формальное неблагоприятное клиническое взаимодействие с ББ в структуре «тройной» терапии нейрогуморальными антагонистами (валсартан + ИАПФ + ББ) связано с результатами позднее проведенного крупного (более 14 тыс. больных) мультицентрового исследования VALIANT. В последнем длительный прием комбинации валсартана и каптоприла у постинфарктных пациентов с СН, большинство из которых принимало ББ, хотя и не имел преимуществ во влиянии на показатели клинического прогноза перед приемом каптоприла и валсартана в отдельности, не сопровождался, тем не менее, ухудшением выживаемости пациентов [25].

Кроме того, в разделе цитируемых Европейских рекомендаций редакции 2008 г., посвященном лечению ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, в качестве единственного БРА, имеющего достоверные доказательства улучшения прогноза госпитализаций таких пациентов, упоминается со ссылкой на исследование CHARМ-Preserved кандесартан [24].

Место кандесартана как предпочтительного БРА в современном лечении ХСН подкрепляется рядом его фармакологических преимуществ, могущих иметь клиническое значение. Кандесартан является единственным из клинически актуальных БРА, который принимается внутрь в виде неактивной эстеризованной формы (кандесартана целексетил), быстро и полностью превращающейся уже во время всасывания в кишечнике в активную форму препарата. Благодаря этому фармакокинетика кандесартана не зависит от функции печени, а его концентрация в плазме при приеме фиксированной дозы мало колеблется и является предсказуемой [26]. Среди ряда других БРА кандесартан обнаруживает и большую аффинность (связывающую способность) к AT_1 -рецепторам (в ранговой последовательности): кандесартан = 1,0 (эталонная), телмисартан = 0,1, активный метаболит лозартана Е 3174 = 0,1, тезосартан = 0,05, лозартан = 0,01 [27]. Даже в существенно меньших (соответственно в 20 и в 100 раз) концентрациях, чем ирбесартан и лозартан, кандесартан в большей мере, чем последние, блокирует взаимодействие ангиотензина II с AT_1 -рецепторами [28]. В отличие от лозартана, эпросартана и тезосартана, антагонизм кандесартана к AT_1 -рецепторам носит так называемый непреодолимый характер, что означает невозможность «разблокирования» последних путем повышения концентрации АП в зоне локализации рецептора [27, 28]. Еще одной характерной чертой кандесартана является его способность быстро образовывать стойкий комплекс «рецептор-препарат». Так в эксперименте

установлено, что в указанный химический комплекс на протяжении первых 10 мин экспозиции переходило более 90% кандесартана против 70% EXP 3174, 44% — ирбесартана и 0% — лозартана [29]. Наконец, кандесартан характеризуется наиболее продолжительным в сравнении с другим БРА периодом связывания с АТ₁-рецепторами [30], что а priori определяет длительное сохранение его фармакодинамических эффектов [31].

Завершая очерк тривиальной аналогией между научным поиском и поиском «золота», с их надеждами, разочарованиями и находками, рискнем предположить, что успех кандесартана при ХСН не исчерпывает всех возможностей БРА у таких пациентов и что история этого класса препаратов при ХСН будет иметь свое дальнейшее продолжение.

Литература

1. Benedict C.R., Johnston D.E., Weiner D.H. et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction // *J.Amer. Coll. Cardiol.* — 1994. — V. 23. — P. 1410-1420.
2. Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J. et al. Hormones regulation cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality // *Circulation*. — 1990. — V. 82. — P. 1730-1736.
3. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-inhibitor Myocardial infarction Collaborative Group // *Lancet*. — 2000. — V. 35. — P. 1575-1581.
4. Воронков Л.Г. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-летняя история с продолжением // *Украинский кардиол. журнал*. — 2002. — № 2. — С. 5-9.
5. Aldigier J.C., Huang H., Dalmay F. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase during exercise in human // *J/ Cardiovasc. Pharmacology*. — 1993. — V. 21. — P. 289-295.
6. Roig E., Perez-Villa F., Morales M. et al. Clinical implication of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure // *Eur.Heart.J.* — 2000. — V. 21. — P. 53-57.
7. Urata H., Healy B., Stewart R.W. et al. Angiotensin II — forming pathways in normal and human hearts // *Circulation*. — 1993. — V. 87. — P. 40-48.
8. Crozier J., Ikram H. The acute and chronic effects of losartan in heart failure // *J.Hypertension*. — 1995. — V. 13 (Suppl 1). — P. S 59-S 61.
9. Dickstein K., Chang P., Willenheimer R. et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1995. — V. 26. — P. 438-445.
10. Pitt B., Segal R., Martinez F.A., et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet* — 1997. — V. 349. — P. 747-752.
11. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet*. — 2000. — V. 355. — P. 1582-1587.
12. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotension receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — V. 345. — P. 1667-1675.
13. Granger C.B., Mc Murray J.J.V., Yusuf S. et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // *Lancet* — 2003. — V. 362. — p. 772-777.
14. Mc Murray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K. et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // *Lancet* — 2003. — V. 362. — P. 767-771.
15. Mc Murray J.J.V., Young J.B., Dunlap M.E. et al. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial // *Am Heart J.* — 2006. — V. 151. — P. 985-991.

16. Young I.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A. et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials // *Circulation*. — 2004. — V. 110. — P. 2618-2626.
17. O'Meara E., Solomon S., McMurray J. et al. Effect of candesartan on New York heart association functional class. Results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme // *European Heart J.* — 2004. — V. 25. — P. 1920-1926.
18. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // *Lancet* — 2003. — V. 362. — P. 777-781.
19. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme // *Lancet* — 2003. — V. 362. — P. 759-766.
20. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *Am Heart J.* — 2006. — Vol. 152. — P. 86-92.
21. Yufuf S., Ostergren J.B., Gerstein H.C. et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — P. 48-53.
22. Wells G.L., Little W.C., Role of neurohormones and peripheral vasculature/ In: Diastolic Heart Failure. Eds.: Smiseth O.A., Tendra M.-Springer. — 2008. — P. 71-79.
23. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. For the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction // *New Engl. J. Med.* — 2008. — V. 359. — P. 2456-2467.
24. ECS Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Authors/Task Force Member S: K. Diocckstein, A. Cohen-Solal, G. Filipatos et al. / *Europ. J. Heart Failure*. — 2008. — V. 10. — P. 933-989.
25. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. // *N. Engl.J.Med.* — 2003. — V. 349. — P. 1893-906.
26. Hubner R. Hogerman A.M., Sunzel M., Riddell J. G. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers // *J. Hum. Hypertens.* — 1997. — V. 11 (Suppl 2). — P. 519-525.
27. Timmermans P.B. Pharmacological properties of angiotensin II receptor antagonists // *Can.J.Cardiol.* — 1999. — V. 15. (Suppl F). — P. 26 F-28 F.
28. Vanderheyden P.M., Fierens F.L., de Backer J.-P. et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1 receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1 receptors // *Brit. J. Pharmacol.* — 1999. — V. 126. — P. 1057-1065.
29. Fierens F.L., Vanderheyden P.M., De Backer J.P., Vauquelin G. Insurmountable angiotensin II receptor antagonists: the role of tight antagonist binding // *Europ. J.Pharmacol.* — 1999. — V. 372. — P.199-206.
30. Vanderheyden P.M., Fierens F.L., De Backer J.P., Vauquelin G. Reversible and syntopic interaction between angiotensin receptor antagonists in Chinese hamster ovary cells expressing human angiotensin II type 1 receptors // *Biochem. Pharmacol.* — 2000. — V. 59. — P. 927-935.
31. Lacoureciere G., Asmar R. on behalf of the CHAMP Study group. Comparison of the impact of missed doses of candesartan and losartan in ambulatory hypertensive patients // *Amer. J. Hypertens.* — 1999. — V. 12. — P. 143 A. ■