

Достижение целевых доз лекарственных препаратов или целевых показателей: что должно считаться главным условием оптимального снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистого заболевания?

С.Р. Гиляревский¹, И.М. Кузьмина², М.В. Голшмид¹, И.И. Синицина¹, Г.Ю. Захарова¹

¹ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Гиляревский С.Р. — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (РМАПО); Кузьмина И.М. — ведущий научный сотрудник кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; Голшмид М.В. — доцент кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО; Синицина И.И. — профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО; Захарова Г.Ю. — доцент кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО.

Контактная информация: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия, 123995 (Гиляревский Сергей Руджерович).

Резюме

В статье обсуждаются современные подходы к подбору эффективной терапии, применяемой для вторичной профилактики развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматриваются клинические ситуации, когда использование целевых доз препаратов или целевых уровней определенных показателей становится необходимым условием эффективности применяемой терапии. Обсуждается важность соблюдения доказательных подходов при подборе доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов и β -блокаторов.

Ключевые слова: целевые дозы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, β -блокаторы, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний.

Target doses or target parameters: what is pivotal for cardiovascular risk decrease?

S.R. Gilyarevskiy¹, I.M. Kuzmina², M.V. Golshmid¹, I.I. Sinitsina¹, G.U. Zakharova¹

¹ Russian Medical Academy of Advanced Studies, Moscow, Russia

² Research Institute of the Emergency Care named after N.V. Sklifosofskiy, Moscow, Russia

Corresponding author: Russian Medical Academy of Advanced Studies, 2/1 Barrikadnaya st., Moscow, Russia, 123995 (Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy at Russian Medical Academy of Advanced Studies).

Abstract

The article reviews the up-to-date approaches to the secondary prevention of cardiovascular complications, and the clinical situations when the target drug doses or target parameter levels are important to achieve an effect. We discuss the role of available evidence in titrating doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins and beta-blockers.

Key words: target doses, angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, beta-blockers, cardiovascular complications.

Статья поступила в редакцию 14.06.2013, принята к печати 28.06.2013.

Введение

Способность к выбору наиболее сильных доказательств эффективности определенного вмешательства в конкретной клинической ситуации становится неотъемлемой частью врачебной культуры, которая играет не меньшую роль в обеспечении успешной врачебной деятельности, чем владение навыками физикального обследования больного или трактовки результатов инструментальных и лабораторных методов исследования. Очевидно, что при выборе терапии, основанной на доказанных фактах, во многих случаях имеет значение не только выбор препаратов определенного класса и даже не только определенного препарата, для которого были получены наиболее убедительные доказательства, но и дозы соответствующих препаратов, которые соответствуют дозам, использовавшимся в ходе выполнения соответствующих рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Обсуждая вопрос о приоритетном достижении целевых доз лекарственных препаратов или целевых показателей, следует отдельно остановиться на лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и артериальной гипертензией (АГ), а также на классах препаратов, наиболее часто применяемых с целью улучшения прогноза этой группы пациентов, то есть ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -блокаторов и статинов. Достижение максимальных доз препаратов, относящихся к различным классам, по-видимому, играет неодинаковую роль для обеспечения наибольшего снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных, имеющих достаточно высокий риск их развития. Поэтому следует подробнее остановиться отдельно на особенностях выбора оптимального препарата для лечения определенных ССЗ.

Роль достижения целевых доз препаратов при использовании статинов

Вопрос о соотношении между эффективностью применения препарата и его дозой или достижением целевого уровня определенного показателя, по-видимому, менее однозначен для статинов, чем для препаратов, относящихся к некоторым другим классам. Следует отметить, что даже авторы клинических испытаний, в которых была установлена эффективность применения высоких доз статинов, считают, что достигнутый эффект обусловлен, в первую очередь, снижением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, а не дозой применяемого статина. Так, вскоре после представления результатов исследования MIRACLE

(Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [1] один из его авторов Anders Olsson в интервью высказал мнение о том, что достигнутый в ходе выполнения исследования эффект «связан не с действием аторвастатина как такового, а с более выраженным снижением холестерина липопротеинов низкой плотности, которое достигалось на фоне приема высокой дозы аторвастатина», а также о том, что, «по-видимому, эффективность статинов при лечении больных острым коронарным синдромом можно считать эффектом, характерным для всего класса препаратов, относящихся к статинам» [2].

Роль достижения целевых доз препаратов при использовании β -блокаторов у больных ХСН

Сказанное ранее во многом относится и к применению β -блокаторов у больных ХСН. Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют строгие доказательства улучшения прогноза за счет применения более высоких доз β -блокаторов по сравнению с менее высокими. В течение последнего десятилетия выполнено несколько РКИ, результаты которых свидетельствовали об эффективности применения β -блокаторов у больных ХСН. Несмотря на то, что повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое относится к известным факторам риска развития неблагоприятного исхода при сердечной недостаточности (СН), до сих пор неизвестно, связаны ли преимущества применения β -блокаторов с выраженностью снижения ЧСС или с дозой принимаемого β -блокатора. Важность получения ответа на такой вопрос определяется тем, что развитие побочных эффектов при использовании препаратов этого класса зависит от их дозы. В клинических рекомендациях по лечению СН указывается на целесообразность увеличения доз β -блокаторов до целевых, то есть доз, которые применялись в успешных РКИ β -блокаторов. Однако результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что лишь немногие больные из числа тех, кто наблюдается в неспециализированных клиниках СН, достигают таких желаемых доз. Вторичный анализ результатов исследований CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) и CIBIS II позволяют предположить, что снижение ЧСС было одним из важных механизмов, обуславливающих эффективность применения β -блокаторов при СН. Кроме того, результаты небольшого клинического исследования, включавшего 49 пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), у которых была необходимость в имплантации электрокардиостимулятора, свидетельствовали о

том, что режим стимуляции с достижением более низкой ЧСС (60 уд/мин) приводил к более выраженному улучшению функции ЛЖ и уменьшению его размеров по сравнению с более частым режимом стимуляции (80 уд/мин). Тем не менее результаты не всех исследований подтвердили наличие связи между выраженностью снижения ЧСС и эффективностью применения β -блокаторов.

В ходе выполнения метаанализа результатов РКИ β -блокаторов при СН F.A. McAlister и соавторы (2009) попытались установить, какой из факторов — применяемая доза β -блокаторов или выраженность снижения ЧСС — обуславливает различия в снижении смертности за счет применения β -блокаторов в ходе выполнения таких исследований [3].

Авторы использовали данные о 19 209 больных, включенных в 23 РКИ. Средняя фракция выброса ЛЖ находилась в диапазоне от 17 до 36 %; более чем у 95 % больных имелась систолическая дисфункция ЛЖ. В целом риск смерти за счет применения β -блокаторов по сравнению с плацебо статистически значимо снижался на 24 % [отношение шансов (ОШ) 0,76 при 95 % доверительном интервале (ДИ) от 0,68 до 0,84]. Однако результаты анализа позволили выявить умеренно выраженную гетерогенность между исследованиями по этому показателю ($I^2 = 30$ %), что было связано со степенью снижения ЧСС, которое было достигнуто в каждом исследовании ($p = 0,006$ для метарегиессионного анализа). При снижении ЧСС на каждые 5 уд/мин за счет приема β -блокатора отмечалось снижение риска смерти на 18 % (при 95 % ДИ от 6 до 29 %). Причем не было отмечено статистически значимой взаимосвязи между общей смертностью и дозой применяемого β -блокатора: при использовании высоких доз ОШ для вероятности смертельного исхода достигало 0,74 (95 % ДИ 0,64–0,86), а при использовании низких доз — 0,78 (95 % ДИ 0,63–0,96; $p = 0,69$ для метарегиессионного анализа). Следует отметить, что полученные результаты основывались на суммарных данных, при этом анализировалась лишь ЧСС в покое. Кроме того, в исследованиях, включенных в метаанализ, лишь у немногих больных до начала терапии отмечалась брадикардия или диастолическая дисфункция ЛЖ.

В ходе выполнения вторичного анализа данных об участниках исследования SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) [4] оценивали влияние дозы β -блокатора, применяемой в момент рандомизации, на ответную реакцию на прием ивабрадина. Результаты анализа свидетельствовали о том, что выраженность снижения ЧСС за счет сочетанного приема β -блокатора и ивабрадина, а не доза β -блокатора, применяемого в

качестве базовой терапии, по-видимому, в основном обуславливала снижение частоты развития неблагоприятных клинических исходов.

Роль достижения целевых доз препаратов при использовании препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему

В отличие от приема β -блокаторов, при использовании средств для блокады ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности ингибиторов АПФ, выбор оптимальной дозы препарата играет принципиальную роль в обеспечении влияния терапии на прогноз. Не вдаваясь в подробности доказательной базы ингибиторов АПФ и БРА, следует напомнить, что влияние на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных, не имеющих СН и/или дисфункцию ЛЖ, независимо от влияния на уровень артериального давления (АД) было доказано только в ходе выполнения двух крупных РКИ ингибиторов АПФ (исследование HOPE — Heart Outcomes Prevention Evaluation [5], и исследование EUROPA — EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease [6]). С другой стороны, результаты не всех РКИ ингибиторов АПФ были столь однозначно успешными. В частности, в ходе выполнения исследований CAMELOT (Comparison of AMIodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) [7] и PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition) [8] не удалось подтвердить гипотезу о том, что прием эналаприла и трандолаприла соответственно по сравнению с плацебо приведет к улучшению прогноза больных, имеющих несколько менее высокий риск, чем был у участников исследований HOPE и EUROPA. Был ли такой отрицательный результат обусловлен недостаточно высокой дозой препарата, особенностями участников исследований, недостаточно длительным периодом наблюдения или недостаточным объемом выборки, неизвестно. И самое главное, это уже никогда не будет установлено, потому что по этическим соображениям выполнение сравнительных клинических испытаний ингибиторов АПФ и плацебо, по-видимому, уже невозможно. Таким образом, очевидно, что выбор препарата в определенной клинической ситуации будет определяться теми доказательствами, которые имеются.

Очень важное подтверждение мнения о необходимости применения более высоких доз ингибиторов АПФ для снижения риска развития осложнений ССЗ было получено в ходе выполнения DIABHYCAR (DIABetes, HYPertension, microalbuminuria or proteinuria, CARdiovascular events, and Ramipril) [9].

Авторы исследования DIABHYCAR оценивали эффективность применения низкой дозы рамиприла (1,25 мг/сут) по сравнению с плацебо для профилактики осложнений ССЗ у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В исследование были включены 4912 больных СД 2-го типа старше 50 лет, применяющие пероральные гипогликемические препараты, у которых была выявлена микроальбуминурия или протеинурия (экскреция альбумина с мочой 20 мг/л и более в двух последовательных анализах), а концентрация креатинина не превышала 150 мкмоль/л. Для оценки эффективности терапии использовали основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты несмертельного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и СН, при которой требовалась госпитализация, а также терминальной почечной недостаточности. Медиана продолжительности наблюдения достигала 4 лет. Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, в группе рамиприла и плацебо зарегистрированы у 2443, или 14,8 %, и 377, или 15,3 %, больных соответственно [ОШ = 1,03 (95 % ДИ 0,89–1,20); $p = 0,65$]. При этом не было отмечено снижения ни одного из исходов, включенных в основной показатель. Применение рамиприла приводило к снижению систолического и диастолического АД на 3,61 и 2,37 мм рт. ст., а плацебо на 2,32 и 1,98 мм рт. ст. соответственно. Не было отмечено различий между группами по концентрации глюкозы в крови и по массе тела. Концентрация креатинина в крови при использовании рамиприла и плацебо увеличилась на 8 ± 37 и 9 ± 43 мкмоль/л соответственно. Прием рамиприла и плацебо сопровождался снижением частоты выявления микроальбуминурии и протеинурии на 27 и 23 % соответственно [снижение относительного риска на 14 % (95 % ДИ от -4 до 28 %); $p < 0,07$]. Таким образом, применение низкой дозы рамиприла по 1,25 мг/сут по сравнению с плацебо у больных СД 2-го типа и альбуминурией не приводило к статистически значимому снижению риска развития осложнений ССЗ, несмотря на небольшое снижение уровня АД и выраженности альбуминурии. Данные об эффективности применения рамиприла по 10 мг/сут для профилактики осложнений ССЗ, которые отмечались в других исследованиях [5, 10], не подтвердились в исследовании DIABHYCAR при использовании низкой дозы препарата 1,25 мг/сут.

Доказательные данные о влиянии приема периндоприла на прогноз больных с высоким риском развития осложнений ССЗ

Среди ингибиторов АПФ доказательная база периндоприла оказалась наиболее успешной в

исследованиях по оценке эффективности терапии для снижения риска развития осложнений ССЗ у широкого круга больных со средним и высоким риском развития таких осложнений.

Метаанализ L.C. van Vark и соавторов [11] был посвящен оценке эффективности применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у больных АГ. В этот метаанализ было включено 20 РКИ, в котором в целом было 158 998 участников. В каждом из таких исследований не менее чем у 70 % больных была АГ, которых методом рандомизации распределяли в группу применения ингибитора АПФ или БРА и группу контроля.

В целом применение средств, влияющих на РАС, приводило к снижению общей смертности на 5 % [ОШ = 0,95 (95 % ДИ 0,91–1,00); $p = 0,032$] и снижению смертности от осложнений ССЗ на 7 % [ОШ = 0,93 (95 % ДИ 0,88–0,99); $p = 0,018$]. Однако отдельный анализ эффективности применения ингибиторов АПФ и БРА свидетельствовал о том, что положительное влияние применения средств, влияющих на РАС, в основном было обусловлено эффектами ингибиторов АПФ, прием которых приводил к статистически значимому снижению общей смертности на 10 % [ОШ = 0,90 (95 % ДИ 0,84–0,97); $p = 0,004$]. В то же время прием БРА не приводил к снижению смертности больных АГ [ОШ = 0,99 (95 % ДИ 0,94–1,04); $p = 0,683$]. Различие между применением ингибиторов АПФ и БРА по влиянию на общую смертность было статистически значимым ($p = 0,036$ для гетерогенности). Следует отметить, что в ходе анализа влияния ингибиторов АПФ на общую смертность было отмечено, что только в трех РКИ (ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET), в которых в качестве ингибитора АПФ применялся периндоприл, снижение общей смертности достигало уровня статистической значимости (табл.).

Тем не менее, несмотря на убедительную доказательную базу применения относительно высоких доз ингибиторов АПФ и, в частности, периндоприла и рамиприла у врачей может возникать вопрос о переносимости таких доз. Для ответа на вопрос о переносимости следует обратиться к отчетам о выполнении соответствующих исследований — HOPE [5] и EUROPA [6].

В ходе выполнения исследования EUROPA [6] в течение двухнедельного вводного периода прием периндоприла по 4 мг/сут в дополнение к стандартной терапии сопровождался снижением АД в среднем со 137/82 до 128/78 мм рт. ст. Следует отметить, что в течение вводного периода лишь 10 % по разным причинам отказались от продолжения приема исследуемого препарата. После рандомизации уровень систолического и диастолического

АД сохранялся стабильным и в течение двойного слепого периода исследования в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо АД было ниже лишь на 5/2 мм рт. ст. После рандомизации отмечена хорошая переносимость периндоприла, который большая часть больных принимала в максимальной дозе по 8 мг/сут. Частота развития таких специфических для ингибиторов АПФ побочных эффектов, как кашель, артериальная гипотензия или патологическое увеличение концентрации креатинина в крови, была невысокой. После рандомизации частота стойкого прекращения приема исследуемого препарата в группе периндоприла статистически значимо не отличалась от таковой в группе плацебо. При использовании периндоприла и плацебо кашель становился причиной стойкого прекращения применения препарата у 2,7 и 0,5 % больных соответственно.

В то же время следует отметить более высокую частоту стойкого прекращения приема рамиприла, применяемого в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо в ходе выполнения исследования HOPE из-за развития кашля. Так, в целом в группе рамиприла и в группе плацебо стойко прекратили прием исследуемого препарата 28,9 и 27,3 % больных, но кашель становился причиной прекращения приема препаратов у 7,3 и 1,8 % больных. Таким образом, переносимость периндоприла в исследовании EUROPA была намного выше, чем рамиприла в исследовании HOPE.

Следует отметить, что безопасность применения периндоприла в максимальной дозе 8 мг (соответствует 10 мг при использовании аргининовой соли периндоприла — Престариума А, Лаборатории Сервье, Франция) у больных со стабильным течением ИБС была подтверждена и в ходе выполнения открытого обсервационного исследования [12].

Обоснованность применения целевых доз ингибиторов АПФ у больных АГ

Очевидно, что выбор целевых доз антигипертензивных препаратов определяется двумя факторами: необходимостью достижения целевого уровня АД и риском развития осложнений ССЗ у конкретного больного, который определяет необходимость применения определенного ингибитора АПФ с целью снижения такого риска независимо от антигипертензивного действия препарата. Очевидно, что поскольку у большинства больных АГ имеется достаточно высокий риск развития осложнений ССЗ, то выбор целевой дозы в первую очередь будет определяться именно таким риском, а не только и не столько антигипертензивным действием ингибитора АПФ. Таким образом, говоря о выборе целевой

дозы периндоприла и рамиприла у большинства больных АГ, целевая доза обоих препаратов должна составлять 10 мг/сут, поскольку прием рамиприла и периндоприла именно в таких дозах в ходе выполнения крупных РКИ этих препаратов приводил к снижению риска развития осложнений ССЗ.

Тем не менее иногда практикующие врачи стремятся добиться антигипертензивного эффекта, назначая очень высокие дозы ингибиторов АПФ, в частности эналаприл по 40 мг в сутки. Следует отметить не только отсутствие в целом данных о положительном влиянии приема эналаприла на риск развития осложнений ССЗ у больных с высоким или средним риском, у которых нет сниженной фракции выброса ЛЖ и/или СН, но и отсутствие существенного дополнительного гипотензивного эффекта за счет использования такой дозы, но при увеличении частоты развития побочных эффектов. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что в большинстве случаев при лечении АГ целесообразно использование периндоприла и рамиприла в обоих случаях по 10 мг 1 раз в сутки.

В то же время имеется категория наиболее «уязвимых» больных, у которых следует осторожно подходить к выбору целевой дозы антигипертензивного препарата, и в частности ингибитора АПФ. Например, это касается больных 80 лет и старше. У больных такого возраста особенно осторожным следует быть в первые недели после начала приема антигипертензивного препарата. Так, по данным исследования, включавшего 301 591 больного АГ пожилого возраста (средний возраст $80,8 \pm 7,3$ года) в течение первых 45 дней после начала применения антигипертензивной терапии на 43 % увеличивался риск развития переломов шейки бедра [ОШ = 1,43 (95% ДИ 1,19–1,72)]. Очевидно, что это могло быть обусловлено только чрезмерным снижением АД и, соответственно, увеличением риска падений и переломов [13].

В то же время напомним, что в ходе выполнения исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [14] в группе активной терапии 70 % больных в дополнение к индапамиду с медленным высвобождением действующего вещества принимали периндоприл по 4 мг 1 раз в сутки. Такая терапия была не только безопасной, но сопровождалась снижением общей смертности на 21 % (95 % ДИ 4–35; $p = 0,02$).

Следует отметить, что безопасность и очень хорошая переносимость применения высокой максимальной дозы периндоприла, соответствующей 10 мг аргининовой соли периндоприла, у больных АГ и дополнительными факторами риска развития осложнений ССЗ была подтверждена в ходе вы-

полнения достаточно крупного многоцентрового обсервационного исследования, включавшего 2220 больных, которые наблюдались в условиях реальной клинической практики в Канаде [15].

Последние данные о сравнительной эффективности ингибиторов АПФ и БРА как средств для профилактики осложнений ССЗ

Пожалуй, вопрос о том, какие препараты, влияющие на РАС — ингибиторы АПФ или БРА, должны считаться средствами первого ряда для профилактики развития тяжелых осложнений ССЗ, можно считать окончательно решенным. Последняя точка в спорах о том, применение каких препаратов — ингибиторов АПФ или БРА — должно считаться основой профилактики развития осложнений ССЗ у большинства больных с высоким риском развития таких осложнений, была поставлена в ходе выполнения метаанализа РКИ по оценке эффективности применения ингибиторов АПФ или БРА для профилактики таких осложнений.

Результаты метаанализа были опубликованы в начале 2013 года в журнале *Journal of the American College of Cardiology*; эффективность оценивали по комбинированному показателю смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта, а также по таким показателям, как общая смертность, частота развития новых случаев СН и СД [16].

В анализ были включены 26 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в ходе выполнения которых оценивалась эффективность применения ингибитора АПФ или БРА. В целом в такие РКИ было включено 108 212 участников, у которых не было признаков СН, обусловленной нарушением систолической или диастолической функции сердца. Анализ выполнялся в соответствии с правилами выполнения метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [17], что подтверждает его высокое методическое качество.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что прием ингибиторов АПФ по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ или инсульта [ОШ = 0,83 (95 % ДИ 0,744–0,927); $p = 0,001$], а также снижению риска развития ИМ [ОШ = 0,811 (95 % ДИ 0,748–0,879); $p < 0,001$], риска развития инсульта [ОШ = 0,796 (95 % ДИ 0,682–0,928); $p < 0,004$], а также общей смертности [ОШ = 0,908 (95 % ДИ 0,845–0,975); $p = 0,008$], риска развития новых случаев СН [ОШ = 0,789 (95 % ДИ 0,686–0,908); $p = 0,001$] и новых случаев СД [ОШ = 0,851 (95 % ДИ 0,749–0,965); $p < 0,012$] [16].

Применение БРА приводило к статистически значимому, но менее выраженному по сравнению с ингибиторами АПФ, снижению комбинированного показателя [ОШ = 0,920 (95 % ДИ 0,869–0,975); $p = 0,005$] и статистически значимому снижению риска развития инсульта [ОШ = 0,900 (95 % ДИ 0,830–0,977); $p = 0,011$] и новых случаев СД [ОШ = 0,855 (95 % ДИ 0,98–0,915); $p < 0,001$].

Таким образом, результаты метаанализа свидетельствуют о том, что у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, но в отсутствие СН, прием как ингибиторов АПФ, так и БРА приводит к статистически значимому снижению комбинированного показателя (смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта). Однако применение ингибиторов АПФ, помимо этого, приводит к статистически значимому снижению общей смертности, а также частоты развития новых случаев СН и СД. Таким образом, по мнению авторов метаанализа, применение БРА может быть приемлемой альтернативой приема ингибиторов АПФ, но только в тех случаях, когда больные с высоким риском развития осложнений ССЗ не переносят ингибиторы АПФ.

Результаты этого метаанализа, включавшего наибольшее число РКИ по сравнению с ранее выполненными метаанализами, подтверждают данные о том, что прием ингибиторов АПФ приводит к существенному и статистически значимому снижению риска развития как неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ частоты развития ИМ и инсульта, так и к снижению общей смертности, частоты развития новых случаев СН и СД у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ в отсутствие СН, в первую очередь, у больных ИБС и другими сосудистыми заболеваниями. В то же время применение БРА у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ в отсутствие СН приводит лишь к статистически значимому, но менее выраженному снижению комбинированного показателя и снижению частоты развития новых случаев СД в отсутствие влияния на общую смертность и частоту развития новых случаев СН.

Заключение

Имеется достаточно убедительная доказательная основа применения ингибиторов АПФ у широкого круга больных с высоким риском развития осложнений ССЗ. Очевидно, что препаратами первого ряда для профилактики развития тяжелых осложнений ССЗ среди средств, влияющих на РАС, были и остаются ингибиторы АПФ.

Таблица

ДАННЫЕ МЕТААНАЛИЗА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ [11]

| Исследование | Препараты | Различие между группами по уровню САД (мм рт. ст.) | Снижение смертности от осложнений ССЗ (в %); p | Снижение общей смертности (в %); p |
|--------------|--|--|---|---------------------------------------|
| ASCOT — BPLA | Амлодипин / Периндоприл или Атенолол / Бендрофлуметиазид | 2,7 | 24,5 %; p = 0,001 | 11 %; p = 0,02 |
| HYVET | Арифон ретард / Периндоприл или плацебо | 15,0 | НЗ | 21 %; p = 0,02 |
| ADVANCE | Периндоприл / Индапамид или плацебо | 5,6 | 18 %; p = 0,027 | 14 %; p = 0,03 |
| ONTARGET | Телмисартан или Рамиприл | 0,9 | НЗ | НЗ |
| TRANSCEND | Телмисартан или плацебо | 4,0 | НЗ | НЗ |
| PRoFESS | Телмисартан или плацебо | 3,8 | НЗ | НЗ |
| LIFE | Лозартан / ГХТЗ или Атенолол / ГХТЗ | 1,1 | НЗ | НЗ |
| RENAAL | Лосартан или плацебо | 2,0 | НЗ | НЗ |
| VALUE | Валсартан или Амлодипин | 2,1 | НЗ | НЗ |
| LIKEI | Валсартан или СТ | 0,4 | НЗ | НЗ |
| KYOTO | Валсартан или СТ | 0 | НЗ | НЗ |
| ALLHAT | Хлорталидон или Лизиноприл или Амлодипин | 2,0 0,8 | НЗ | НЗ |
| ANBP2 | Эналаприл или ГХТЗ | 0 | НЗ | НЗ |
| ACCOMPLISH | Беназеприл / Амлодипин или Беназиприл / ГХТЗ | 0,9 | НЗ | НЗ |
| INVEST | Верапамил / Трандолаприл или Атенолол | 0,3 | НЗ | НЗ |
| IDNT | Ирбесартан, Амлодипин или плацебо | 3,0 0 | НЗ | НЗ |

Примечание: АД — артериальное давление; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; НЗ — статистически незначимо; ГХТЗ — гидрохлортиазид; СТ — стандартная терапия; p — уровень значимости.

Оценить успешность «доказательной истории» тех или иных препаратов, относящихся к этим классам, можно только при анализе результатов конкретных клинических испытаний. Поскольку в настоящее время выполнение крупных РКИ ингибиторов АПФ или БРА, в ходе которых проводилось бы сравнение их эффектов с плацебо или между собой, маловероятно, так как по этическим соображениям не представляется возможным, «доказательная история» препаратов, относящихся к таким классам, поменяется. Следует еще раз напомнить, что такая история однозначно свидетельствует о том, что только два ингибитора АПФ могут рассматриваться в качестве средств базовой терапии для профилактики осложнений ССЗ — рамиприл и периндоприл. И еще раз хотелось бы

подчеркнуть, что другой доказательной истории ингибиторов АПФ и БРА у нас, скорее всего, не будет никогда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial // J. Am. Med. Assoc. — 2001. — Vol. 285, № 13. — P. 1711–1718.
2. Nainggolan L. Is MIRACL a miracle or not? — [Electronic resource]. — Available at: www.theheart.org/article/196489.do. Fri, 17 Nov 2000.
3. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in

patients with heart failure // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150, № 11. — P. 784–794

4. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59, № 22. — P. 1938–1945.

5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 145–153. [Errata, *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 10. — P. 784; Vol. 342, № 18. — P. 1376.]

6. 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, № 9386. — P. 782–788.

7. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 292, № 18. — P. 2217–2226.

8. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, № 20. — P. 2058–2068.

9. Marre M., Lievre M., Chatellier G. et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) // *Br. Med. J.* — 2004. — Vol. 328, № 7438. — P. 495–500.

10. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // *Lancet.* — 1993. — Vol. 342, № 8875. — P. 821–828.

11. van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 16. — P. 2088–2097.

12. Yan X.W., Investigators for the study on the tolerability of perindopril. The study on the tolerability of perindopril in patients with stable coronary heart disease // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2007. — Vol. 35, № 12. — P. 1130–1132.

13. Butt D.A., Mamdani M., Austin P.C., Tu K., Gomes T., Glazier R.H. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly // *Arch. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 172, № 22. — P. 1739–1744.

14. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1887–1898.

15. Ogilvie R.I., Anand S., Roy P., De Souza S. Perindopril for control of blood pressure in patients with hypertension and other cardiovascular risk factors: an open-label, observational, multicentre, general practice-based study // *Clin. Drug Investig.* — 2008. — Vol. 28, № 11. — P. 673–686.

16. Savarese G., Costanzo P., Cleland J.G. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 2. — P. 131–142.

17. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *J. Clin. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 62, № 10. — P. 1006–1012.