



Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности: итоги программы CHARМ

Д.м.н. И.В. ЖИРОВ

Несмотря на впечатляющие успехи современной кардиологии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается ее «ахиллесовой пятой». Существенное снижение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, достигнутое за последние три десятилетия в большинстве индустриальных стран, не сопровождалось уменьшением летальности от ХСН и частоты госпитализаций по этой причине.

Частично этот феномен объясняется увеличением средней продолжительности жизни. По данным Фремингемского исследования, частота ХСН удваивается каждое десятилетие. Повторная декомпенсация ХСН в течение 6 лет наблюдения отмечается у 60–70% пациентов [1]. Таким образом, разработка новых эффективных способов лечения хронической сердечной недостаточности остается актуальной задачей современного здравоохранения.

Обоснование возможности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II при ХСН

С момента появления нового класса лекарственных препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II 1 типа (АРА) – их эффективность изучается при ХСН как в качестве монотерапии (как альтернатива ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)), так и в комбинации с ИАПФ. Использование АРА обеспечивает дополнительную блокаду действия ангиотензи-

на II (АП), поскольку существуют альтернативные (не связанные с АПФ) пути образования данного вещества. При приеме ИАПФ определенная часть АП продолжает синтезироваться в организме [2]. Применение АРА блокирует эффекты АП вне зависимости от способа его образования. Кроме того, АРА оказывают опосредованное стимулирующее влияние на рецепторы 2 типа к АП, что может вести к дополнительному вазодилатирующему действию [3]. Ряд побочных эффектов ИАПФ, таких как кашель и ангионевротический отек, связаны с повышенным содержанием брадикинина, поскольку ИАПФ также тормозят деградацию кининов [4]. Вместе с тем ряд благоприятных клинических эффектов ИАПФ связан именно с брадикинином [4]. Назначение АРА позволяет нивелировать эти побочные явления без снижения клинической эффективности. При хорошей переносимости ИАПФ наиболее целесообразной стратегией является добавление АРА к ИАПФ, так как при этом уменьшение биораспада брадикинина сохраняется и обе-

спечивается дополнительная блокада системы «ренин – ангиотензин – альдостерон».

Программа CHARМ

Программа CHARМ (The Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) состояла из трех независимых клинических исследований [5]. В исследовании CHARМ-Added изучали эффективность кандесартана у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 40%, уже получавших ИАПФ. В проекте CHARМ-Alternative определяли эффективность кандесартана у пациентов с ФВЛЖ < 40% с переносимостью ИАПФ. Наконец, в исследовании CHARМ-Preserved вошли пациенты с ФВЛЖ > 40% вне зависимости от приема ИАПФ (рис. 1). После завершения проекта был проведен композитный анализ полученных результатов, объединенных в рамках проекта CHARМ-Overall.

Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

В таблице 2 приведены особенности базовой терапии больных, принимавших участие в исследовании.

Исследование CHARМ-Added

Целью исследования CHARМ-Added явилось определение эффективности кандесартана при его добавлении к терапии ИАПФ [6]. Пациенты (n = 2548) были рандомизированы в группы плацебо



или кандесартана (целевая доза 32 мг/сут). Критерии включения в исследование: ФВЛЖ < 40%, II–IV класс ХСН по NYHA, прием ИАПФ в постоянной дозировке в течение как минимум 30 дней. Средний срок наблюдения составил 41 месяц, в течение которого все больные продолжали получать ИАПФ.

Выявлено достоверное снижение сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН (первичная конечная точка) в группе кандесартана по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,85; 95% доверительный интервал 0,75–0,96; $p = 0,011$). Данное улучшение выявлялось через 6 месяцев терапии и прослеживалось в течение всего периода наблюдения (рис. 2).

На фоне приема кандесартана также достоверно уменьшалось количество пациентов, перенесших инфаркт миокарда ($p = 0,012$). Аналогичное благоприятное действие отмечалось в отношении всех вторичных точек (рис. 3).

Кроме того, прием кандесартана уменьшал риск возникновения сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН (первичной конечной точки) во всех подгруппах в зависимости от терапии без доказательств гетерогенности действия. Интересно, что по сравнению с результатами исследования Val-HeFT благотворное действие кандесартана в большей степени выявлялось у пациентов, которые дополнительно получали бета-адреноблокаторы (рис. 4).

Программа CHARM

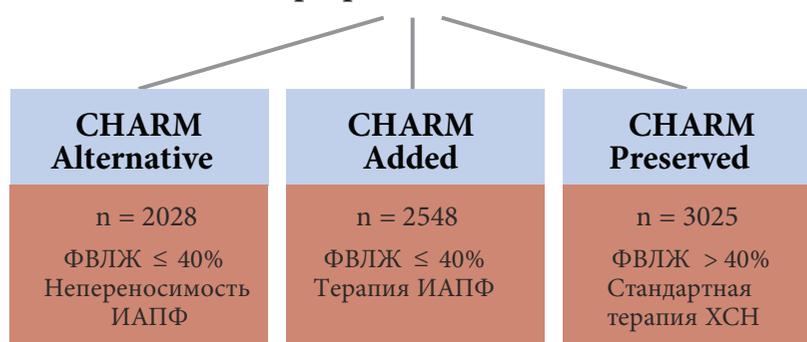


Рис. 1. Общая структура программы CHARM

Таким образом, добавление АРА кандесартана к ИАПФ у пациентов с ХСН и ФВЛЖ < 40% проявляется снижением частоты сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН, а также вторичных конечных точек вне зависимости от особенностей исходной терапии.

Исследование CHARM-Alternative

В исследовании CHARM-Alternative изучали эффективность кандесартана у пациентов с непереносимостью ИАПФ [7]. В него были включены 2028 пациентов, удовлетворяющих следующим критериям: ФВЛЖ < 40%, II–IV функциональный класс ХСН по NYHA, непереносимость ИАПФ. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо или кандесартана (целевая доза 32 мг/сут). Средний срок наблюдения составил 33,7 месяца. Первичная конечная точка в данном исследовании

была такой же, как и в предыдущем проекте.

Кандесартан достоверно уменьшал риск наступления сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с плацебо (33% и 40% соответственно, отношение шансов 0,77; 95% ДИ 0,67–0,89; $p = 0,004$). Достоверность различий была достигнута в основном за счет уменьшения госпитализаций по поводу ХСН ($p < 0,0001$), хотя наблюдалась тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,072$) (рис. 5).

Риск наступления инфаркта миокарда также был достоверно ниже в группе кандесартана ($p = 0,025$). Благоприятные изменения были отмечены для всех вторичных конечных точек. Они проявлялись почти сразу после начала лечения и прослеживались в течение всего срока наблюдения (рис. 6).

Таким образом, результаты исследования CHARM-Alternative еще раз доказали клиническую целе-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в программе CHARM (M. Pfeffer и соавт., 2003)

Характеристика пациентов	Alternative, n = 2028	Added, n = 2548	Preserved, n = 3023	Overall, n = 7599
Средний возраст, лет	67	64	67	66
Женщины, %	32	21	40	32
ФК ХСН по NYHA, %				
II	48	24	60	45
III	49	73	38	52
IV	3	3	2	3
Средняя ФВЛЖ	30	28	54	39
Анамнез, %				
Инфаркт миокарда	61	56	44	53
Сахарный диабет	27	30	28	28
Артериальная гипертония	50	48	64	55
Фибрилляция предсердий	25	26	29	27



Таблица 2. Характеристика базовой терапии пациентов в программе SHARM (М. Pfeffer и соавт., 2003)

Классы препаратов, %	Alternative, n = 2028	Added, n = 2548	Preserved, n = 3023	Overall, n = 7599
ИАПФ	0	100	19	41
Бета-блокаторы	55	56	56	55
Диуретики	86	90	75	83
Спиронолактон	24	17	12	17
Сердечные гликозиды	46	58	28	43
Аспирин	58	52	58	56
Гиполипидемические средства	41	41	42	42

сообразность и необходимость использования АРА при переносимости ИАПФ.

Исследование SHARM-Preserved

В исследовании SHARM-Preserved изучали эффективность добавления кандесартана к стандартной терапии ХСН у пациентов с сохраненной ФВЛЖ (> 40%) [8].

Критериями включения служили: ФВЛЖ > 40%, II–IV класс ХСН по NYHA, наличие хотя бы одной госпитализации в связи с заболеваниями сердца. В исследовании участвовали 3023 человека. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо или кандесартана (целевая доза 32 мг/сут). Средний срок наблюдения составил 36,6 месяца. В каждой из групп ИАПФ

получали менее чем 20% пациентов. Первичная конечная точка не различалась по сравнению с другими исследованиями в рамках программы.

По сравнению с результатами проектов SHARM-Added и SHARM-Alternative в исследовании SHARM-Preserved не выявлено достоверных различий по частоте наступления сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН между группами кандесартана и плацебо (22,0% и 24,3% соответственно, нескорректированное отношение шансов 0,89; 95% ДИ 0,77–1,03; p = 0,12). Тем не менее наблюдалась тенденция к уменьшению частоты госпитализаций в связи с ХСН (p = 0,072). Каких-либо различий по вторичным конечным точкам между группами не выявлено (рис. 7).

Отмечено также достоверное снижение новых случаев развития сахарного диабета на фоне использования кандесартана (отношение шансов 0,60; 95% ДИ 0,41–0,86; p = 0,005). Таким образом, у больных с клиническими проявлениями ХСН и ФВЛЖ > 40% применение кандесартана по сравнению с плацебо в умеренной степени снижает частоту госпитализаций по поводу ХСН.

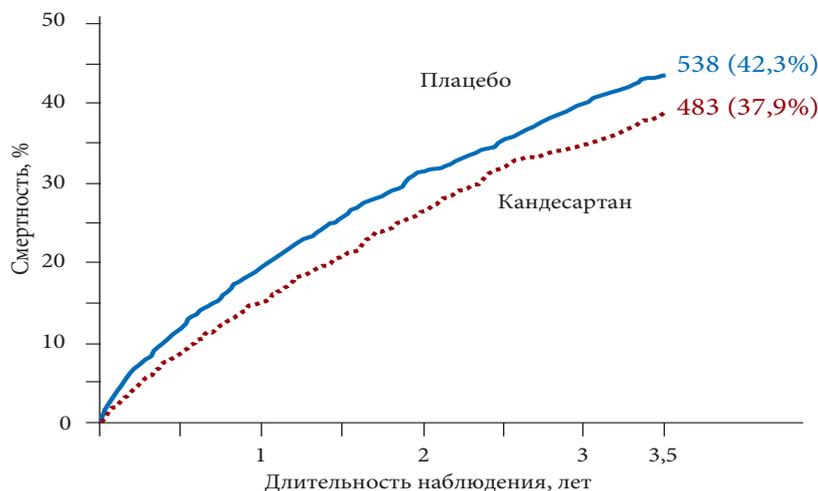


Рис. 2. SHARM-Added: сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН

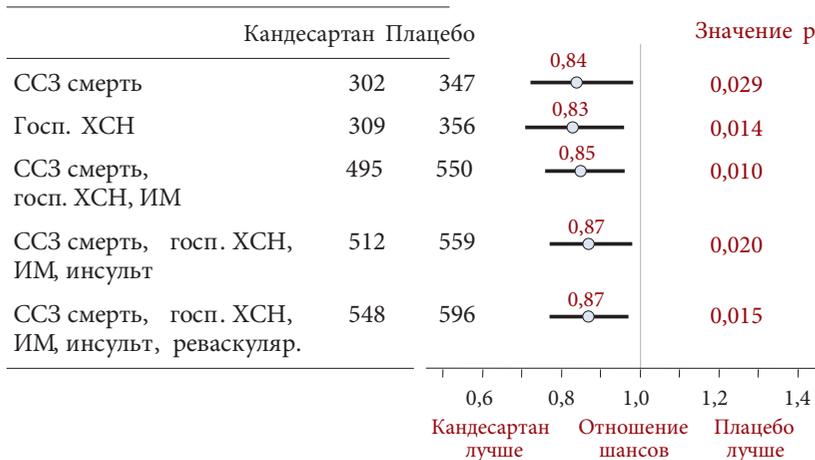


Рис. 3. SHARM-Added: вторичные конечные точки

Программа SHARM-Overall

Был проведен комбинированный анализ результатов всех трех исследований [9]. В него были включены данные, полученные у 7601 пациента, принимавшего кандесартан или плацебо. Средний срок наблюдения составил 37,7 месяца. Хотя во всех исследованиях программы использовалась комбинированная конечная точка, состоящая из сердечно-сосудистой



смертности и госпитализации по поводу ХСН, первичной конечной точкой в проекте CHARM-Overall являлась общая смертность.

Всего за период наблюдения от всех причин умерли 23,3% пациентов в группе кандесартана и 24,9% в группе плацебо (нескорректированное отношение шансов 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00; $p = 0,055$) (рис. 8). Снижение смертности в группе кандесартана было обусловлено уменьшением частоты сердечно-сосудистой смертности (18,2% против 20,3% соответственно, отношение шансов 0,88; 95% ДИ 0,79–0,97; $p = 0,012$). Это улучшение (как для общей, так и для сердечно-сосудистой смертности) определялось уже в первые 6 месяцев терапии и продолжалось в течение всего периода наблюдения. Снижение смертности было достоверным для пациентов с ФВЛЖ $\leq 40\%$ ($p = 0,018$ для общей смертности и $p = 0,005$ для сердечно-сосудистой смертности). Тем не менее показано, что между тремя исследованиями отсутствует какая-либо гетерогенность по показателям общей смертности. Прием кандесартана ассоциировался с достоверным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСН по результатам всех трех исследований (30,2% против 34,5%, $p = 0,0001$) (рис. 9).

В исследовании CHARM-Overall также получены доказательства хорошей переносимости кандесартана, хотя количество пациентов, выбывших досрочно, в основных группах было выше по сравнению с плацебо (причины: гипотензия – 132 против 66, повышение уровня креатинина в сыворотке – 234 против 115, гиперкалиемия – 85 против 21). Использование кандесартана приводило к достоверному снижению частоты новых случаев сахарного диабета (отношение шансов 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96; $p = 0,02$).

Комбинированный анализ трех исследований в рамках CHARM-Overall показал, что добавление кандесартана к стандартной терапии ИАПФ позволяет значимо снизить показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

		Кандесартан	Плацебо
Бета-блокатор	Да	223/702	274/711
	Нет	260/574	264/561
Целевые дозы ИАПФ	Да	232/643	275/648
	Нет	251/633	263/624
Все пациенты		483/1276	538/1272

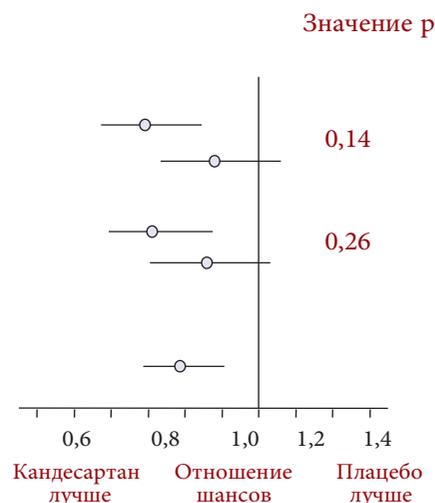


Рис. 4. CHARM-Added: сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН в предварительно определенных подгруппах

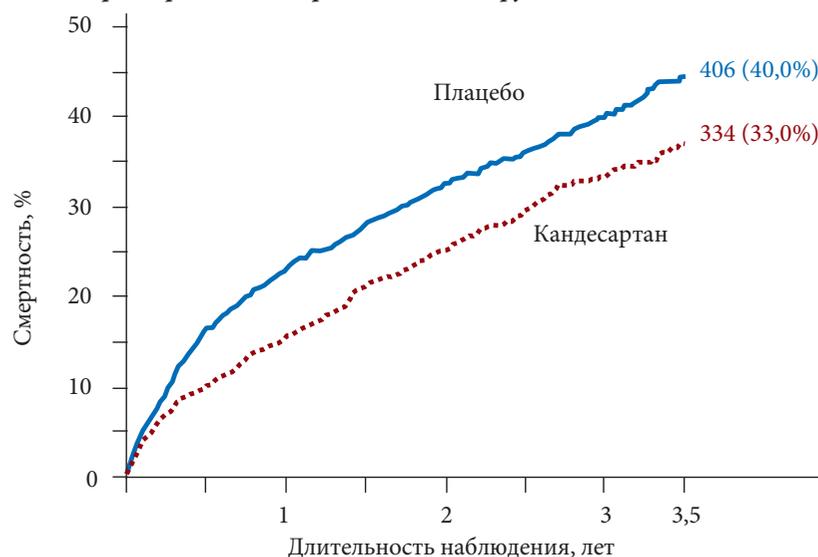


Рис. 5. CHARM-Alternative: сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН

	Кандесартан	Плацебо
ССЗ смерть	219	252
Госп. ХСН	207	286
ССЗ смерть, госп. ХСН, ИМ	353	420
ССЗ смерть, госп. ХСН, ИМ, инсульт	369	432
ССЗ смерть, госп. ХСН, ИМ, инсульт, реваскуляра.	369	432

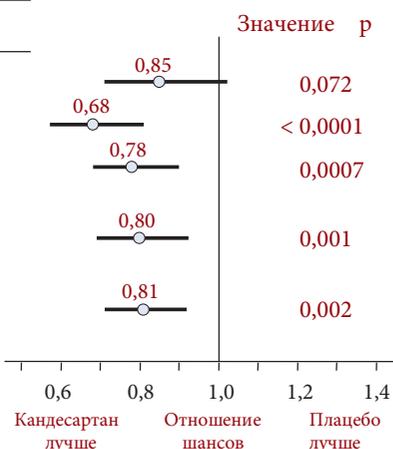
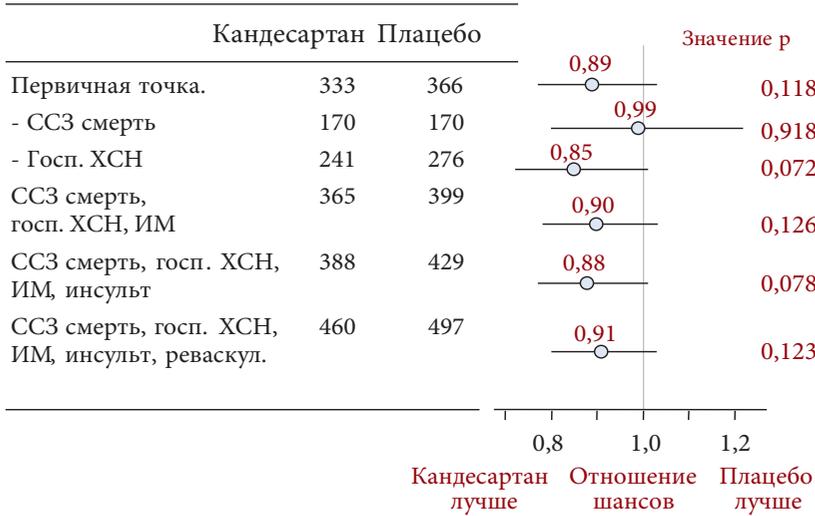


Рис. 6. CHARM-Alternative: вторичные конечные точки



Дополнительный анализ результатов программы SHARM

Для определения влияния кандесартана на функцию крупных артерий проводили изучение параметров неинвазивной гемодинамики у 30 пациентов из группы кандесартана и 34 пациентов из группы плацебо [10]. Используя калиброванную тонометрию и доплеровское исследование аортального кровотока, рассчитывали типовой импеданс (отношение давления в сонной артерии и аортального кровотока в раннюю систолу). Общая артериальная податливость измерялась с использованием метода диастолической площади. Исследование проводили через 6 и 14 месяцев после начала терапии. Показатели сердечного выброса и периферического сопротивления между группами не различались. Снижение центрального пульсового давления в группе кандесартана (57 ± 20 против 67 ± 17 мм рт. ст., $p = 0,043$) сопровождалось уменьшением типового импеданса (200 ± 78 против 240 ± 74 дин $\text{с}/\text{см}^5$, $p = 0,039$) и увеличением общей артериальной податливости ($1,87 \pm 0,70$ против $1,47 \pm 0,48$ мл/мм рт. ст., $p = 0,008$). При стратификационном анализе в зависимости от ФВЛЖ ($< 40\%$ / $> 40\%$) были получены аналогичные результаты. Следовательно, терапия кандесартаном улучшает функциональное состояние крупных артерий.

Рис. 7. SHARM-Preserved: первичная и вторичная конечные точки

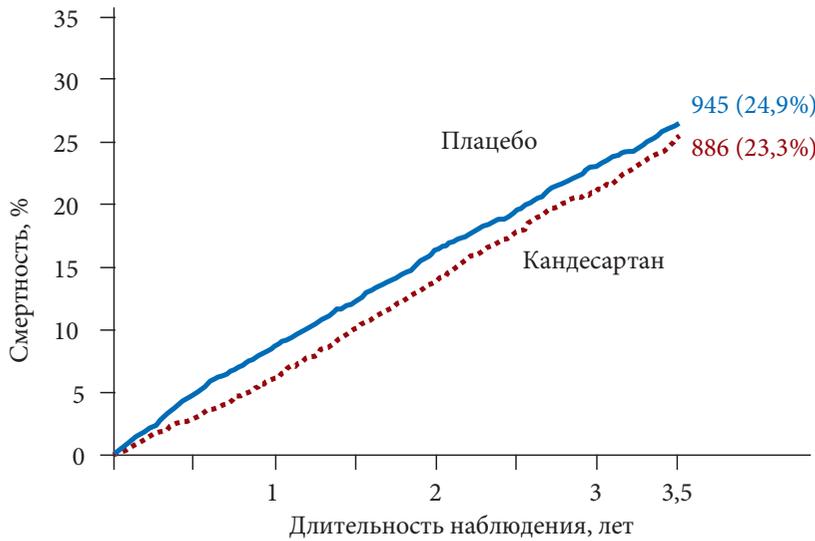


Рис. 8. SHARM-Overall: общая смертность

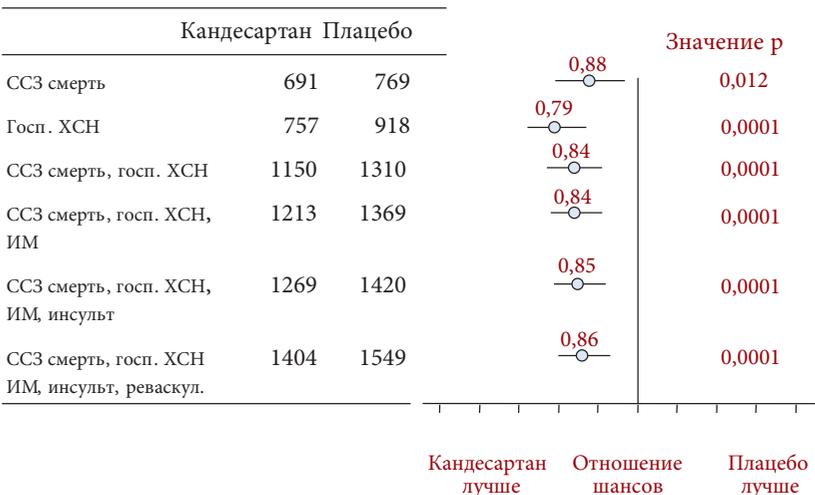


Рис. 9. SHARM-Overall: конечные точки

При регрессионном анализе после корректировки по возможным причинным факторам (демографические показатели, тяжесть заболевания, курение, особенности сочетанной терапии) показано, что хорошая приверженность к лечению (прием $> 80\%$ назначенного врачом препарата) ассоциировалась с достоверно меньшей общей смертностью у всех пациентов, включенных в программу SHARM (отношение шансов 0,65; 95% ДИ 0,57–0,75; $p < 0,0001$) [11]. Показано, что уменьшение ФВЛЖ на каждые 10% приводило к увеличению показателя общей смертности на 39% (отношение шансов 1,39; 95% ДИ 1,32–1,46) [12].



Также показано, что эффективность кандесартана не зависит от исходного уровня гемоглобина [13].

Итоги программы SHARM

По результатам исследования ELITE II, в которое было включено 3152 пожилых пациента с ХСН, не выявлено преимуществ АРА лозартана по сравнению с ИАПФ каптоприлом по показателю общей смертности [14].

В исследовании OPTIMAAL [15] также проводилось сравнительное изучение лозартана и каптоприла у пациентов после инфаркта миокарда с ХСН или дисфункцией ЛЖ. После среднего срока наблюдения 2,7 лет смертность между двумя группами достоверно не различалась ($p = 0,07$).

Результаты проекта VALIANT, разработанного с целью сравнения эффективности валсартана и каптоприла у пациентов после инфаркта миокарда, осложненного сердечной недостаточностью или дисфункцией ЛЖ, показали, что эффективность этих лекарственных средств

не различается (отношение шансов для валсартана составило 0,98; $p = 0,62$) [16].

Проект Val-HeFT – исследование, наиболее близкое по критериям включения и характеристикам пациентов к SHARM-Added. В нем сравнивалась эффективность добавления АРА валсартана к стандартной терапии у 5010 пациентов с ХСН [17]. Показатель смертности достоверно не изменился, однако использование валсартана позволило достоверно уменьшить частоту госпитализаций по поводу ХСН ($p = 0,001$). Следует отметить, что этот эффект был наиболее выраженным у пациентов, которые исходно не принимали ИАПФ.

Программа SHARM включила в себя максимально возможное количество комбинаций различных факторов, встречающихся у пациентов с ХСН в реальной практике. Результаты исследования SHARM-Alternative убедительно доказали, что при непереносимости ИАПФ назначение АРА кандесартана приводит к благоприятным долгосроч-

ным клиническим результатам и характеризуется хорошей переносимостью.

Наиболее впечатляющие результаты получены в исследовании SHARM-Added. Добавление кандесартана к терапии ИАПФ ведет к дальнейшему снижению не только госпитализаций по причине ХСН, но и показателя сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, у пациентов с ХСН и ФВЛЖ $< 40\%$ блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с применением АРА кандесартана и ИАПФ обеспечивает дополнительные клинические преимущества и улучшает прогноз заболевания. У пациентов с менее выраженным нарушением функции левого желудочка кандесартан благоприятно изменяет метаболический профиль (снижение числа новых случаев сахарного диабета). Для определения влияния препарата на среднесрочный и долгосрочный прогноз заболевания требуется проведение дополнительных исследований. ☺

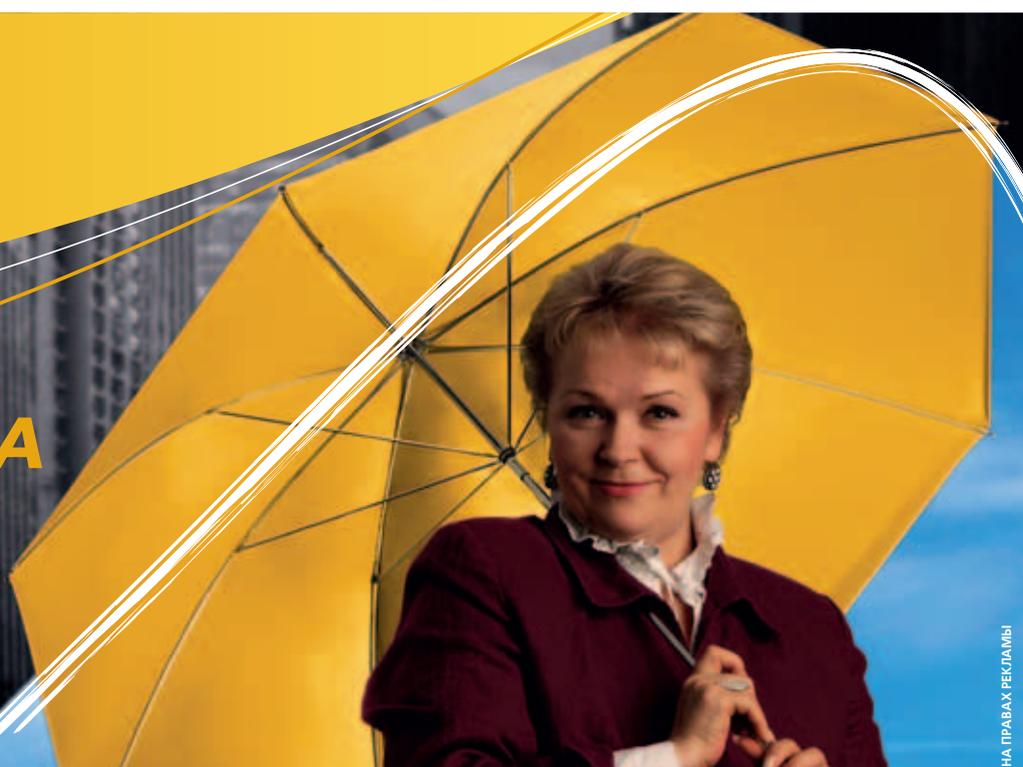
Литература
→ С. 85

Атаканд[®]
кандесартана
цилсексетил



Атаканд[®]
Плюс
кандесартана цилсексетил –
гидрохлортиазид

**ЗАЩИТА
от ДАВЛЕНИЯ!**



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

■ **УВЕРЕННЫЙ КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ БОЛЕЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}**

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Атаканд; 2. Lacourciere Y. et. al. Am J Hypertens 1999; 12:1181-7;

Имеются противопоказания и побочные эффекты. Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции.

125284, Россия, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1, тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

ATA 139-02-10

Регистрационный номер препарата Атаканд № 014373/01 от 16.01.2004

Регистрационный номер препарата Атаканд плюс № ЛСР 001340/08 от 29.02.2008

АстраЗенка
www.astrazeneca.ru