

БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: КЛАССИКА ПРОТИВ МОДЕРНА

Проф. С. Г. КАНОРСКИЙ

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация*

Согласно результатам крупных клинических исследований блокаторы рецепторов ангиотензина II и алискирен не снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и показатель смертности при широком спектре клинических состояний, к тому же они способны ухудшать почечные исходы. Ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, в частности периндоприлу и его комбинации с индапамидом, учитывая их различия во влиянии на смертность, следует отдавать предпочтение перед блокаторами рецепторов ангиотензина II при лечении больных с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, алискирен.

В развитых странах мира главной предотвратимой причиной преждевременной смерти является артериальная гипертензия (АГ). Улучшение прогноза, в частности снижение смертности, — конечная цель антигипертензивной терапии. Поэтому в действующих Рекомендациях РМОАГ/ВНОК [1] и новых Рекомендациях ESH/ESC [2] по лечению АГ предпочтение отдается пяти классам антигипертензивных препаратов, которые вместе со снижением артериального давления (АД) способны уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений: ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА) II, антагонистам кальция, диуретикам и бета-адреноблокаторам.

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одним из главных патогенетических механизмов АГ и, соответственно, мишенью антигипертензивной терапии. Для ингибирования РААС у больных с АГ более 30 лет применяют ингибиторы АПФ, с середины 1990-х гг. — БРА II, в течение последних нескольких лет — прямой ингибитор ренина [3]. Антагонист альдостерона может дополнительно назначаться при рефрактерной/резистентной АГ [1, 2]. Ряд исследований отдельных ингибиторов РААС у больных с АГ не имели достаточной статистической мощности для определения их влияния на смертность. Недавние мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований ингибиторов АПФ и БРА II выявили существенные различия влияния такой антигипертензивной терапии на общую и сердечно-сосудистую смертность пациентов. В наиболее крупном из них объединены результаты 158 998 наблюдений из 20 исследований с оценкой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4]. В каждом

проекте минимум две трети пациентов имели диагноз АГ и были рандомизированы для лечения ингибиторами РААС ($n = 71\,401$) или иной терапией ($n = 87\,597$) (контроль). Прием ингибиторов РААС сопровождался снижением общей смертности на 5% (относительный риск (ОР) 0,95 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,91 до 1,00, $p = 0,032$) и уменьшением сердечно-сосудистой смертности на 7% (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,88 до 0,99, $p = 0,018$). Наблюдаемый эффект лечения полностью обеспечивался ингибиторами АПФ, которые снижали смертность от всех причин на 10% (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,84 до 0,97, $p = 0,004$), тогда как прием БРА II не влиял на смертность (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,94 до 1,04, $p = 0,683$). Различия во влиянии ингибиторов АПФ и БРА II на общую смертность оказалось статистически значимым ($p = 0,036$ для гетерогенности). Подобным образом терапия ингибиторами РААС в целом также значительно снижала сердечно-сосудистую смертность на 7% (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,88 до 0,99, $p = 0,018$). При этом БРА II не влияли на сердечно-сосудистую смертность (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,90 до 1,01, $p = 0,14$), а применение ингибиторов АПФ сопровождалось отчетливой тенденцией к снижению этого показателя на 12% (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,77 до 1,00, $p = 0,051$).

Ранее о различии между ингибиторами АПФ и БРА II во влиянии на смертность сообщили М. Strauss и А. Hall [5]. В мета-анализе 11 рандомизированных контролируемых исследований у 55 050 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, БРА II по сравнению с активной терапией или плацебо повышали риск развития инфаркта миокарда на 8% (ОР 1,08 при 95% ДИ от 1,01 до 1,16, $p = 0,03$) и не влияли на общую смертность

(ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,96 до 1,06, $p = 0,80$). В то же время у 150 943 подобных пациентов в 42 исследованиях ингибиторы АПФ снижали смертность от всех причин на 9% (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,86 до 0,95), сердечно-сосудистую смертность — на 12% (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,82 до 0,95) и риск инфаркта миокарда — на 14% (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,82 до 0,90) при сравнении с плацебо или активным лечением, включая БРА II (все $p < 0,001$).

В дальнейшем S. Bangalore et al. [6] в систематическом обзоре 37 исследований БРА II, включавшем 147 020 пациентов с АГ, сердечной недостаточностью, инсультом, инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца или впервые выявленным сахарным диабетом, указывали на отсутствие снижения общей смертности (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,97 до 1,02, $p = 0,75$) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,94 до 1,04, $p = 0,73$) по сравнению с контрольной группой.

Наконец мета-анализ G. Savarese et al. [7] объединил результаты 26 рандомизированных исследований, в которых сравнивались ингибиторы АПФ или БРА II с плацебо у 108 212 пациентов с высоким риском осложнений, но без сердечной недостаточности. И в этот раз только ингибиторы АПФ снижали общую смертность на 9% (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,85 до 0,98, $p = 0,008$).

Общепринято, что ингибиторы АПФ и БРА II объединяют несколько клинических эффектов: снижают АД и риск инсульта, уменьшают выраженность симптомов хронической сердечной недостаточности [8]. В последние годы отмечается сближение показаний для этих двух классов препаратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. При этом было проведено немного рандомизированных сравнительных исследований по данной проблеме у больных с повышенным АД. Более того, необходимо признать, что ингибиторы АПФ и БРА II сходны лишь на первый взгляд.

В двух рандомизированных контролируемых проектах проспективно сопоставляли ингибитор АПФ и БРА II — рамиприл и телмисартан в ONTARGET (у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском) [9], эналаприл и телмисартан — в меньшем исследовании DETAIL (у больных с диабетической нефропатией) [10]. Основные результаты сравнивавшейся (реально комбинированной) терапии не различались, хотя средний уровень систолического АД в группах больных, принимавших телмисартан, оказался на 4,0 и 1,0 мм рт. ст. ниже, чем при лечении рамиприлом или эналаприлом соответственно. Необходимо отметить, что в обоих случаях длительно действующий БРА II противопоставлялся кратко действующим ингибиторам АПФ, назначавшимся один раз в день утром.

Не только в ONTARGET и DETAIL, но и в других исследованиях значительное снижение АД с помощью БРА II не приводило к уменьшению

риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Так, различие систолического АД в 4,0 мм рт. ст. в TRANSCEND [11] и в 3,8 мм рт. ст. в PROFESS [12] не позволяло телмисартану улучшить прогноз у пациентов с АГ по сравнению с плацебо. В нескольких мета-анализах было также показано, что снижение АД с помощью БРА II, независимо от препарата сравнения, не уменьшало риск развития инфаркта миокарда [13–15]. Напротив, по данным мета-анализа 26 рандомизированных контролируемых исследований с участием 146 838 пациентов с АГ [16] при исключении влияния снижения АД ингибиторы АПФ уменьшали риск развития ишемической болезни сердца на 9%, а БРА II повышали его на 8%, и различие между двумя классами препаратов оказалось достоверным ($p = 0,002$).

Эти данные требуют анализа различий эффектов ингибиторов АПФ и БРА II, не зависящих от снижения АД, таких как уменьшение окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, улучшение метаболизма глюкозы, влияние на атеросклеротическую бляшку [17]. Необходимо изучение особенностей действия ингибиторов АПФ и БРА II на РААС, что в итоге может объяснить различия их влияния на смертность.

Ингибиторы АПФ подавляют превращение ангиотензина I в ангиотензин II — мощный вазоконстриктор, оказывающий в высокой концентрации многочисленные негативные эффекты [18] (увеличение окислительного стресса и снижение биодоступности оксида азота с активацией апоптоза эндотелия, ремоделирование сосудов, повышение артериальной жесткости, ускорение развития атеросклероза). Ангиотензин II является ключевым медиатором поражения органов-мишеней при АГ. В сердце он вызывает гипертрофию миокарда, сужение коронарных артерий и удлинение интервала QT, в головном мозге — повышение активности симпатической нервной системы, воспаление и ухудшение мозгового кровообращения, в почках — увеличение продукции ренина, нефропатию, альбуминурию и фиброз. Ангиотензин II также повышает секрецию альдостерона, что увеличивает реабсорбцию натрия, задержку воды, повышает объем циркулирующей крови и АД. Поражение органов-мишеней может привести к развитию инфаркта миокарда, инсульта, сердечной и почечной недостаточности.

Угнетение образования ангиотензина II с помощью ингибиторов АПФ способствует улучшению функции эндотелия, снижению уровней маркеров воспаления и тромбообразования, замедлению атерогенеза [18].

Хотя ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II, с течением времени его концентрация и уровень альдостерона повышаются вследствие образования через иные механизмы (химазный путь и др.) [19]. Важной особенностью действия ингибиторов АПФ является торможение распада и повышение уровня брадикинина

(механизм возникновения сухого кашля у некоторых больных), который угнетает РААС, способствует освобождению оксида азота и дилатации артерий, снижает АД и оказывает кардиопротективный эффект, предотвращает апоптоз [17].

БРА II также ослабляют отрицательные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II, но это происходит вследствие селективной блокады AT_1 -рецепторов [20]. В результате уменьшаются вазоконстрикция, симпатическая стимуляция, окислительный стресс, высвобождение воспалительных факторов и альдостерона. Преимуществом БРА II является не ослабевающее со временем предупреждение действия ангиотензина II на AT_1 -рецепторы. Между тем селективность блокады AT_1 -рецепторов может иметь негативные последствия, поскольку приводит к компенсаторному увеличению образования ангиотензина II, но не препятствует его действию на другие рецепторы (AT_2 , AT_3 и AT_4), что вызывает разнонаправленные клинические эффекты. Активация AT_2 -рецепторов способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки, индуцированной матриксной металлопротеиназой-1, и разрыву покрышки бляшки с образованием тромба [5]. Стимуляция AT_2 -рецепторов приводит также к гипертрофии, усилению воспаления и апоптоза, повышению концентрации альдостерона [21], но также вазодилатации и уменьшению пролиферации. Эффект стимуляции AT_3 -рецепторов во многом неясен. Известно, что активация AT_4 -рецепторов ведет к тромбозу [20]. Совокупность этих процессов с трудно прогнозируемым итогом помогает объяснить различия в действии ингибиторов АПФ и БРА II на общую и сердечно-сосудистую смертность.

Усилия ряда фармацевтических компаний, активная промоционная деятельность нацелены на преимущественное назначение врачами БРА II вместо ингибиторов АПФ. Однако крупные клинические исследования, предназначенные для демонстрации протективных эффектов БРА II, в основном по сравнению с плацебо, в дополнение к обычному лечению не смогли показать дополнительную сердечно-сосудистую защиту и выявили более тяжелое поражение почек.

Исследование LIFE — единственный крупный проект, который установил превосходство БРА II над другой антигипертензивной терапией в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ или высоким сердечно-сосудистым риском [22]. Тем не менее его выводы малоубедительны, поскольку атенолол является недостаточно эффективным препаратом сравнения [23], и в группе пациентов, принимавших лозартан, чаще назначали диуретики [24]. Ретроспективно полученные данные о снижении риска возникновения фибрилляции предсердий в группе больных, лечившихся лозартаном [25], не удалось подтвердить в четырех специально организованных проспективных исследованиях БРА II: GISSI-AF [26], ACTIVE I [27], ANTIPAF [28] и J-RHYTHM II [29].

Данные одного из мета-анализов [6] о том, что БРА II не увеличивают риск развития инфаркта миокарда по сравнению с плацебо (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,81 до 1,07), предлагается рассматривать как преимущество класса препаратов, претендующего на роль предотвращающего сердечно-сосудистые осложнения.

В современных клинических исследованиях, оценивающих сердечно-сосудистые исходы, неэтично сравнивать антигипертензивные препараты с плацебо, так как вся (или большая часть) их эффективности — результат снижения АД [2]. С использованием БРА II такие исследования продолжали проводить, но они не приносили желаемых результатов.

В проекте SCOPE у 4964 пожилых пациентов суммарная частота случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатального инсульта и нефатального инфаркта миокарда составляла 26,7 на 1000 пациенто-лет у получавших кандесартан и 30,0 на 1000 пациенто-лет — у принимавших плацебо ($p = 0,19$) [30].

В исследовании TRANSCEND включили 5926 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, которые не переносили ингибиторы АПФ. Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация по поводу сердечной недостаточности регистрировались в 15,7% случаев при лечении телмисартаном по сравнению с 17% в группе плацебо ($p = 0,22$) [12].

Телмисартан сравнивался с плацебо в исследовании вторичной профилактики инсульта PROFESS, в котором участвовали 20 332 пациента. Повторный инсульт развивался в 8,7% случаев в группе принимавших телмисартан и в 9,2% — плацебо ($p = 0,23$) [11].

В исследовании NAVIGATOR изучали эффективность валсартана в предотвращении различных сердечно-сосудистых исходов и сахарного диабета у 9 306 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска. Частота основных сердечно-сосудистых событий оказалась одинаковой у пациентов, получавших валсартан или плацебо, — по 8,1% ($p = 0,85$) [31].

В исследовании ACTIVE I суммарная частота инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сосудистых причин также была равной (по 5,4%, $p = 0,85$) у 9 016 пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших ирбесартан или плацебо [27].

Медицинская общественность обычно с оптимизмом встречает новые лекарственные препараты, тем более относящиеся к наиболее популярным классам. Олмесартан — одно из таких новшеств. В рандомизированном двойном слепом исследовании ROADMAP участвовали 4 447 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавшие в дополнение к стандартной терапии олмесартан в дозе 40 мг 1 раз в день или плацебо в течение в среднем 3,2 года [32]. В группе лечения БРА II офисное АД

поддерживалось на уровне 3,1/1,9 мм рт. ст. ниже, а время до первого появления микроальбуминурии (первичная конечная точка) увеличивалось на 23% (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,63 до 0,94, $p = 0,01$). Неожиданно большее число фатальных сердечно-сосудистых событий было зарегистрировано в группе лечившихся олмесартаном (15 против 3 в группе плацебо, $p = 0,01$), что вызвало озабоченность, но не исключало случайность. В этой связи представляли интерес результаты исследования ORIENT, в котором 577 больных сахарным диабетом 2-го типа с явной протеинурией после рандомизации дополнительно получали олмесартан (10–40 мг/сут) или плацебо в среднем 3,2 года. Несмотря на значительное снижение АД и уменьшение протеинурии, сердечно-сосудистая смертность снова была выше в группе лечившихся олмесартаном (10 случаев против 3 в группе плацебо, $p = 0,09$) [33]. Этот пример наглядно демонстрирует возможность несоответствия между позитивным результатом лечения в отношении важной суррогатной конечной точки и негативным влиянием на смертность.

Вызывает беспокойство и сообщение о редком, но тяжелом побочном эффекте олмесартана — энтеропатии типа спру, обусловленной по данным гистологического исследования воспалением и атрофией ворсинок кишечника. Стойкая диарея сопровождалась снижением массы тела больного в среднем на 18 (от 2,5 до 57,0) кг, в 2/3 случаев требовала госпитализации и проходила только после отмены олмесартана [34]. По требованию Food and Drug Administration (США) этот неблагоприятный эффект внесен в инструкцию к препарату.

В течение нескольких лет ярким примером эффективности БРА II служили результаты двух японских исследований применения валсартана. В Jikei Heart Study 3081 пациенту, получавшему обычное лечение АГ, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности или сочетания этих заболеваний, назначали валсартан (40–160 мг в день) или иную терапию без БРА II. При равном АД больных сравниваемых групп в течение в среднем 3,1 года наблюдалось значительное суммарное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в группе больных, принимавших валсартан (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,47 до 0,79, $p = 0,0002$) [35]. В Kyoto Heart Study 3031 пациента с неконтролируемой АГ рандомизировали для дополнительного приема валсартана или другого лечения (не БРА II). В течение в среднем 3,3 года АД больных строго поддерживалось на одном уровне в обеих группах, но валсартан выраженно снижал общую частоту фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,42 до 0,72, $p = 0,00001$) [36]. Предполагали, что эти неожиданные результаты связаны с особой чувствительностью японцев к БРА II. Затем появились обоснованные сомнения в их реальности [37]. Наконец, редакция European Heart Journal сообщила об исключении публикации 2009 года, не рекомендовала делать ссылки

на эту статью [38] по причине преднамеренного искажения представленных в ней данных.

Заслуживают доверия результаты исследования VALUE, в котором не выявлено различий в суммарной частоте сердечно-сосудистых осложнений у 15 245 пациентов с АГ, получавших валсартан или амлодипин ($p = 0,49$). Частота смертельных и несмертельных инфарктов миокарда (заранее определенная вторичная конечная точка) оказалась выше у пациентов, получавших валсартан ($p = 0,02$) [39].

Определенные надежды связывали с блоатором РААС, обладающим принципиально новым механизмом действия, — прямым ингибитором ренина — алискиреном. В двойном слепом исследовании ALTITUDE 8 561 пациент с сахарным диабетом 2-го типа после рандомизации получал алискирен (300 мг/сут) или плацебо в качестве дополнения к терапии ингибиторами АПФ или БРА II. Проект был остановлен досрочно при среднем периоде наблюдения 33 месяца, когда события, включенные в первичную конечную точку (сумма сердечно-сосудистых и почечных осложнений), произошли у 18,3 и 17,1% больных в группе принимавших алискирен и плацебо соответственно (ОР 1,08 при 95% ДИ от 0,98 до 1,20, $p = 0,12$). Прием алискирена, чаще сопровождавшийся выраженной гиперкалиемией и гипотензией, был признан потенциально вредным для такого контингента пациентов [40].

Не противоречит этим результатам сообщение J. Mihai et al. [41], которые отмечали ускоренное по сравнению с плацебо прогрессирование атеросклероза аорты по данным трехмерной магниторезонансной томографии при приеме алискирена в течение 36 нед.

Еще одно разочарование принесло сообщение об итогах исследования ASTRONAUT, в котором добавление алискирена к стандартной терапии систолической сердечной недостаточности не снижало суммарную частоту смертельных исходов и госпитализаций, одновременно повышая риск гиперкалиемии, гипотензии и почечной недостаточности по сравнению с плацебо [42].

Оценка роли отдельных представителей класса ингибиторов АПФ в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности больных с АГ показала существенное влияние периндоприла на результаты мета-анализа [4]. В исследованиях с использованием периндоприла наблюдалось наибольшее снижение смертности от всех причин (– 13%) (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,81 до 0,93, $p < 0,001$). В трех больших проектах с применением периндоприла (ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET), включавших наблюдения 34 242 пациентов с АГ, достигалось снижение сердечно-сосудистой смертности на 22% (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,70 до 0,87, $p < 0,001$) [43–45], тогда как в четырех исследованиях других ингибиторов АПФ у 42 373 пациентов этого не отмечалось (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,92 до 1,11, $p = 0,75$) [46–49].

Периндоприл отличается большой продолжительностью антигипертензивного действия (через 24 ч после приема сохраняется 75–100 % пикового эффекта), выраженным снижением центрального давления в аорте, **вариабельностью АД и его ночного уровня**. Этому ингибитору АПФ присуща высокая липофильность, обеспечивающая проникновение в ткани с длительным ингибированием локальных РААС. Периндоприл восстанавливает сниженный уровень брадикинина, что приводит к улучшению функции и уменьшению апоптоза эндотелия, неоваскуляризации, снижению артериальной жесткости и регрессии атеросклероза [50].

В **новых Рекомендациях ESH/ESC по лечению АГ [2]** подтверждается известное положение о том, что монотерапия обеспечивает достижение целевого АД у меньшей части пациентов с АГ, а большинство из них нуждается в комбинации минимум двух антигипертензивных средств. Рациональное сочетание препаратов не только более эффективно снижает АД, но и вызывает меньше побочных эффектов. При недостижении целевого уровня АД на фоне применения двойной комбинации лекарственных средств их дозы могут быть увеличены [2].

Проведено лишь одно крупное рандомизированное исследование, с самого начала которого назначались двойные комбинации антигипертензивных препаратов, одна из них превзошла другую во влиянии на прогноз, несмотря на сходное снижение АД. В проекте ACCOMPLISH у 11 506 больных АГ терапия беназеприлом и амлодипином по сравнению с **лечением беназеприлом и гидрохлортиазидом** сопровождалась снижением риска развития суммы осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу стенокардии, реанимация при остановке сердца и **коронарная реваскуляризация**) на 20 % (ОР 0,80 при 95 % ДИ от 0,72 до 0,90, $p < 0,001$) [51]. По мнению экспертов, этот неожиданный результат требует повторения, поскольку терапия, основанная на антагонисте кальция, никогда ранее не превосходила терапию, основанную на диуретике [2].

Не следует назначать терапию двумя различными блокаторами РААС. Сочетание ингибитора АПФ с БРА II [9] и алискирена с ингибитором АПФ или БРА II [40] сопровождается значительным повышением частоты случаев хронической почечной недостаточности. Эти данные также не оправдали ожидания, поскольку ингибиторы АПФ и БРА II признаются нефропротекторами. В то же время в исследовании ROADMAP [32] у пациентов, получавших олмесартан, несмотря на уменьшение частоты микроальбуминурии, отмечалось ускоренное снижение скорости клубочковой фильтрации. В проекте ACTIVE I [27] частота нарушений функции почек, ведущих к отмене препарата, наблюдалась почти в два раза чаще у больных, получавших ирбесартан (0,95 %) по сравнению с плацебо (0,53 %). В исследовании

TRANSCEND [52] снижение скорости клубочковой фильтрации **в группе принимавших телмисартан** оказалось большим по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$).

В двух хорошо известных исследованиях антигипертензивная терапия периндоприлом и **индапамидом** снижала общую смертность больных АГ: в ADVANCE у больных сахарным диабетом 2-го типа на 14 % ($p = 0,03$) [44] и в HYVET у **пациентов старше 80 лет** на 21 % ($p = 0,02$) [45]. Недавно была изучена фиксированная полнодозовая комбинация периндоприла аргинина 10 мг и **индапамида 2,5 мг** — нолипрел А би-форте.

В программе FALCO FORTE участвовали 2327 пациентов, получавших неэффективное лечение АГ (69 %), плохо переносивших терапию (4 %) или с впервые диагностированной АГ (27 %). У части больных потребовалось применение **наибольших доз периндоприла/индапамида (нолипрел А би-форте)**. Через 3 мес целевое АД достигалось в 87 % случаев. Лечение хорошо переносилось и **не вызывало существенных изменений лабораторных показателей, качество жизни пациентов значительно улучшалось** [53].

В открытом наблюдательном проекте PICASSO фиксированная комбинация периндоприл 10 мг / индапамид 2,5 мг назначалась 9257 пациентам с АГ, **неэффективно леченной в повседневной медицинской практике**. В течение 3 мес среднее АД снижалось со 159/93 до 132/80 мм рт. ст. ($p < 0,001$), частота сердечных сокращений — с 79 до 73 уд./мин ($p < 0,001$). Целевое АД регистрировалось у 72,7 % больных. Наблюдались позитивные изменения ряда метаболических показателей [54].

Исследование нолипрела А би-форте **ФОРТИССИМО** было проведено в **России у 2120 больных** с плохо контролируемой АГ. Через 3 мес АД в среднем снижалось со 171/99 до 130/80 мм рт. ст. (до 149/89 мм рт. ст. уже через 2 нед лечения) и достигало целевого уровня у 84 % пациентов. Отмечалось улучшение приверженности больных к лечению. **Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида хорошо переносилась и оказалась эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии** [55].

Результаты крупных клинических исследований БРА II и алискирена показали, что они не снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность при широком спектре клинических состояний, способны также оказывать негативное влияние на почечные исходы. Эти результаты не согласуются с действующими рекомендациями, поэтому роль БРА II в профилактике сердечно-сосудистых и **почечных осложнений требует переоценки**. Различия во влиянии на смертность больных с АГ свидетельствует о том, что ингибиторам АПФ, в частности периндоприлу, следует отдавать предпочтение, а назначение БРА II должно быть ограничено у **пациентов с непереносимостью ингибиторов АПФ**. Фиксированная комбинация

периндоприл 10 мг / индапамид 2,5 мг обеспечивает достижение целевого АД у больных с неконтролируемой АГ, отличается хорошей переносимостью,

метаболической нейтральностью, высокими органопротективными свойствами и доказанной способностью улучшать прогноз пациентов.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии.— 2010.— № 3.— С. 3–25.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart J. — 2013.— Vol. 34.— P. 2159–2219.
3. Global cardiovascular risk associated with hypertension and extent of treatment and control according to risk group / N. D. Wong, J. Dede, V. H. Chow [et al.] // Am. J. Hypertens.— 2012.— Vol. 25.— P. 561–567.
4. 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 / L. C. van Vark, M. Bertrand, K. M. Akkerhuis [et al.] // Eur. Heart J. — 2012.— Vol. 33.— P. 2088–2097.
5. Strauss M. H. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB – MI paradox / M. H. Strauss, A. S. Hall // Circulation.— 2006.— Vol. 114.— P. 838–854.
6. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials / S. Bangalore, S. Kumar, J. Wetterslev, F. H. Messerli // B. M. J.— 2011.— Vol. 342.— P. d2234.
7. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure / G. Savarese, P. Costanzo, J. G. Cleland [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.— 2013.— Vol. 61.— P. 131–142.
8. Канорский С. Г. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II: имеются ли основания для широкого применения? / С. Г. Канорский // Междунар. мед. журн.— 2011.— № 3.— С. 47–55.
9. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / S. Yusuf, K. K. Teo, J. Pogue [et al.] // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358.— P. 1547–1559.
10. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in Type 2 diabetes and nephropathy / A. H. Barnett, S. C. Bain, P. Bouter P [et al.] // N. Engl. J. Med.— 2004.— Vol. 351.— P. 1952–1961.
11. PRoFESS Study Group. 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.
12. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial / S. Yusuf, K. Teo, C. Anderson [et al.] // Lancet.— 2008.— Vol. 372.— P. 1174–1183.
13. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review / M. A. McDonald, S. H. Simpson, J. A. Ezekowitz [et al.] // B. M. J.— 2005.— Vol. 331.— P. 873.
14. 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.
15. Volpe M. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds / M. Volpe, G. Mancia, B. Trimarco // J. Hypertens.— 2005.— Vol. 23.— P. 2113–2118.
16. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system / F. Turnbull, B. Neal, M. Pfeffer [et al.] // J. Hypertens.— 2007.— Vol. 25.— P. 951–958.
17. Ferrari R. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease: the ultimate «EUROPA» story / R. Ferrari, K. Fox // Drugs.— 2009.— Vol. 69.— P. 265–277.
18. Probstfield J. L. Progression of cardiovascular damage: the role of renin-angiotensin system blockade / J. L. Probstfield, K. D. O'Brien // Am. J. Cardiol.— 2010.— Vol. 105, Suppl. 1.— P. 10A–20A.
19. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? / V. G. Athyros, D. P. Mikhailidis, A. I. Kakafika [et al.] // Expert Opin. Pharmacother.— 2007.— Vol. 8.— P. 529–535.
20. Unger T. Rationale for double renin-angiotensin-aldosterone system blockade / T. Unger, M. Stoppelhaar // Am. J. Cardiol.— 2007.— Vol. 100.— P. 25J–31J.
21. Segall L. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? / L. Segall, A. Covic, D. J. Goldsmith // Nephrol. Dial. Transplant.— 2007.— Vol. 22.— P. 2435–2439.
22. 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.
23. Fuchs F. D. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study / F. D. Fuchs // Lancet.— 2002.— Vol. 359.— P. 2203.
24. Kato J. Diuretics in the LIFE study / J. Kato, T. Eto // Lancet.— 2004.— Vol. 364.— P. 413.
25. 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.

26. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation / M. Disertori, R. Latini, S. Barlera [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 1606–1617.
27. Irbesartan in patients with atrial fibrillation / S. Yusuf, J. S. Healey, J. Pogue [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 364.— P. 928–938.
28. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF)-Trial / A. Goette, N. Schön, P. Kirchhof [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*— 2012.— Vol. 5.— P. 43–51.
29. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker versus dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study) / T. Yamashita, H. Inoue, K. Okumura [et al.] // *Europace.*— 2011.— Vol. 13.— P. 473–479.
30. 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.
31. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events / J. J. McMurray, R. R. Holman, S. M. Haffner [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 362.— P. 1477–1490.
32. 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.
33. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study / E. Imai, J. C. Chan, S. Ito [et al.] // *Diabetologia.*— 2011.— Vol. 54.— P. 2978–2986.
34. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan / A. Rubio-Tapia, M. L. Herman, J. F. Ludvigsson [et al.] // *Mayo Clin. Proc.*— 2012.— Vol. 87.— P. 732–738.
35. 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.
36. 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.
37. Yui Y. Concerns about the Jikei Heart Study / Y. Yui // *Lancet.*— 2012.— Vol. 379.— P. 48.
38. Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [*Eur. Heart J.* (2009) 30: 2461–2469] // *Eur. Heart J.*— 2013.— Vol. 34.— P. 1023.
39. 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.
40. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes / H. H. Parving, B. M. Brenner, J. J. McMur-ray [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 367.— P. 2204–2213.
41. Aliskiren Effect on Plaque Progression in Established Atherosclerosis Using High Resolution 3D MRI (ALPINE): A Double-Blind Placebo-Controlled Trial / G. Mihai, J. Varghese, T. Kampfrath [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.*— 2013.— Vol. 2.— P. e004879.
42. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial / M. Gheorghiu, M. Böhm, S. J. Greene [et al.] // *JAMA.*— 2013.— Vol. 309.— P. 1125–1135.
43. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 895–906.
44. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // *Lancet.*— 2007.— Vol. 370.— P. 829–840.
45. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 1887–1898.
46. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly / L. M. Wing, C. M. Reid, P. Ryan [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 348.— P. 583–592.
47. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial / Y. Yui, T. Sumiyoshi, K. Kodama [et al.] // *Hypertens. Res.*— 2004.— Vol. 27.— P. 181–191.
48. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA.*— 2002.— Vol. 288.— P. 2981–2997.
49. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial / C. J. Bulpitt, N. S. Beckett, J. Cooke [et al.] // *J. Hypertens.*— 2003.— Vol. 21.— P. 2409–2417.
50. Ferrari R. The impact of ACE inhibition on all-cause and cardiovascular mortality in contemporary hypertension trials: a review / R. Ferrari, E. Boersma // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*— 2013.— Vol. 11.— P. 705–717.
51. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson, M. A. Weber, G. L. Bakris [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 2417–2428.

52. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial / J. F. Mann, R. E. Schmieder, L. Dyal [et al.] // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 151.— P. 1–10.
53. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5 mg: results of the FALCO FORTE programme / D. Pella // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.*— 2011.— Vol. 18.— P. 107–113.
54. Farsang C. Blood pressure and metabolic efficacy of fixed-dose combination of perindopril and indapamide in everyday practice / C. Farsang // *Blood Press.*— 2012.— Nov 19. [Epub ahead of print]
55. Карпов Ю. А. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии / Ю. А. Карпов // *Кардиология.*— 2013.— Vol. 3.— P. 37–43.

БЛОКАТОРИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: КЛАСИКА ПРОТИ МОДЕРНУ

С. Г. КАНОРСЬКИЙ

Згідно з результатами великих клінічних досліджень блокатори рецепторів ангіотензину II та аліскірен не знижують ризик серцево-судинних ускладнень і показник смертності при широкому спектрі клінічних станів, до того ж вони здатні погіршувати ниркові наслідки. Інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту, зокрема периндоприлу і його комбінації з індапамідом, враховуючи їх різницю у впливі на смертність, слід віддавати перевагу перед блокаторами рецепторів ангіотензину II при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, аліскірен.

BLOCKERS OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION: CLASSICS VS. MODERN

S. G. KANORSKY

By the findings of large-scale clinical investigations, blockers of angiotensin II receptors and Aliskiren do not reduce the risk of cardiovascular complications and mortality at a wide spectrum of clinical states, besides they can aggravate renal outcomes. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme, in particular Perindopril and its combination with Indapamide, considering their difference in influence on mortality, should be preferred to angiotensin II receptor blockers at treatment of patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, Aliskiren.

Поступила 04.08.2019