

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II: ИМЕЮТСЯ ЛИ ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ШИРОКОГО ПРИМЕНЕНИЯ?

Проф. С. Г. КАНОРСКИЙ

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация*

Представлен анализ эффективности и безопасности лечения блокаторами рецепторов к ангиотензину II на основании исследований последнего десятилетия по литературным данным. Отдельно рассмотрены проблемы возможного влияния этих препаратов на риск развития рака и инфаркта миокарда.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов к ангиотензину II, рак, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, инсульт.

Успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний за три последние десятилетия привели к существенному увеличению ожидаемой продолжительности жизни человека. При этом блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА II) — один из немногих классов препаратов, появившихся в распоряжении врачей в этот период. Основное показание для назначения БРА II — артериальная гипертензия, и в связи с исключительно высокой ее распространенностью средства данного класса получают более 200 млн людей, то есть примерно каждый четвертый больной. Причиной этого является не только активная маркетинговая деятельность, но и 15-летний врачебный опыт, утвердивший представления об эффективности и отличной переносимости БРА II [1, 2]. Более 300 тыс. пациентов с артериальной гипертензией, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), перенесенными инфарктом миокарда или инсультом, почечной недостаточностью, атеросклерозом, сахарным диабетом участвовали в тщательно контролируемых исследованиях БРА II со средней продолжительностью 3–5 лет [3, 4]. Частота побочных эффектов БРА II, как правило, оказывалась ниже, чем препаратов сравнения и соответствовала переносимости плацебо.

Ранее для ингибирования гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) были предложены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Поэтому для доказательства целесообразности применения БРА II следовало продемонстрировать какие-либо их преимущества в сравнении с ингибиторами АПФ. У больных с ХСН в исследованиях ELITE I и II [5, 6] лозартан в низкой дозе (50 мг 1 раз в сут) не уступал в эффективности каптоприлу в максимальной дозе (50 мг 3 раза в сут) и вызывал значительно меньше побочных эффектов. Аналогично в исследованиях OPTIMAAL [7] и VALIANT [8] у больных, перенесших инфаркт миокарда, БРА II в низких дозах (лозартан 12,5–50 мг/сут или валсартан

20–160 мг/сут) оказались не менее эффективными в сравнении с каптоприлом (50–150 мг/сут), отличаясь лучшей переносимостью. Ряд преимуществ БРА II отмечался в широко известных исследованиях VAL-HeFT [9] и CHARM [10]. Результаты перечисленных крупных рандомизированных клинических проектов не расценивались в качестве оснований для замены ингибиторов АПФ на БРА II с учетом обширного и многолетнего позитивного опыта применения первых, более низкой их стоимости.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II И ИНФАРКТ МИОКАРДА

В 2004 г. был опубликован мета-анализ, в котором БРА II обвинялись в способности повышать риск развития инфаркта миокарда [11]. Действительно, при блокировании рецепторов к ангиотензину II 1-го типа в организме компенсаторно повышается концентрация этого мощного гуморального фактора. До настоящего времени не ясно, к чему приводит усиленное его воздействие на незаблокированные рецепторы к ангиотензину II 2-го типа. Открыты и другие типы таких рецепторов, а гиперактивность ангиотензина II рассматривается кардиологами как негативное явление (усиление воспаления, пролиферации, ремоделирования, нарушение функции эндотелия, атерогенное, аритмогенное действие и т. д.). Последующие мета-анализы принесли не столь удручающие результаты [12, 13]. В исследовании ONTARGET у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений продемонстрирована сходная способность их предупреждения при лечении телмисартаном (80 мг/сут) или рамиприлом (5–10 мг/сут) [14].

Представляет интерес новый мета-анализ 37 рандомизированных клинических исследований ($n = 147\,020$), в которых БРА II сравнивались с плацебо или иной активной терапией [15]. Число случаев инфаркта миокарда при лечении БРА II не

повышалось (относительный риск 0,99, 95%-ный доверительный интервал от 0,92 до 1,07), также как и риски смерти от любой причины, сердечно-сосудистой смерти или возникновения стенокардии. По мнению авторов, получены убедительные доказательства, опровергающие гипотезу о том, что БРА II повышают частоту развития инфаркта миокарда. Разумеется, нейтральный результат лучше негативного, но известны примеры положительного действия препаратов, ингибирующих РАС. Периндоприл в дозе 8 мг/сут у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, рамиприл в дозе 10 мг/сут у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений достоверно снижали частоту развития инфаркта миокарда на 22 и 21% соответственно [16, 17].

ЕСЛИ БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II, ТО КАКОЙ?

По-видимому, кардиопротективные свойства присущи различным представителям класса БРА II, однако нельзя отождествлять свойства отдельных молекул без учета доказательств, полученных в крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях.

В проекте LIFE ($n = 9193$) уменьшение частоты наступления первичной конечной точки (сумма сердечно-сосудистых смертей, инфарктов миокарда и инсультов) при лечении лозартаном по сравнению с ателололом было обусловлено значительным (на 25%, $p = 0,001$) снижением риска инсульта [18].

В исследовании SCOPE ($n = 4964$) имелось достоверное различие среднего уровня артериального давления на 3,2/1,6 мм рт. ст. в пользу кандесартана, сравнивавшегося с другой антигипертензивной терапией, но частота первичной конечной точки (сумма сердечно-сосудистых смертей, нефатальных инфарктов миокарда и нефатальных инсультов) снижалась несущественно (на 10,9%, $p = 0,19$). При этом в группе кандесартана риск нефатального инсульта оказался ниже на 27,8% ($p = 0,04$), а всех инсультов — на 23,6% ($p = 0,056$) [19].

В проекте VALUE ($n = 15245$) амлодипин снижал артериальное давление в сравнении с валсартаном достоверно больше через 1 мес (на 4,0/2,1 мм рт. ст., $p < 0,001$) и через 1 год (на 1,5/1,3 мм рт. ст., $p < 0,001$). Но сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность при разных вариантах лечения оказались сходными ($p = 0,49$) [20].

В исследовании JIKI-HEART ($n = 3081$) сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность оказалась на 31% ниже при лечении валсартаном по сравнению с терапией без БРА II (6,0% против 9,7%, $p = 0,0002$) при одинаковых уровнях артериального давления [21].

В проекте ONTARGET ($n = 25577$) суммарная частота смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации

по поводу сердечной недостаточности практически не различалась при лечении телмисартаном (16,7%) и рамиприлом (16,5%) [14].

В исследовании KYOTO HEART ($n = 3031$) валсартан снижал суммарную частоту фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией на 45% ($p = 0,00001$) по сравнению с терапией без БРА II при равном уровне артериального давления [22].

К сожалению, представленные результаты наиболее известных крупных исследований не позволяют сделать заключение о превосходстве какого-либо из представителей класса БРА II. Успешные исследования валсартана выполнялись в японской популяции, отличающейся особенно высокой чувствительностью к действию БРА II. Прямых сравнений БРА II в крупных рандомизированных проектах с оценкой клинических исходов не проводилось.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

У пациентов, перенесших инсульт, в исследовании MOSES ($n = 1405$) эпросартан снижал риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения на 25% ($p = 0,03$) по сравнению с нитрендипином при равном уровне артериального давления в группах [23].

В исследовании PRoFESS ($n = 20332$) лечение телмисартаном сопровождалось лишь тенденцией к снижению частоты повторного инсульта на 5% ($p = 0,23$) по сравнению с плацебо, несмотря на существенное (3,8/2,0 мм рт. ст.) различие в уровне артериального давления в пользу БРА II [24].

У больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, лозартан в исследовании OPTIMAAL ($n = 5477$) [7] и валсартан в VALIANT ($n = 14703$) [8] оказались не хуже каптоприла во влиянии на смертность.

У пациентов с ХСН лозартан в исследованиях ELITE ($n = 722$) [5] и ELITE II ($n = 3152$) [6], валсартан — в VAL-HeFT ($n = 5010$) [9] не уступали ингибиторам АПФ в прогностическом плане.

Крупная рандомизированная плацебо-контролируемая программа CHARМ ($n = 7599$), оценивавшая влияние кандесартана на заболеваемость и смертность пациентов с симптомами ХСН, состояла из трех частей. Больным с систолической дисфункцией левого желудочка, получавшим ингибиторы АПФ, кандесартан назначали в дополнение к ним (CHARM-Added, $n = 2548$) или вместо них — при непереносимости (CHARM-Alternative, $n = 2028$). В CHARМ-Preserved ($n = 3023$) участвовали пациенты с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка, у которых кандесартан применялся в дополнение к ингибиторам АПФ или без них. Первичной конечной

точкой в каждом фрагменте CHARМ являлась сумма случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН. В CHARМ-Added кандесартан снижал ее частоту на 15% ($p = 0,011$) при достоверном уменьшении как смертности ($p = 0,029$), так и госпитализаций ($p = 0,014$) [25], а в CHARМ-Alternative — на 23% ($p = 0,0004$) благодаря снижению числа госпитализаций на 32% ($p < 0,0001$) [26]. В CHARМ-Preserved отмечалась тенденция к уменьшению частоты наступления первичной конечной точки при терапии кандесартаном на 11% ($p = 0,118$) [27].

В исследовании I-PRESERVE ($n = 4128$) у больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка ирбесартан снижал суммарную частоту смертельных исходов и госпитализаций по поводу декомпенсации лишь на 5% ($p = 0,35$) по сравнению с плацебо [28].

БРА II эффективны при лечении систолической ХСН, но не приносят успеха у больных ХСН при нормальной фракции выброса левого желудочка, впрочем как и другие современные способы терапии [29]. Не доказано, что БРА II могут предупреждать развитие ХСН [30], тогда как в исследованиях ингибиторов АПФ такие данные удалось получить [17].

ИМЕЕТ ЛИ КАНДЕСАРТАН КАКИЕ-ЛИБО РЕАЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА?

Н. Suzuki и R. Araki [31] заявили, что кандесартан — препарат широко назначающийся в Японии при артериальной гипертензии и ее сочетании с ишемической болезнью сердца на протяжении трех десятилетий, — привел к улучшению сердечно-сосудистых исходов на уровне всей страны.

Показаниями к применению кандесартана являются артериальная гипертензия и ХСН, однако он также весьма эффективен при заболеваниях почек и диабетической нефропатии. Результаты прямого сравнительного исследования позволяют заключить, что антигипертензивный эффект кандесартана выше, чем лозартана, и продолжается значительно дольше [32]. У пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертензией, участвовавших в проекте SCOPE, кандесартан снижал риск инсульта на 42% больше ($p = 0,049$) по сравнению с другой антигипертензивной терапией [33].

Только в исследовании ACCESS ($n = 342$), остановленном досрочно из-за явного превосходства кандесартана у больных с инсультом, наблюдалась польза антигипертензивной терапии, начатой в первые 24 ч от появления неврологического дефицита и продолжавшейся 7 дн. В группах кандесартана и плацебо 12-месячная смертность составляла 2,9 и 7,2%, частота сердечно-сосудистых осложнений — 9,8 и 18,7% соответственно [34]. Эти результаты не удалось подтвердить в новом крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SCAST ($n = 2029$), в котором

кандесартан назначался с первого дня инсульта при систолическом артериальном давлении выше 140 мм рт. ст. в дозе 4 мг/сут с ее повышением до 16 мг/сут на 3–7-й день. Суммарная частота сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта за 6 мес составляла 11,7 и 11,3% ($p = 0,52$) в группе БРА II и плацебо соответственно, несмотря на существенное снижение артериального давления кандесартаном (147/82 против 152/84 мм рт. ст., $p < 0,001$). Функциональный статус больных по шкале Rankin оказался достоверно хуже ($p = 0,048$) при лечении БРА II. Авторы работы пришли к выводу, на котором давно настаивали неврологи, — рутинное назначение антигипертензивных препаратов в первую неделю инсульта не показано [35].

Кандесартан, единственный из класса БРА II, оценивался в качестве средства предупреждения трансформации предгипертензии, регистрирующейся у 30% взрослого населения, в артериальную гипертензию. В исследовании TROPHY ($n = 809$) участвовали люди с высоким нормальным артериальным давлением, которых рандомизировали для приема плацебо в течение 4 лет или кандесартана по 16 мг/сут 2 года, затем плацебо еще 2 года. За первые 2 года БРА II обеспечил снижение абсолютного и относительного риска артериальной гипертензии на 26,8 и 66,3%, через 4 года — на 9,8 и 15,6% соответственно. Однако, учитывая клинические и финансовые последствия лечения 1/3 взрослого населения, широкое внедрение полученных результатов в практику пока отложено [36].

Несмотря на позитивный опыт применения кандесартана в исследовании CHARМ-Added [25], по данным мета-анализа 9 исследований ($n = 18160$) добавление БРА II к ингибитору АПФ приводит к опасному повышению риска артериальной гипотензии, ухудшению функции почек, гиперкалиемии и другим неблагоприятным эффектам. Поэтому применение указанной комбинации возможно лишь у некоторых пациентов с высоким риском, например при фракции выброса левого желудочка менее 40% и сохранении симптомов ХСН на фоне лечения ингибиторами АПФ/бета-адреноблокаторами и при условии тщательного контроля с целью выявления побочных эффектов [37]. Дополнительный прием аспирина не уменьшает положительное влияние кандесартана на прогноз больных ХСН независимо от величины фракции выброса левого желудочка [38], что контрастирует с результатами терапии ингибиторами АПФ в такой ситуации.

По данным дополнительного анализа результатов исследования CHARМ кандесартан снижал риск развития фибрилляции предсердий у больных ХСН, исходно имевших синусовый ритм, на 17,7% ($p = 0,048$) [39]. Однако подобный эффект у пациентов с ХСН или с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка демонстрировали и другие БРА II [40, 41], а также ингибиторы АПФ [42].

Полагают, что блокада РАС способна снижать риск развития сахарного диабета 2-го типа вследствие гемодинамических (улучшение доставки инсулина и глюкозы к скелетным мышцам) и негемодинамических эффектов, приводящих к снижению инсулинорезистентности [43]. На экспериментальной модели сахарного диабета у животных показано, что кандесартан уменьшает уровень оксидативного стресса в бета-клетках поджелудочной железы [44]. Вероятно, поэтому кандесартан в исследовании HJ-CREATE ($n = 2049$) снижал риск новых случаев сахарного диабета 2-го типа у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по сравнению со стандартной терапией на 63% ($p = 0,027$) [45]. По данным мета-анализа 11 исследований ($n = 66608$) ингибиторы АПФ и БРА II уменьшали риск возникновения сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией или ХСН на 22% [46], а в недавнем мета-анализе ($n = 84363$) — на 20% ($p < 0,01$) [47]. Между тем в специально организованном проспективном исследовании DREAM ($n = 5269$) не удалось показать, что рамиприл снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа [48], тогда как валсартан в проекте NAVIGATOR ($n = 9306$) уменьшал частоту его появления на 14% ($p < 0,001$) [49]. Если целью фармакотерапии является собственно предотвращение сахарного диабета, то оптимальным выбором будет метформин или пиоглитазон [50, 51]. Однако при лечении артериальной гипертензии у пациентов с риском развития диабета при прочих равных условиях БРА II могут принести некоторую дополнительную пользу.

Ингибиторы АПФ и БРА II, уменьшая внутриклубочковую гипертензию путем дилатации эфферентной артериолы, способны предупреждать появление микроальбуминурии, замедлять прогрессию к протеинурии и потребности в гемодиализе [52]. Но по данным мета-анализа 11 исследований ($n = 7339$) только ингибиторы АПФ снижают смертность пациентов с диабетической нефропатией (на 21%) [53]. В то же время прямое сравнение кандесартана с ингибитором АПФ выявило существенно большее ренопротективное действие этого БРА II [54], причем эффективность кандесартана прямо зависит от его дозы [55]. При комбинировании кандесартана (16 мг/сут) с лизиноприлом (40 мг/сут) не удалось дополнительно снизить экскрецию альбумина с мочой по сравнению с монотерапией кандесартаном [56]. Недостатком ряда подобных исследований является фокусирование интереса на суррогатных конечных точках (артериальное давление, секреция альбумина с мочой). Даже в новом крупном исследовании ROADMAP у больных сахарным диабетом 2-го типа ($n = 4447$) первичной конечной точкой являлось появление микроальбуминурии при лечении олмесартаном в дозе 40 мг/сут или плацебо. Формально был достигнут желаемый результат — микроальбуминурия развивалась на 23% реже ($p = 0,01$) в группе

лечения БРА II. Однако применение олмесартана сопровождалось повышением частоты фатальных сердечно-сосудистых осложнений ($p = 0,01$) [57]. Интересно, что незадолго до этого с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования у пациентов со стабильной стенокардией была показана возможность уменьшения прогрессии бляшек в коронарных артериях при лечении олмесартаном по сравнению с плацебо [58].

Предполагается, что терапия ингибиторами АПФ или БРА II способна предупреждать развитие или тормозить прогрессирование диабетической ретинопатии посредством снижения концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста. У больных сахарным диабетом 1-го типа с нормальным артериальным давлением, нормальными альбуминурией, без ретинопатии в исследовании DIRECT-Prevent 1 ($n = 1421$) и с ретинопатией в DIRECT-Protect 1 ($n = 1905$) сравнивались кандесартан (16–32 мг/сут) и плацебо. В первом случае отмечалось уменьшение частоты возникновения ретинопатии на 18% ($p = 0,0508$), во втором — отсутствие влияния БРА II на прогрессию имевшейся ретинопатии ($p = 0,85$) [59]. В программе DIRECT-Protect 2 ($n = 1905$) участвовали больные сахарным диабетом 2-го типа с нормальными альбуминурией, нормальным или контролируемым артериальным давлением и легкой или умеренной ретинопатией. Кандесартан (16–32 мг/сут) незначительно (на 13%, $p = 0,20$) снижал риск прогрессирования ретинопатии, но достоверно повышал вероятность ее регрессии (на 34%, $p = 0,009$), в целом способствуя уменьшению выраженности поражения сетчатки ($p = 0,003$) по сравнению с плацебо [60].

В последние годы сообщалось о снижении общей смертности при лечении кандесартаном по сравнению с другой терапией. В исследовании CASE-J в подгруппе больных с индексом массы тела $27,5 \text{ кг/м}^2$ и более БРА II снижал смертность на 68% ($p = 0,009$) по сравнению с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений, несмотря на равный уровень артериального давления [61]. Можно предположить, что механизм выявленного различия связан с влиянием препаратов на риск внезапной смерти от желудочковой тахикардии. В этом же исследовании CASE-J установлено, что кандесартан достоверно уменьшал дисперсию интервала QT (с $41,7 \pm 15,1$ мс до $32,9 \pm 16,6$ мс через 3 года, $p < 0,01$), тогда как амлодипин не влиял на нее ($41,4 \pm 13,5$ мс исходно против $41,5 \pm 16,1$ мс через 3 года) [62]. При лечении больных с ХСН кандесартаном ($n = 2639$) или лозартаном ($n = 2500$) выживаемость через год составляла 90 и 83%, через 5 лет — 61 и 44% соответственно ($p < 0,001$) [63].

Кандесартан в настоящее время занимает доминирующее положение среди назначений БРА II в Великобритании, однако в связи с появлением на фармацевтическом рынке страны генерика лозартана было проведено сравнение клинической

эффективности (по данным литературы) и стоимости этих препаратов [64]. Авторы работы сообщили, что кандесартан снижает систолическое и диастолическое артериальное давление лишь на 3 и 2 мм рт. ст. больше, чем лозартан, а надежных доказательств превосходства кандесартана над лозартаном при лечении ХСН не имеется. Поэтому А. Grosso и соавт. рекомендовали использовать генерик лозартана в качестве выбора БРА II, что позволит сэкономить системе здравоохранения Великобритании значительные денежные средства. Имеется и сообщение другой направленности. Его авторы сравнивали эффективность и стоимость лечения артериальной гипертензии препаратами кандесартаном и оригинальным лозартаном [65]. Показано, что за счет снижения числа амбулаторных визитов к врачу на 15,6%, лабораторных исследований и госпитализаций (на 13,8% каждый показатель) общая стоимость лечения кандесартаном в течение 9 лет оказалась в среднем на 10369 шведских крон (около 40000 российских рублей) меньше.

Следовательно, выбор препарата из класса БРА II зависит от текущей экономической ситуации в стране, типа системы здравоохранения и способа лекарственного обеспечения больных, а не только от возможных клинических преимуществ лекарственного средства.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II И РАК

Эта проблема заслуживает тщательного рассмотрения после публикации мета-анализа американских ученых I. Sipahi и соавт. [66], дебаты вокруг которого продолжаются до настоящего времени. Из 9 отобранных для анализа исследований БРА II данные о смертности от рака удалось получить от более 90000 пациентов из 8 работ, о новых случаях рака — от более 60000 больных из 5 исследований (LIFE, ONTARGET, PRoFESS, TRANSCEND, VALIANT, Val-HeFT). Число новых случаев рака оказалось на 8% ($p = 0,016$) выше (7,2% против 6,0%) у больных, получавших БРА II (в 85,7% случаев телмисартан), причем частота рака легкого увеличивалась на 24% ($p = 0,01$). Механизм указанного явления четко не установлен, но известно, что РАС играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации, ангиогенезе и опухолевой прогрессии. Для уменьшения риска рака авторы мета-анализа предлагали разработать стратегию назначения БРА II, включающую оценку соотношения польза/риск их применения, возможно, ограничив использование БРА II пациентами, которые не переносят ингибиторы АПФ. Хотя, по мнению авторов работы, индивидуальный риск рака все же невысок, он может оказаться существенным на популяционном уровне.

Вскоре был опубликован новый более крупный мета-анализ 70 исследований ($n = 324\,168$) [67], авторы которого не отметили повышения

риска рака при монотерапии любым из основных классов антигипертензивных препаратов. Повышение риска рака на 14% ($p = 0,004$) при сочетании БРА II и ингибиторов АПФ расценивалось как неактуальное из-за того, что такая комбинация уже не относится к рекомендованным для больных с артериальной гипертензией [68]. Эта же комбинация при лечении наиболее тяжелых пациентов с ХСН не будет применяться длительно из-за малой продолжительности их жизни.

Одновременно была опубликована статья М. Volpe и соавт. [69], в которой высказана критика заключений I. Sipahi и соавт. Курение, являющееся одним из наиболее мощных факторов риска развития рака легких, повышает его частоту через 10 или более лет. Поэтому маловероятно, что воздействие БРА II в течение нескольких лет могло бы оказать клинически значимый эффект. Повышенный риск рака в мета-анализе I. Sipahi обусловлен влиянием результатов крупного исследования ONTARGET [14], в котором комбинация телмисартана с рамиприлом оказалась опаснее одного рамиприла. Между тем, монотерапия телмисартаном не увеличивала частоту рака по сравнению с рамиприлом, так же как и этот БРА II при сравнении с плацебо в исследованиях TRANSCEND [70] и PRoFESS [24]. Указывалось, что ряд крупных исследований БРА II не были включены в обсуждаемый мета-анализ. Критикуется позиция автора редакционного комментария к статье I. Sipahi и соавт., призвавшего более осторожно применять БРА II, которые «излишне широко назначаются в результате агрессивного маркетинга» [71]. Такие выводы и заявления, очевидно, могут породить тревогу, если не панику, среди миллионов пациентов, регулярно принимающих БРА II, а также среди врачей [69].

Еще в одном мета-анализе 15 крупных многоцентровых двойных слепых клинических исследований ($n = 138\,769$) оценивалось влияние телмисартана, ирбесартана, валсартана, кандесартана и лозартана на онкологическую заболеваемость пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений на протяжении 23–60 мес. Общее число случаев рака при лечении БРА II и в контроле (препараты других классов или плацебо) существенно не различалось (6,16% против 6,31% соответственно), не отмечалось учащения случаев рака отдельных органов [72].

Food and Drug Administration (FDA) недавно высказала свое мнение по вопросу вероятной связи применения БРА II и рака [73]. Учитывая важность проблемы, эта организация провела собственный мета-анализ 31 клинического исследования, в котором около 156000 пациентов были рандомизированы для лечения БРА II или другими препаратами. Снова не было выявлено повышения риска развития рака при терапии БРА II — относительный риск 0,99 (95%-ный доверительный интервал от 0,92 до 1,06). Основываясь на этой работе и анализе всех имеющихся

данных, FDA заключила, что лечение БРА II не увеличивает риск развития рака, и сформулировала следующие положения.

Дополнительная информация для пациентов: не прекращайте принимать БРА II, не посоветовавшись с врачом;

обсудите любые вопросы или сомнения по поводу БРА II с врачом.

Дополнительная информация для медицинских работников:

знайте, что мета-анализ FDA 31 рандомизированного контролируемого испытания, сравни-

вавших БРА II с другим лечением, не выявил доказательств повышенного риска развития рака легких, молочной железы, предстательной железы и смерти от рака.

По мнению FDA, польза применения БРА II перевешивает возможные риски, а пациенты должны продолжать прием препаратов данного класса в соответствии с утвержденными показаниями, если они были назначены врачом. European Medicines Agency (EMA) еще не опубликовало какие-либо выводы по рассматриваемому вопросу.

Л и т е р а т у р а

1. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies / W. J. Elliott, C. A. Plauschinat, G. H. Skrepnek, D. Gause // *J. Am. Board. Fam. Med.*— 2007.— Vol. 20.— P. 72–80.
2. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy / G. Corrao, A. Zambon, A. Parodi et al. // *J. Hypertens.*— 2008.— Vol. 26.— P. 819–824.
3. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension / A. Zanchetti, G. Mancia, H. R. Black et al. // *J. Hypertens.*— 2009.— Vol. 27. P. 673–679.
4. *Tocci G., Sciarretta S., Volpe M.* Development of heart failure in recent hypertension trials // *J. Hypertens.*— 2008.— Vol. 26.— P. 1477–1486.
5. Randomised trial of losartan vs. captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) / B. Pitt, R. Segal, F. A. Martinez et al. // *Lancet.*— 1997.— Vol. 349.— P. 747–752.
6. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II / B. Pitt, P. A. Poole-Wilson, R. Segal et al. // *Lancet.*— 2000.— Vol. 355.— P. 1582–1587.
7. *Dickstein K., Kjeksus J.* OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan // *Lancet.*— 2002.— Vol. 360.— P. 752–760.
8. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer, J. J. McMurray, E. J. Velazquez et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 349.— P. 1893–1906.
9. *Cohn J. N., Tognoni G.* Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 1667–1675.
10. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme / M. A. Pfeffer, K. Swedberg, C. B. Granger et al. // *Lancet.*— 2003.— Vol. 362.— P. 759–766.
11. *Verma S, Strauss M.* Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction // *BMJ.*— 2004.— Vol. 329.— P. 1248–1249.
12. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials / M. Volpe, G. Tocci, S. Sciarretta et al. // *J. Hypertens.*— 2009.— Vol. 27.— P. 941–946.
13. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? / P. Verdecchia, F. Angeli, R. Gattobigio, G. P. Reboldi // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 2381–2386.
14. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. ONTARGET Investigators / S. Yusuf, K. K. Teo, J. Pogue et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 1547–1559.
15. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147020 patients from randomised trials [Электронный ресурс] / S. Bangalore, S. Kumar, J. Wetterslev, F. H. Messerli // *BMJ.*— 2011.— Vol. 342.— Режим доступа: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082637/?tool=pubmed.
16. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 342.— P. 145–153.
17. *Fox K. M.* European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet.*— 2003.— Vol. 362.— P. 782–788.
18. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen et al. // *Lancet.*— 2002.— Vol. 359.— P. 995–1003.
19. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial / H. Lithell, L. Hansson, I. Skoog et al. // *J. Hypertens.*— 2003.— Vol. 21.— P. 875–886.

20. VALUE trial group Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius, S. E. Kjeldsen, M. Weber et al. // *Lancet*.— 2004.— Vol. 363.— P. 2022–2031.
21. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study / S. Mochizuki, B. Dahlöf, M. Shimizu et al. // *Lancet*.— 2007.— Vol. 369.— P. 1431–1439.
22. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study / T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlöf, H. Matsubara // *Eur. Heart J.*— 2009.— Vol. 30.— P. 2461–2469.
23. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / J. Schrader, S. Lüders, A. Kulschewski et al. // *Stroke*.— 2005.— Vol. 36.— P. 1218–1226.
24. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events / S. Yusuf, H. C. Diener, R. L. Sacco et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1225–1237.
25. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial / J. J. McMurray, J. Ostergren, K. Swedberg et al. // *Lancet*.— 2003.— Vol. 362.— P. 767–771.
26. 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 / C. B. Granger, J. J. McMurray, S. Yusuf et al. // *Lancet*.— 2003.— Vol. 362.— P. 772–776.
27. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / S. Yusuf, M. A. Pfeffer, K. Swedberg et al. // *Lancet*.— 2003.— Vol. 362.— P. 777–781.
28. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / B. M. Massie, P. E. Carson, J. J. McMurray et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 2456–2467.
29. Huang D., Cheng J. W. M. Pharmacologic Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Ann. Pharmacother.*— 2010.— Vol. 44.— P. 1933–1945.
30. Fitchett D. Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion // *Vasc. Health Risk Manag.*— 2009.— Vol. 5.— P. 21–29.
31. Suzuki H., Araki R. Cardiovascular outcome of an angiotensin II receptor blocker, candesartan, in Japan // *Drugs Today (Barc)*.— 2010.— Vol. 46.— P. 427–431.
32. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II / D. Vit, W. White, E. Ridley et al. // *J. Hum. Hypertens.*— 2001.— Vol. 15.— P. 475–480.
33. Study on cognition and prognosis in the elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) / V. Papademiou, C. Farsang, D. Elmfeldt et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— Vol. 44.— P. 1175–1180.
34. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors / J. Schrader, S. Lüders, A. Kuschewski et al. // *Stroke*.— 2003.— Vol. 34.— P. 1699–1703.
35. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial / E. C. Sandset, P. M. Bath, G. Boysen et al. // *Lancet*.— 2011.— Vol. 377.— P. 741–750.
36. Egan B., Nesbitt S., Julius S. Prehypertension: should we be treating with pharmacologic therapy? // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*— 2008.— Vol. 2.— P. 305–314.
37. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC guidelines // *Eur. Heart J.*— 2008.— Vol. 29.— P. 2388–2442.
38. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockade are not modified by aspirin in patients with chronic heart failure: a cohort study from the Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme / S. M. Chang, C. B. Granger, P. A. Johansson et al. // *Eur. J. Heart. Fail.*— 2010.— Vol. 12.— P. 738–745.
39. 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 / A. Ducharme, K. Swedberg, M. Pfeffer et al. // *Am. Heart J.*— 2006.— Vol. 152.— P. 86–92.
40. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / A. Maggioni, R. Latini, P. Carson et al. // *Am. Heart J.*— 2005.— Vol. 149.— P. 548–547.
41. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study / K. Wachtell, M. Lehto, E. Gerds et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 45.— P. 712–719.
42. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition. A Meta Analysis / M. P. Schneider, T. A. Hua, M. Böhm et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2010.— Vol. 55.— P. 2299–2307.
43. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes / K. Jandeleit-Dahm, C. Tikellis, C. Reid et al. // *J. Hypertens.*— 2005.— Vol. 23.— P. 463–473.
44. Candesartan attenuates fatty acid-induced oxidative stress and NAD (P) H oxidase activity in pancreatic beta-cells / Y. Saitoh, W. Hongwei, H. Ueno et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 2010.— Vol. 90.— P. 54–59.
45. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE) / H. Kasanuki,

- N. Hagiwara, S. Hosoda et al. // *Eur. Heart J.*— 2009.— Vol. 30.— P. 1203–1212.
46. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes / E. Gillespie, C. White, M. Kardas et al. // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28.— P. 2261–2266.
47. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers and Diabetes: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials / G. Tocci, F. Paneni, F. Palano et al. // *Am. J. Hypertens.*— 2011.— Vol. 24.— P. 582–590.
48. The DREAM Trial Investigators. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 355.— P. 1551–1562.
49. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 362.— P. 1477–1490.
50. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin / W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346.— P. 393–403.
51. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance / R. A. DeFronzo, D. Tripathy, D. C. Schwenke et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 364.— P. 1104–1115.
52. *Strippoli G., Craig M., Craig J.* Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2005.— Vol. 4.— CD004136.
53. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review / G. Strippoli, M. Craig, J. Deeks et al. // *BMJ.*— 2004.— Vol. 329.— P. 828–839.
54. Comparison of ARB and ACEI for renoprotection in chronic glomerulonephritis / H. Kumagai, K. Skata, T. Matsuura et al. // *Nippon Rinsho.*— 2002.— Vol. 60.— P. 2005–2013.
55. Investigators Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease / E. Burgess, N. Muirhead, P. Decotret et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2009.— Vol. 20.— P. 893–900.
56. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study / N. Andersen, P. Poulsen, S. Knudsen et al. // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28.— P. 273–277.
57. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes / H. Haller, S. Ito, J. L. Jr. Izzo et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 364.— P. 907–917.
58. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial / A. Hirohata, K. Yamamoto, T. Miyoshi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2010.— Vol. 55.— P. 976–982.
59. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials / N. Chatuverdi, M. Porta, R. Klein et al. // *Lancet.*— 2008.— Vol. 372.— P. 1394–1402.
60. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial / A. Sjolie, R. Klein, M. Porta et al. // *Lancet.*— 2008.— Vol. 372.— P. 1385–1393.
61. Role of diabetes and obesity in outcomes of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial / K. Nakao, M. Hirata, K. Oba et al. // *Hypertens. Res.*— 2010.— Vol. 33.— P. 600–606.
62. *Matsumo Y., Minatoguchi S., Fujiwara H.* Effects of candesartan versus amlodipine on home-measured blood pressure, QT dispersion and left ventricular hypertrophy in high-risk hypertensive patients // *Blood Press.*— 2011.— Vol. 20, Suppl. 1.— P. 12–19.
63. Association of candesartan vs. losartan with all-cause mortality in patients with heart failure / M. Eklind-Cervenka, L. Benson, U. Dahlström et al. // *JAMA.*— 2011.— Vol. 305.— P. 175–182.
64. Comparative clinical- and cost-effectiveness of candesartan and losartan in the management of hypertension and heart failure: a systematic review, meta- and cost-utility analysis / A. M. Grosso, P. N. Botalia, R. J. Macallister et al. // *Int. J. Clin. Pract.*— 2011.— Vol. 65.— P. 253–263.
65. Health-care costs of losartan and candesartan in the primary treatment of hypertension / M. Henriksson, D. Russell, J. Bodegard et al. // *J. Hum. Hypertens.*— 2011.— Vol. 25.— P. 130–136.
66. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials / I. Sipahi, S. M. Debanne, D. Y. Rowland et al. // *Lancet Oncol.*— 2010.— Vol. 11.— P. 627–636.
67. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials / S. Bangalore, S. Kumar, S. E. Kjeldsen et al. // *Lancet Oncol.*— 2011.— Vol. 12.— P. 65–82.
68. Combination therapy in hypertension / A. H. Gradman, J. N. Basile, B. L. Carter et al. // *J. Am. Soc. Hypertens.*— 2010.— Vol. 4.— P. 90–98.
69. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer / M. Volpe, M. Azizi, A. H. Danser et al. // *Eur. Heart J.*— 2011.— Vol. 32.— P. 19–22.
70. TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // *Lancet.*— 2008.— Vol. 372.— P. 1174–1183.
71. *Nissen S. E.* Angiotensin-receptor blockers and cancer: urgent regulatory review needed // *Lancet Oncol.*— 2010.— Vol. 11.— P. 605–606.
72. The ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, and candesartan, and losartan on cancers in 15 trials // *J. Hypertens.*— 2011.— Vol. 29.— P. 623–635.
73. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs-angiotensin receptor blockers (ARBs) [Электронный ресурс].— Режим доступа: www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm257516.htm.

**БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ДО АНГІОТЕНЗИНУ II:
ЧИ Є ПІДСТАВИ ДЛЯ ШИРОКОГО ЗАСТОСУВАННЯ?**

С. Г. КАНОРСЬКИЙ

Представлено аналіз ефективності та безпечності лікування блокаторами рецепторів до ангіотензину II на основі досліджень останнього десятиріччя за літературними даними. Окремо розглянуто проблеми можливого впливу цих препаратів на ризик розвитку раку та інфаркту міокарда.

Ключові слова: блокатори рецепторів до ангіотензину II, рак, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, інсульт.

**ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS:
ARE THERE GROUNDS FOR A WIDE USE?**

S. G. KANORSKY

The efficacy and safety of treatment with angiotensin II receptor blockers is presented based on investigations of the recent decade was analyzed using the literature data. The problems of possible influence of these drugs on the risk of cancer development and myocardium infarction development are discussed.

Key words: angiotensin II receptor blockers, cancer, myocardium infarction, arterial hypertension, chronic heart failure, stroke.

Поступила 09.06.2011