

МЕТА-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ, СООБЩАВШИХ ОБ ЭФФЕКТАХ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА У БОЛЬНЫХ БЕЗ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

G. Savarese¹, P. Costanzo^{1,2}, J.G.F. Cleland², E. Vassallo¹, D. Ruggiero¹, G. Rosano³, P. Perrone-Filardi^{1*}

¹Кардиология, Университет Federico II, Неаполь, Италия

²Академическое отделение кардиологии, Медицинская школа Hull York, Университет Hull, Daisy Building, Больница Castle Hill, Коттингем, Великобритания

³Клинический и экспериментальный научно-исследовательский центр, IRCCS San Raffaele, Рим, Италия

Цель. Оценить влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на объединенный исход, включающий сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, а также на смертность от всех причин, возникновение сердечной недостаточности (СН) и впервые выявленного сахарного диабета (СД) в группе высокого риска у пациентов без СН.

Введение. ИАПФ уменьшают частоту сердечно-сосудистых событий в группе больных с высоким сердечно-сосудистым риском без СН, в то время как эффект БРА является менее определенным.

Материал и методы. В мета-анализ было включено 26 рандомизированных исследований, сравнивающих БРА и ИАПФ с плацебо у 108212 пациентов без СН. Проанализирован риск объединенного исхода, смертности от всех причин, возникновения СН и впервые выявленного СД.

Результаты. ИАПФ достоверно снижали риск объединенного исхода (отношение шансов [ОШ]: 0,830 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,744-0,927], $p=0,001$), ИМ (ОШ: 0,811 [95% ДИ 0,748-0,879], $p<0,001$), инсульта (ОШ: 0,796 [95% ДИ 0,682-0,928], $p<0,004$), смерти от всех причин (ОШ: 0,908 [95% ДИ 0,845-0,975], $p=0,008$), впервые возникшей СН (ОШ: 0,789 [95% ДИ 0,686-0,908], $p=0,001$), и впервые выявленного СД (ОШ: 0,851 [95% ДИ 0,749-0,965], $p<0,012$). БРА достоверно снижали риск объединенного исхода (ОШ: 0,920 [95% ДИ 0,869-0,975], $p=0,005$), инсульта (ОШ: 0,900 [95% ДИ 0,830-0,977], $p=0,011$), и впервые выявленного СД (ОШ: 0,855 [95% ДИ 0,798-0,915], $p<0,001$).

Заключение. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском без СН ИАПФ и БРА снижали риск объединенного исхода, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт. ИАПФ также снижали риск смерти от всех причин, впервые возникшей СН, и впервые выявленного СД. Таким образом, БРА дают ценную возможность снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, у которых невозможно применение ИАПФ

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, клинические события.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):188-200

*Автор, ответственный за переписку: fpperron@unina.it

Др. G.J.F. Cleland получал финансирование научных исследований от компаний Servier, Amgen, и Philips; как докладчик получал гонорары от компаний Medtronic и St. Jude; работал в составе руководящих комитетов испытаний компании Amgen. Остальные авторы сообщили, что не имеют конфликта интересов в связи с содержанием данной статьи. Два первых автора внесли одинаковый вклад в эту работу.

Рукопись поступила 03.08.2012; переработанная рукопись получена 28.09.2012, принята 09.10.2012.

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) под контролем экспертов РКО. Статья G. Savarese, P. Costanzo, J.G.F. Cleland, E. Vassallo, D. Ruggiero, G. Rosano, P. Perrone-Filardi «A Meta-Analysis Reporting Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure» впервые опубликована в журнале J Am Coll Cardiol 2013;61(2):131-42; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011> ©2013 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Н.С. Чипигина

После исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [1] ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) были рекомендованы для снижения сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском без сердечной недостаточности (СН) [2]. Результаты исследования HOPE, которое продемонстрировало существенное снижение основных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт мио-

карда [ИМ] и инсульт), были подтверждены в исследованиях PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) [3] и EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [4], но не нашли подтверждения в других исследованиях, сравнивавших ИАПФ с плацебо у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [5–12]. Тем не менее, мета-анализ Dagenais и соавт. [13], в который были включены 3 крупных рандомизиро-

ванных плацебо-контролируемых исследования ИАПФ у пациентов без СН, показал благоприятные влияния ИАПФ на сердечно-сосудистые события.

Основанием для применения ИАПФ при лечении пациентов без СН было влияние ангиотензина-II и брадикинина/простагландинов в сосудах на прогрессирование атеросклероза [14]. Однако хорошо известно, что во время терапии ИАПФ синтез ангиотензина-II может перейти на альтернативные АПФ-независимые ферментативные пути, что может снизить эффективность терапии [15]. Неблагоприятные эффекты ангиотензина-II на прогрессирование атеросклероза опосредуется через стимуляцию рецепторов ангиотензина-II 1 типа. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) предотвращают стимуляцию рецепторов ангиотензина-II 1 типа без прямого воздействия на брадикинин/простагландин, что улучшает профиль их побочных эффектов. Хотя БРА уменьшают риск диабетической ретинопатии и нефропатии [16–18], а также сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СН [19], их эффекты у пациентов без СН менее определены, поскольку основные клинические исследования, сравнивавшие БРА с плацебо, имеют противоречивые результаты [20–29].

Цель данного исследования — оценить методом мета-анализа влияние лечения ИАПФ и БРА на объединенный исход, включающий сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт, а также на смертность от всех причин, возникновение СН и впервые выявленного сахарного диабета (СД) в группе высокого риска у пациентов без СН.

Материал и методы

Источники данных и поиск. В поисковых системах MEDLINE, базе данных Cochrane, ISI Web of Sciences, и SCOPUS был проведен поиск без языковых ограничений до июня 2012 г. Исследования выявляли по следующим заголовкам: блокатор рецепторов ангиотензина, антагонист рецепторов ангиотензина-II 1 типа, БРА, ангиотензин-превращающий фермент, АПФ, «случайно», «случайный», рандомизированное контролируемое исследование и клиническое испытание. Чтобы найти дополнительные соответствующие теме исследования, использовались списки литературы извлеченных статей, а также информация от коллег.

Выбор исследований. Мета-анализ был разработан в соответствии с заявлением PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses – Предпочтительные для систематических обзоров и мета-анализов сообщения о результатах исследований) [30,31]. Для включения в анализ рассматривались только рандомизированные, двойные слепые клинические испытания, сравнивающие БРА или ИАПФ с плацебо, в которые не включались больные с систоличе-

ской или диастолической СН, и в которых имелись данные о клинических событиях (включая смерть от всех причин и от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, впервые выявленную СН, и впервые выявленный СД).

Извлечение данных и оценка качества. Два автора независимо выбирали потенциально приемлемые исследования. Разногласия были урегулированы путем обсуждения и консенсуса. Два исследователя независимо читали полный текст выбранных исследований, который проверяли во избежание включения дублирующих данных, опубликованных в других источниках. Извлекались данные об основных характеристиках, наличии СД, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и заранее определенных для оценки исходах, в том числе, смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсультах, впервые возникшей СН и впервые выявленном СД. Первой задачей исследования была оценка влияния лечения на объединенный исход (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) и смерть от всех причин. Кроме того, были изучены эффекты влияния лечения на риск каждого из компонентов объединенного исхода, а также впервые возникшей СН и впервые выявленного СД.

Качество каждого из исследований было определено с применением оценки в баллах для каждого исследования по методу Detsky [32] (табл. 1). Из 25 661 статей, выявленных при первоначальном поиске, 43 были выбраны для более детальной оценки, и 25 (что соответствовало 26 исследованиям) было включено в мета-анализ (рис. 1). Включенные исследования и подробные данные о популяциях исследованных больных приведены в табл. 1–3. В тринадцати исследованиях сравнивались ИАПФ с плацебо [1, 3–12, 33, 34], и в других 13 исследованиях проводилось сравнение БРА с плацебо [17, 18, 20–29]. Сравнение характеристик популяций больных, включенных в исследования ИАПФ и БРА, проводили с помощью t-теста Стьюдента для непарных данных или теста хи-квадрат при необходимости.

Для оценки уровня риска исходов у пациентов, включенных в исследования, рассчитывался коэффициент заболеваемости (КЗ) — число новых событий на 1000 пациенто-лет для каждого проанализированного исхода в группе лечения плацебо среди пациентов, включенных в исследования ИАПФ, и в группе лечения плацебо среди пациентов, включенных в исследования БРА. Применяли следующую формулу [35]:

$$K3 = \frac{\text{(число пациентов из группы плацебо, у которых зарегистрировано событие} \times 1000)}{\text{(число пациентов из группы плацебо} \times \text{число лет наблюдения)}}$$

Таблица 1. Основные характеристики включенных исследований

Препараты	Исследование [номер в списке литературы]	Год	Лечение	Число больных, леченных активным препаратом (n)	Число больных, получавших плацебо (n)	Наблюдение (годы)	Возраст (годы)	Женщины (%)	Число больных с артериальной гипертензией (n)	Число больных с СД (n)	Шкала качества Detsky	ИБС (%)	Особенности популяции исследования
БРА	IRMA-2 [20]	2001	Ирбесартан	404	207	2,00	58	31	100	100	20	8	Больные АГ, с СД 2 типа и МАУ
	RENAAL [21]	2001	Лозартан	751	762	3,40	60	37	94	100	19	21	Больные с инсультом или ТИА в анамнезе
	IDNT [22]	2003	Ирбесартан	579	567	2,60	59	32	100	100	20	28	Больные СД 2 типа с нефропатией и АГ
	Kondo et al. [23]	2003	Кандесартан	203	203	2,00	65	24	44	25	17	100	Больные с коронарным вмешательством в анамнезе без значимого стеноза коронарных артерий в период наблюдения
	SCOPE [24]	2003	Кандесартан	2477	2460	3,70	76	65	53	12	18	5	Пожилые больные с АГ и оценкой по шкале MMSE >24
	DIRECT-PREVENT-1 [17]	2008	Кандесартан	711	710	4,70	30	44	0	100	19	0	Больные с нормальным АД, без повышения уровня альбуминов в моче с СД 1 типа без ретинопатии
	DIRECT-PROTECT-1 [17]	2008	Кандесартан	951	954	4,80	32	43	0	100	19	0	Больные с нормальным АД, без повышения уровня альбуминов в моче с СД 1 типа с ретинопатией
	DIRECT-PROTECT-2 [18]	2008	Кандесартан	951	954	4,70	57	50	62	100	19	0	Больные СД 2 типа с ретинопатией с нормальным уровнем альбумина в моче, нормальным АД или получающие антигипертензивные препараты
	PROFESS [26]	2008	Телмисартан	10146	10186	2,50	66	36	74	28	20	NA	Больные, недавно перенесшие ишемический инсульт
	TRANSCEND [27]	2008	Телмисартан	2954	2972	4,67	67	43	76	36	20	75	Больные с высоким риском, не переносящие ИАПФ
	NAVIGATOR [28]	2010	Валсартан	4631	4675	6,50	64	51	78	0	21	28	Больные с НТГ и диагностированным СС заболеванием или факторами СС риска
	ORIENT [25]	2011	Олмесартан	282	284	3,20	59	69	94	100	17	8	Больные СД 2 типа с явной нефропатией
	ROADMAP [29]	2011	Олмесартан	2232	2215	3,20	58	54	NA	100	20	31	Больные СД 2 типа

Влияние ингибиторов АПФ и БРА на клинические события

Препараты	Исследование [номер в списке литературы]	Год	Лечение	Число больных, леченных активным препаратом (n)	Число больных, получавших плацебо (n)	Наблюдение (годы)	Возраст (годы)	Женщины (%)	Число больных с артериальной гипертензией (n)	Число больных с СД (n)	Шкала качества Detsky	ИБС (%)	Особенности популяции исследования
ИАПФ	Lewis et al. [33]	1993	Каптоприл	207	202	3,00	35	47	76	100	16	NA	Больные с диабетической нефропатией
	AIPRI [34]	1996	Беназеприл	300	283	3,00	51	28	82	NA	16	NA	Больные с почечной недостаточностью
	HOPE [1]	2000	Рамиприл	4645	4652	5,00	66	27	47	39	20	80	Больные с высоким риском с признаками сосудистого заболевания или СД+ одним дополнительным фактором СС риска
	PART-2 [5]	2000	Рамиприл	308	309	4,70	61	18	NA	9	18	100	Больные с ИБС или другим окклюзивным заболеванием артерий
	SCAT [6]	2000	Эналаприл	229	231	3,98	62	11	36	11	17	100	Больные с ИБС
	PROGRESS [3]	2001	Периндоприл	3051	3054	4,00	64	30	48	13	19	8	Больные, ранее перенесшие инсульт или ТИА
	QUIET [7]	2001	Квинаприл	878	872	3,00	58	18	47	16	18	100	Больные ИБС
	EUROPA [4]	2003	Периндоприл	6110	6108	4,20	60	15	27	12	20	100	Больные стабильной ИБС
	PEACE [8]	2004	Трандолаприл	4158	4132	4,80	64	18	46	17	20	100	Больные стабильной ИБС
	CAMELOT [9]	2004	Эналаприл	673	655	2,00	58	28	60	19	19	100	Больные с документированной ИБС
	DIABHYCAR [10]	2004	Рамиприл	2443	2469	4,00	65	30	56	100	18	6	Больные СД 2 типа с персистирующей МАУ или протеинурией
	DREAM [11]	2006	Рамиприл	2623	2646	3,00	55	59	44	0	18	NA	Больные без СС заболеваний, но с нарушенным уровнем глюкозы натощак или НТТ
IMAGINE [12]	2007	Квинаприл	1280	1273	2,95	61	13	47	9	21	100	Больные с низким риском вскоре после шунтирования коронарных артерий	

АГ – артериальная гипертензия, МАУ – микроальбуминурия, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АД – артериальное давление, НТТ – нарушение толерантности к глюкозе, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; СС – сердечно-сосудистые; NA – нет данных; AIPRI – Angiotensin-converting enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency; CAMELOT – Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis; DIABHYCAR – type 2 Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril; DIRECT – Diabetic Retinopathy Candesartan Trials; DREAM – Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication; EUROPA – in the EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease; HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation; PART-2 – Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Trial; IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; IMAGINE – Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme; IRMA-2 – Irbesartan MicroAlbuminuria type 2 diabetes mellitus in hypertensive patients; MMSE – MiniMental State Examination; NAVIGATOR – Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research; ORIENT – Olmesartan Reducing Incidence of End stage renal disease in diabetic Nephropathy Trial; PEACE – Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition; PROFESS – Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes; PROGRESS – Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study; QUIET – Quinapril Ischemic Event Trial; RENAAL – Reduction in ENdpoints with the Angiotensin Antagonist Losartan; ROADMAP – Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention; SCAT – Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial; SCOPE – Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; TRASCEND – Telmisartan Randomised Assessment Study in ACEInntolerant subjects with cardiovascular Disease

Синтез и анализ данных. Итоговый мета-анализ. Отношение шансов (ОШ) влияния рандомизированного лечения на исходы было рассчитано с применением функции metan (STATA версии 11.0, StataCorp, College

Station, Texas). ОШ и 95% доверительный интервал (ДИ) каждого исхода рассчитывался отдельно для каждого исследования с группировкой данных в соответствии с «намерением лечить» (intention-to-treat principle)

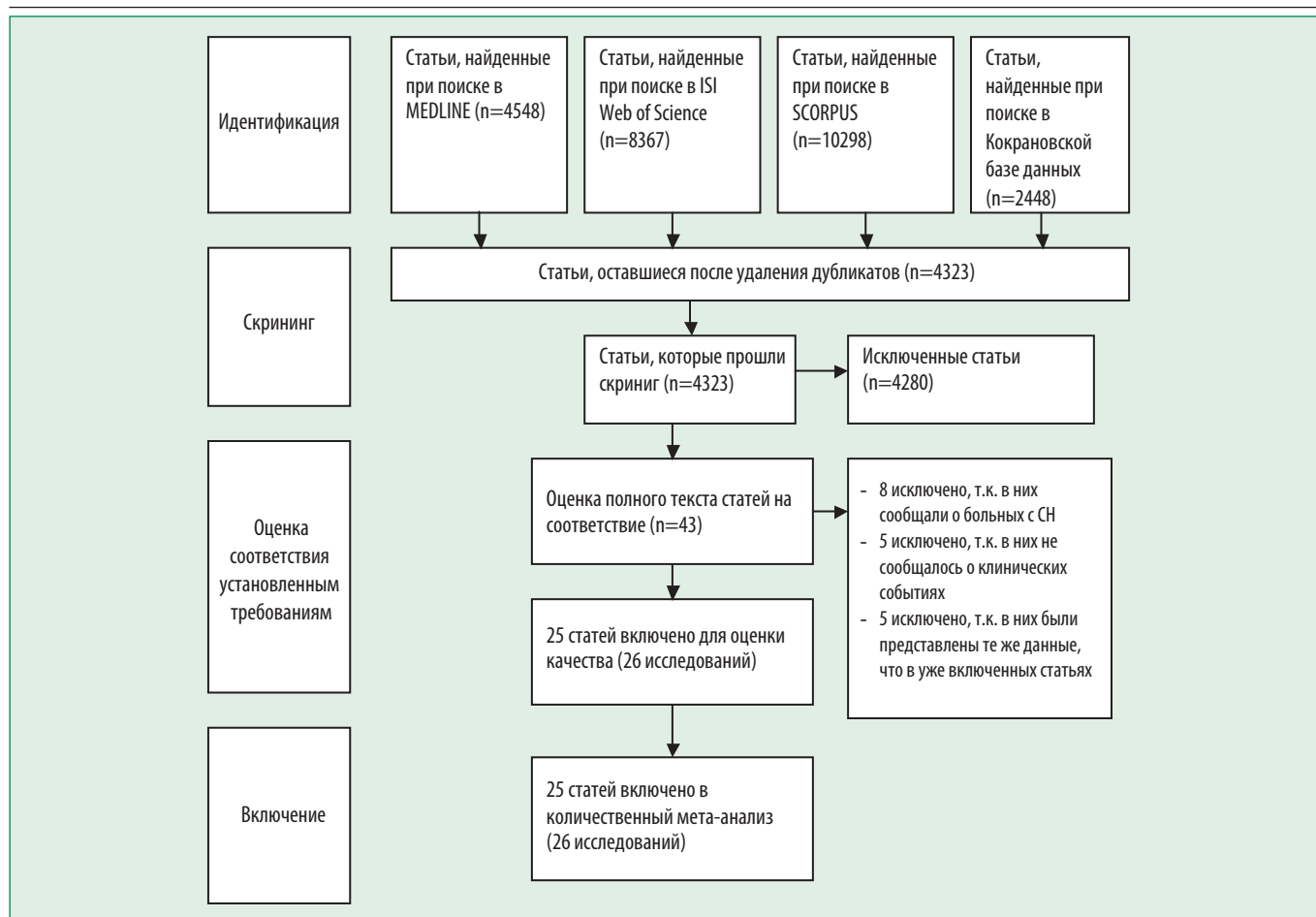


Рисунок 1. Блок-схема этапов мета-анализа

[36, 37]. Выбор ОШ был обусловлен ретроспективным дизайном мета-анализа, проведенного на основе опубликованных исследований, которые различались по дизайну, популяции пациентов, схемам лечения, оценкам первичных исходов и качеству [38, 39]. Сводные оценки влияния лечения были рассчитаны с помощью модели случайных эффектов [40]. Предположение об однородности эффектов лечения в различных исследованиях было проверено с применением Q и I^2 статистик. Объединенные ОШ были логарифмически преобразованы и взвешены в обратной пропорции к дисперсии. Уровень значимости для обобщенной оценки эффекта лечения и для мета-регрессионного анализа был задан на уровне $p < 0,05$. Только одно (первое) событие учитывалось при оценке каждого исхода.

Анализ чувствительности. Был проведен мета-регрессионный анализ с помощью команды `metareg` [41] (STATA версия 11.0) для изучения воздействия на исходы потенциального влияния модифицирующих факторов — демографических характеристик исследуемой популяции, индекса массы тела, процента пациентов с ишемической болезнью сердца, процента пациентов с СД, процента пациентов с артериальной гипертензией, значения артериального давления и изменения арте-

риального давления от начала до конца каждого исследования, текущей терапии, продолжительности наблюдения и качества исследований [32]. Для того, чтобы учесть среднее распределение эффектов в различных исследованиях, для всех мета-регрессионных анализов была использована модель случайных эффектов. Известно, что модель случайных эффектов обеспечивает более широкие ДИ для коэффициентов регрессии, чем анализ фиксированных эффектов, если существует остаточная неоднородность [42]. Чтобы соответствовать анализу случайных эффектов, для каждого исследования определялся вес, как обратная величина суммы дисперсии внутри исследования и остаточной дисперсии между исследованиями. Для оценки τ^2 — добавочного компонента дисперсии (между исследованиями) был использован метод максимального правдоподобия с ограничениями (`restricted maximum likelihood method`), учитывающий возникновение остаточной неоднородности, не относящейся к влиянию потенциальных модифицирующих факторов [42]. Чтобы проверить однородность результатов, были выполнены индивидуальные мета-анализы влияния одного лекарства (кандесартана, олмесартана, телмисартана, ирбесартана, периндоприла, рамипри-

Таблица 2. Уровни артериального давления исходно и по окончании наблюдения

Препарат	Исследование [Номер в списке литературы]	Артериальное давление исходное, Л (мм рт.ст.)	Артериальное давление исходное, К (мм рт.ст.)	Артериальное давление в конце наблюдения, Л (мм рт.ст.)	Артериальное давление в конце наблюдения, К (мм рт.ст.)
БРА	IRMA-2 [20]	137/81	136/80	126/74	129/76
	RENAAL [21]	166/90	166/90	145/80	148/82
	IDNT [22]	144/84	144/84	NA	NA
	Kondo et al. [23]	141/82	141/82	NA	NA
	SCOPE 24	117/74	117/73	NA	NA
	DIRECT-PREVENT-1 [17]	129/76	128/76	127/75	126/76
	DIRECT-PROTECT-1 [17]	139/82	140/83	133/78	136/80
	DIRECT-PROTECT-2 [18]	142/78	141/77	132/72	137/74
	PROFESS [26]	152/82	153/82	140/74	142/74
	TRANSCEND [27]	131/77	131/78	NA	NA
	NAVIGATOR [28]	160/87	158/87	140/77	144/80
	ORIENT [25]	153/90	153/90	142/83	144/83
	ROADMAP [29]	116/72	116/72	NA	NA
ИАПФ	Lewis et al. [33]	137/85	140/86	NA	NA
	AIPRI [34]	137/82	137/82	128/78	133/80
	HOPE [1]	142/87	144/88	NA	NA
	PART-2 [5]	146/82	145/82	143/80	143/80
	SCAT [6]	136/83	136/83	NA	NA
	PROGRESS [3]	123/74	123/74	NA	NA
	QUIET [7]	128/77	132/78	NA	NA
	EUROPA [4]	122/70	121/70	125/74	129/76
	PEACE [8]	133/79	133/79	127/74	132/78
	CAMELOT [9]	139/79	139/79	136/76	139/77
	DIABHYCAR [10]	134/78	133/78	130/74	132/76
	DREAM [11]	147/86	147/86	138/82	142/84
	IMAGINE [12]	129/77	129/78	124/74	130/79

К – контроль; Л – лечение; другие аббревиатуры – как в табл. 1

ла и эналаприла) на каждый из исходов, если препарат был использован по крайней мере в двух исследованиях.

Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Чтобы оценить потенциальные систематические ошибки, связанные с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, был использован метод взвешенной линейной регрессии с естественным логарифмом ОШ в качестве зависимой переменной и обратной величиной общего размера выборки в качестве независимой переменной. Это – модифицированный тест Macaskill, который

дает более сбалансированный процент ошибок I типа в «хвостовых» областях вероятности по сравнению с другими тестами для выявления систематических ошибок, связанных с публикацией [43].

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование. Исходные характеристики пациентов 26 исследований, включенных в мета-анализ, показаны в табл. 1 и 3. Из 108 212 пациентов в общей сложности, 53 791 были включены в исследования ИАПФ, и 54 421 – в исследования БРА. Продолжительность наблюдения была от 2 до 6,5 лет [$3,68 \pm 1,11$). Средний возраст пациентов в целом был 58 ± 11 лет, и 35% па-

Таблица 3. Сопутствующая терапия

Препарат	Исследование (Номер в списке литературы)	Бета-блокаторы	Аспирин	Статины	Диуретики	Блокаторы кальциевых каналов
ARBs	IRMA-2 [20]	NA	NA	NA	NA	NA
	RENAAL [21]	NA	NA	9	NA	NA
	IDNT [22]	21	NA	47	21	24
	Kondo et al. [23]	58	75	55	33	40
	SCOPE [24]	NA	NA	NA	NA	NA
	DIRECT-PREVENT-1 [17]	5	15	14	NA	NA
	DIRECT-PROTECT-1 [17]	39	37	38	32	32
	DIRECT-PROTECT-2 [18]	17	20	53	37	68
	PROFESS [26]	18	NA	NA	58	71
	TRANSCEND [27]	NA	NA	NA	NA	NA
	NAVIGATOR [28]	47	NA	NA	NA	8
	ORIENT [25]	15	18	18	23	NA
	ROADMAP [29]	NA	NA	NA	NA	NA
ACE-Is	Lewis et al. [33]	NA	NA	NA	NA	NA
	AIPRI [34]	62	92	58	9	31
	HOPE [1]	38	NA	NA	23	48
	PART-2 [5]	NA	19	29	NA	NA
	SCAT [6]	17	14	13	16	13
	PROGRESS [3]	26	73	0	NA	0
	QUIET [7]	48	90	NA	NA	15
	EUROPA [4]	63	95	83	NA	37
	PEACE [8]	43	81	29	NA	25
	CAMELOT [9]	40	76	29	15	47
	DIABHYCAR [10]	60	91	70	13	36
	DREAM [11]	NA	NA	NA	NA	NA
	IMAGINE [12]	77	95	83	30	9

Сокращения как в табл. 1

Таблица 4. Оценки ОШ для каждого исхода в каждой группе медикаментозного лечения по сравнению с плацебо

Препарат	Инфаркт миокарда			Сердечно-сосудистая смерть			Инсульт		
	ОШ	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р
Кандесартан	1,161	0,786–1,715	0,452	0,552	0,136–2,235	0,405	NA		NA
Олмесартан	0,610	0,366–1,020	0,059	4,181	1,703–10,263	0,002	0,999	0,512–1,951	0,008
Телмисартан	0,893	0,707–1,128	0,343	0,930	0,771–1,121	0,447	0,925	0,845–1,012	0,091
Ирбесартан	0,873	0,581–1,312	0,514		NA		NA		NA
Периндоприл	0,724	0,598–0,877	0,001	0,881	0,767–1,012	0,073	0,801	0,587–1,093	0,162
Рамиприл	0,807	0,716–0,910	0,000	0,840	0,604–1,169	0,302	0,856	0,580–1,265	0,436
Эналаприл	0,564	0,313–1,016	0,056	1,064	0,258–4,379	0,932	0,451	0,164–1,235	0,121

Препарат	Смертность от всех причин			Сердечная недостаточность			Впервые возникший сахарный диабет		
	ОШ	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р
Кандесартан	0,960	0,816–1,131	0,627	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Олмесартан	1,288	0,719–2,308	0,394	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Телмисартан	1,036	0,949–1,130	0,434	1,043	0,873–1,246	0,643	0,884	0,777–1,006	0,061
Ирбесартан	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Периндоприл	0,915	0,821–1,020	0,110	0,686	0,564–0,834	0,000	NA	NA	NA
Рамиприл	0,907	0,757–1,085	0,286	0,918	0,693–1,215	0,548	0,784	0,565–1,087	0,144
Эналаприл	0,933	0,463–1,879	0,846	NA	NA	NA	NA	NA	NA

ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; NA – нет данных (not available)

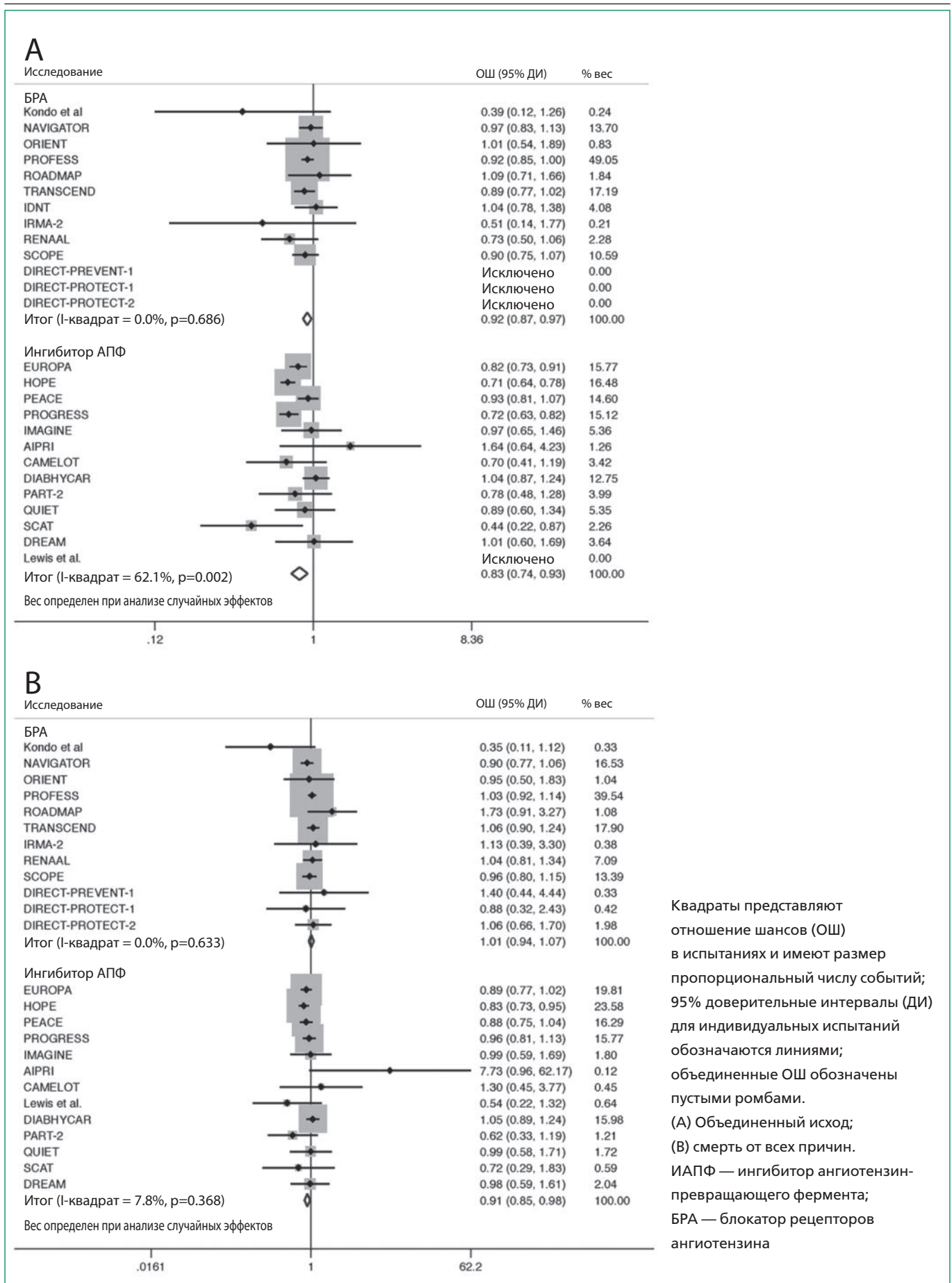


Рисунок 2. Отношение шансов объединенного исхода и смерти от всех причин

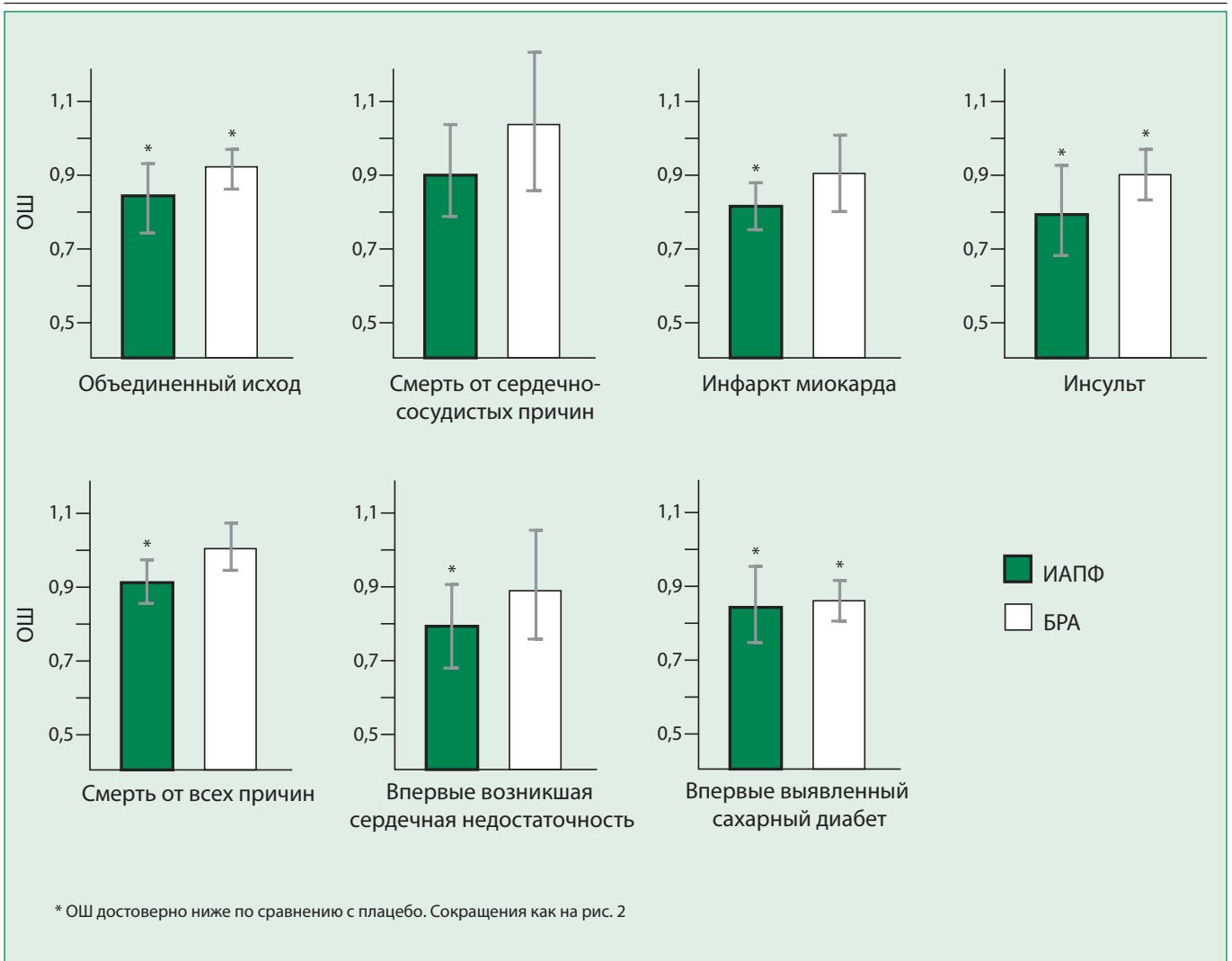


Рисунок 3. ОШ и 95% ДИ влияния ИАПФ и БРА на каждый исход в сравнении с плацебо

циентов были женщинами. В исследованиях ИАПФ средний возраст составил $58,3 \pm 8,3$ лет, а в исследованиях БРА — $57,7 \pm 13,1$ лет ($p=NS$); 26% пациентов, включенных в испытания ИАПФ, составляли женщины по сравнению с 44% в испытаниях БРА ($p < 0,05$). Продолжительность наблюдения в исследованиях ИАПФ ($3,66 \pm 0,90$ лет) и исследованиях БРА ($3,69 \pm 1,32$ лет) не различалась ($p=NS$). У пациентов, распределенных в группу лечения плацебо в исследованиях ИАПФ и в исследованиях БРА, не выявлено достоверных различий КЗ для объединенного исхода (27 против 25 событий на 1 000 пациенто-лет, $p=0,608$), а также смерти от всех причин (21 против 19 событий на 1 000 пациенто-лет, $p=0,898$), впервые выявленной СН (7 против 6 событий на 1 000 пациенто-лет, $p=0,784$) и впервые выявленного СД (15 против 24 случаев на 1 000 пациентов лет, $p=0,176$).

Анализ исходов. ВЛИЯНИЕ ИАПФ. Лечение ИАПФ достоверно снижало риск объединенного исхода на

14,9% по сравнению с плацебо (ОШ: 0,830 [95% ДИ 0,744-0,927]; p сравнения=0,001, p гетерогенности=0,002) (рис. 2). Когда компоненты объединенного исхода были рассмотрены отдельно, оказалось, что снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 10% не достигало статистической значимости (ОШ: 0,896 [95% ДИ 0,783-1,026], p сравнения=0,112, p гетерогенности=0,087) (online рис. 1), тогда как значимо снижался риск развития ИМ на 17,7% (ОШ: 0,811 [95% ДИ 0,748-0,879], p сравнения $< 0,001$, p гетерогенности=0,438) (online рис. 2) и инсульта на 19,6% (ОШ: 0,796 [95% ДИ 0,682-0,928], p сравнения=0,004, p гетерогенности=0,115) (online рис. 3). Кроме того, применение ИАПФ достоверно снижало риск смерти от всех причин на 8,3% (ОШ: 0,908 [95% ДИ 0,845-0,975], p сравнения=0,008, p гетерогенности=0,368) (рис. 2В), впервые возникшей СН на 20,5% (ОШ: 0,789 [95% ДИ 0,686-0,908], p сравнения=0,001, p гетерогенности=0,252)

(online рис. 4), и впервые выявленного СД на 13,7% (ОШ: 0,851 [95% ДИ 0,749-0,965], p сравнения=0,012, p гетерогенности=0,069) (online рис. 5). Была выявлена значительная неоднородность исследований в отношении оценки объединенного исхода, но не для всех других исходов, изученных в процессе анализа.

ВЛИЯНИЕ БРА. Лечение БРА достоверно на 7,0% по сравнению с плацебо снижало риск объединенного исхода (ОШ: 0,920 [95% ДИ 0,869-0,975], p сравнения=0,005, p гетерогенности=0,686) (рис. 2). При раздельном анализе компонентов объединенного исхода оказалось, что лечение БРА не снижало риск сердечно-сосудистой смерти (ОШ: 1,033 [95% ДИ 0,847-1,260], p сравнения=0,748, p гетерогенности=0,012) (online рис. 1), тогда как выявленное снижение риска ИМ на 9,5% приближалось к статистической значимости (ОШ: 0,903 [95% ДИ 0,803-1,015], p сравнения=0,086, p гетерогенности=0,420) (online рис. 2). БРА достоверно снижали риск инсульта на 9,1% (ОШ: 0,900 [95% ДИ 0,830-0,977], p сравнения=0,011, p гетерогенности=0,469) (online рис. 3). Не было отмечено существенного влияния БРА на риск смерти от всех причин (ОШ: 1,006 [95% ДИ 0,941-1,075], p сравнения=0,866, p гетерогенности=0,368) (рис. 2В) и впервые возникшей СН (ОШ: 0,892 [95% ДИ 0,761-1,046], p сравнения=0,159, p гетерогенности=0,188) (online рис. 4). Лечение БРА статистически достоверно снижало риск развития СД на 10,6% (ОШ: 0,855 [95% ДИ 0,798-0,915], p сравнения <0,001, p гетерогенности=0,819) (online рис. 5). Значительная неоднородность испытаний была выявлена только в отношении смерти от сердечно-сосудистых причин. ОШ влияния ИАПФ и БРА на изученные исходы представлены на рис 3.

Анализ чувствительности. Результаты анализа были подтверждены при введении в мета-регрессионный анализ в качестве регрессоров потенциальных модификаторов эффекта (online табл. 1). Кроме того, аналогично общим результатам, телмисартан (ОШ: 0,915 [95% ДИ 0,853-0,982], $p=0,013$), периндоприл (ОШ: 0,768 [95% ДИ 0,679-0,869], $p<0,001$) и эналаприл (ОШ: 0,580 [95% ДИ 0,370-0,908], $p=0,017$) достоверно снижали риск объединенного исхода, в то время как олмесартан (ОШ: 1,063 [95% ДИ 0,748-1,509], $p=0,733$), кандесартан (ОШ: 0,728 [95% ДИ 0,357-1,482], $p=0,381$), ирбесартан (ОШ: 0,949 [95% ДИ 0,597-1,508], $p=0,824$) и рамиприл (ОШ: 0,861 [95% ДИ 0,661-1,122], $p=0,268$) не влияли достоверно на этот показатель (online рис. 6). Результаты анализа других исходов представлены в табл. 4.

Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Модифицированный тест Macaskill не

выявил систематической ошибки такого рода для любого из изученных исходов.

Обсуждение

Мета-анализ подтвердил, что по сравнению с плацебо лечение ИАПФ существенно снижает объединенный исход, включающий смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт, а также риск смерти от всех причин, риск впервые возникшей СН и впервые выявленного СД в группе высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов без СН, главным образом, с ишемической болезнью сердца или другими сосудистыми заболеваниями. Лечение БРА пациентов группы высокого риска, в основном с СД или нарушенной толерантностью к глюкозе без СН, снижает риск объединенного исхода и впервые выявленного СД, но, видимо, не снижает частоту смерти от всех причин или впервые появившейся СН.

Сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов АПФ у больных без СН. Полученные результаты подтверждают и расширяют данные предыдущего мета-анализа исследований ИАПФ, проведенного Dagenais и соавт. [13], за счет добавления 10 дополнительных испытаний ИАПФ (и, соответственно, дополнительно 23 986 пациентов) [3, 5–7, 9–12, 33, 34] к исследованиям HOPE [1], EUROPA [4] и PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition) [8], включенным в ранее проведенный анализ. В частности, в соответствии с исследованием Dagenais и соавт., наш мета-анализ показывает, что по сравнению с плацебо ИАПФ значительно снижают риск смерти от всех причин на 8,3%, сердечно-сосудистой смерти на 10%, ИМ на 17,7% и инсульта на 19,6%, а также впервые возникшей СН на 20,5%. Кроме того, проведенный нами мета-анализ свидетельствует о значимом снижении риска развития СД на 13,7%.

Сердечно-сосудистые эффекты БРА у пациентов без СН. Воздействия БРА на основные клинические события у пациентов без СН были оценены в нескольких испытаниях, в которых были получены противоречивые результаты [17, 18, 20–29]. Исследование RENAAL (Reduction in ENdpoints with the Angiotensin Antagonist Losartan) [21] показало, что лечение лозартаном в сравнении с плацебо не привело к уменьшению вторичного объединенного сердечно-сосудистого исхода, в том числе — сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, коронарной или периферической ревазуляризации и развитию новой СН у больных сахарным диабетом с нефропатией. Аналогично, лечение ирбесартаном в группе высокого риска у больных сахарным диабетом без [20] и с явной нефропатией [22], не снижало частоту сердечно-сосудистых событий. В исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [24] показано, что терапия артериальной гипертензии у по-

жилых пациентов, основанная на применении кандесартана, не смогла снизить первичный объединенный исход, включающий сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, но в то же время значительно снижала риск впервые выявленного СД. Напротив, в небольшом исследовании, включавшем пациентов высокого риска [23], кандесартан по сравнению с плацебо значительно снижал риск объединенного исхода, в том числе — сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации. Однако впоследствии были получены данные о том, что высокие дозы кандесартана не снижают риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 1 типа или СД 2 типа без предшествующих сердечно-сосудистых событий [17, 18]. В исследовании TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACEiNtolerant subjects with cardiovascular Disease) [27] пациенты, которые не переносили ИАПФ, были распределены в группы лечения телмисартаном или плацебо. Несмотря на то, что лечение телмисартаном не снижало достоверно риск первичной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, ИМ, инсульт и впервые возникшую СН, это исследование продемонстрировало снижение на 13% риска вторичной комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт ($p=0,05$), тогда как риск впервые выявленного СД телмисартан не уменьшал. В исследовании PROFESS (Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes) [26], в котором приняли участие пациенты с недавно перенесенным инсультом, при лечении телмисартаном не удалось снизить риск повторения инсульта, смертность от всех причин, риск СД, или любых сердечно-сосудистых конечных точек по сравнению с плацебо. В недавно проведенном исследовании NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) [28], в котором приняли участие стабильные больные с нарушенной толерантностью к глюкозе с наличием сердечно-сосудистого заболевания или высоким сердечно-сосудистым риском, валсартан снижал частоту возникновения СД, но не снизил сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Наконец, результаты также недавно завершившихся исследований ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention) [29] и ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End stage renal disease in diabetic Nephropathy Trial) [25], несмотря на установленное благоприятное влияние лечения олмесартаном на риск первичной почечной конечной точки, свидетельствуют об увеличении у больных СД, получающих олмесартан, риска смертности от сердечно-сосудистых причин — вторичной конечной точки, заранее определенной в этих исследованиях.

Проведенный нами мета-анализ показал, что у включенных в рандомизированные клинические ис-

следования больных с высоким сердечно-сосудистым риском без СН, в основном, с СД или имеющих нарушенную толерантность в глюкозе БРА статистически значимо снижали риск объединенного исхода, включающего сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт на 7,0%, а также риск инсульта на 9,1% и риск впервые выявленного СД на 10,6%. Тем не менее, никакого существенного влияния БРА на риск смерти от всех причин, инфаркта миокарда и впервые возникшей СН у этих больных нами не доказано.

Насколько нам известно, ранее не проводилось мета-анализов, исследующих влияние БРА в сравнении с плацебо на фоне сопутствующей терапии у больных без СН. Так, в предыдущий мета-анализ Baker и соавт. [44], из отмеченных исследований БРА было включено только исследование TRANSCEND [27]. В мета-анализе Bangalore и соавт. [45], который был в основном сосредоточен на оценке влияния лечения блокаторами рецепторов ангиотензина-II на риск развития ИМ, сообщалось об исследованиях у пациентов с СН. Совсем недавно van Vark и соавт. [35] опубликовали мета-анализ рандомизированных клинических исследований лечения ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. По сравнению с нашим исследованием в этот мета-анализ были включены только исследования у больных артериальной гипертензией [35], и анализировалось только влияние на сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин. Исследование van Vark и соавт. показало значимое благоприятное влияние этой группы препаратов на смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность, в значительной степени связанное со снижением АД и почти полностью обусловленное эффектом ИАПФ; оценить эффект БРА у больных с повышенным риском без артериальной гипертензии по результатам этого мета-анализа невозможно. Наконец, McAlister и соавт. [46] опубликовали мета-анализ лечения ИАПФ и БРА пациентов с атеросклерозом и нормальным артериальным давлением, который демонстрирует благоприятное влияние такого лечения на основные клинические исходы. Однако в этом мета-анализе исследования ингибиторов АПФ и БРА были объединены в одном анализе, и не делалось никакого различия между исследованиями ингибиторов АПФ и БРА. Кроме того, в этот мета-анализ вошли исследования, включавшие больных с СН. Таким образом, сердечно-сосудистые влияния БРА у пациентов с высоким риском без СН не были должным образом исследованы в предыдущих мета-анализах.

Ограничения исследования. Во-первых, мы использовали суммарные, а не индивидуальные данные о пациентах. Кроме того, характеристики популяций больных, включенных в испытания ИАПФ и БРА, были

разными. Исследования ИАПФ в основном проводились у больных с ишемической болезнью сердца или другими сосудистыми атеросклеротическими заболеваниями, а исследования БРА в основном проводились у пациентов с СД или нарушенной толерантностью к глюкозе. Хотя уровень риска развития любого из оценивавшихся исходов в группах больных, получавших плацебо, в исследованиях ИАПФ и БРА достоверно не различался, и характеристики популяций включенных в исследования не влияли на результаты исследования по результатам анализа чувствительности, различия между популяциями больных в исследованиях ИАПФ и БРА призывают осторожно относиться к обобщению результатов. Кроме того, при интерпретации результатов анализа чувствительности следует учитывать ограничения, присущие мета-регрессионному анализу [47]. Таким образом, данное исследование не представляет собой прямое сравнение ИАПФ и БРА, которое может быть адекватно проведено только в специальных исследованиях (ad hoc). Так, в исследовании ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End-point Trial) [48] не было отмечено никакого существенного различия между влиянием телмисартана и рамиприла на основные сердечно-сосудистые исходы, однако в этом исследовании не было группы лечения плацебо, что не дает возможности тщательной оценки суммарной пользы двух видов терапии на фоне сопутствующей сердечно-сосудистой терапии. В клинических испытаниях значительное число паци-

ентов прекратили прием БРА, и это могло ослабить оценку эффекта терапии при анализе в соответствии с назначенным лечением (intention-to-treat analysis). Кроме того, данный анализ не позволяет исключить потенциально большую пользу от лечения БРА в отдельных подгруппах больных, в частности, у больных с повреждением органов. Наконец, в данном исследовании ИАПФ и БРА рассматривались как 2 класса препаратов, хотя они включают в себя ряд препаратов с различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

Заключение

В группе высокого риска без СН ингибиторы АПФ как класс препаратов снижают риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и риск впервые выявленного СД. БРА уменьшают риск объединенного исхода, включающего сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт, а также риск впервые возникшего СД. Таким образом, БРА представляют собой вариант терапии, пригодный для пациентов группы высокого риска, которые не переносят лечение ИАПФ.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Дополнительные результаты исследования см. в онлайн-версии данной статьи <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1481171#sec6> (Online Appendix).

Литература

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
2. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159–68.
3. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
4. Fox KM, 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: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
5. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438–43.
6. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748–54.
7. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The QUINAPril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87:1058–63.
8. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. PEACE Trial Investigators. *N Engl J Med* 2004;351:2058–68.
9. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–25.
10. Marre M, Lieve 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: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328: 495–500.
11. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:155–62.
12. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillot R, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2008;117:24–31.
13. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–8.
14. Cipollone F, Fazio ML, Mezzetti A. Role of angiotensin II receptor blockers in atherosclerotic plaque stability. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:277–85.
15. Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:103–6.
16. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–33.
17. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394–402.
18. Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385–93.

19. Demers C, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure. *JAMA* 2005;294:1794–8.
20. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–8.
21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
22. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 2003;138:542–9.
23. Kondo J, Sone T, Tsuboi H, et al. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2003;146:E20–E25.
24. Lithell H, Hansson L, Skoog J, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–86.
25. Imai E, Ito S, Haneda M, Chan JC, Makino H, ORIENT Investigators. Olmesartan reducing incidence of end stage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT): rationale and study design. *Hypertens Res* 2006;29:703–9.
26. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225–37.
27. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–83.
28. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477–90.
29. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of micro albuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907–17.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
31. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1192–201.
32. Detsky A, Naylor C, O'Rourke K, McGeer A, L'Abbé K. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992;45:255–65.
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329: 1456–62.
34. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939–45.
35. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, 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;33:2088–97.
36. Sharp S 1, Sterne J. Meta-analysis. *Stata Technical Bulletin Reprints* 1998;7:100–8.
37. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27:1136–51.
38. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ* 1998;316:989–91.
39. Whitehead A. *Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials*. Chichester, England: John Wiley & Sons Inc; 2002:4.
40. Raudenbush SW. Analyzing effect sizes: random-effects models. In: Cooper HM, Hedges LV, Valentine JC, editors. *The Handbook of Research Synthesis and Meta-Analysis*. New York, NY: Russell SAGE Foundation; 2009:306–7.
41. Sharp SJ. Meta-analysis regression. *Stata Technical Bulletin* 1998;42:16–22.
42. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med* 1999;18:2693–708.
43. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006;295:676–80.
44. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009;151:861–71.
45. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011;342:d2234–48.
46. McAlister FA, Renin Angiotensin System Modulator Meta-Analysis Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:505–18.
47. Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted. *Statist Med* 2002;21:1559–73.
48. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.