

Современные возможности органопротекции при лечении артериальной гипертензии



С 30 сентября по 2 октября в «Президент-Отеле» (г. Киев) прошел I конгресс нефрологов новых независимых государств «Последние достижения в нефрологии». Одним из выступлений, представленных в рамках четвертого пленарного заседания, стал доклад профессора кафедры внутренних болезней – общей практики, семейной медицины факультета последипломного образования Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, доктора медицинских наук Андрея Эдуардовича Багрия, посвященный роли блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в органопротекции.

– Активация РААС при хронической болезни почек (ХБП) как диабетической, так и недиабетической природы осуществляется путем множества механизмов. Считается, что они реализуются за счет повышения активности циркулирующей, локальной, тканевой и почечной РААС, а также увеличения продукции альдостерона и экспрессии его рецепторов. Не подлежит сомнению тот факт, что блокада РААС – это один из важнейших путей замедления прогрессирования ХБП. На данный момент для достижения этой цели используются различные группы лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона и прямые ингибиторы ренина. Применение в терапевтических схемах этих препаратов позволяет защитить вовлеченные в патологический процесс органы-мишени у пациентов с ХБП различной этиологии.

Кардио-, церебро- и ретинопротекторного эффекта можно достичь за счет назначения пациентам адекватной антигипертензивной терапии (АГТ), блокады РААС, контроля дислипидемии, гипергликемии, анемии, а также поддержания нормального баланса кальция и фосфора в крови. Для ренопротекции справедливы те же подходы, только вместо коррекции дислипидемии, не обладающей в данном случае доказанным положительным эффектом, используется низкобелковая диета, обогащенная кетокислотами (Н.Н. Parving et al., 2008).

Хотелось бы подчеркнуть, что достижение больными в процессе лечения целевых уровней артериального давления (АД) само по себе способно обеспечить отчетливое снижение кардиоваскулярного риска и скорости прогрессирования ХБП независимо от их этиологии и стадии. Но не стоит забывать, что целевые показатели АД в группе лиц с высоким сердечно-сосудистым риском ниже общепопуляционных (<130/80 мм рт. ст.), а в случае формирования протеинурии – еще ниже, хотя польза от снижения АД <120/70 мм рт. ст. на сегодня не подтверждена данными рандомизированных клинических исследований (РКИ). В таких клинических ситуациях для АГТ, зачастую требующей назначения двух и более лекарственных средств, могут применяться все базовые группы антигипертензивных препаратов (АГП), однако приоритетным считается использование ИАПФ и БРА, являющихся практически обязательными элементами схем терапии ХБП как ассоциированной, так и не

ассоциированной с сахарным диабетом (СД). При этом основная цель их применения заключается в снижении величины протеинурии и лишь вторичная – в снижении АД, где они демонстрируют умеренную эффективность (в этой группе больных ИАПФ и БРА должны назначаться на длительный период времени начиная с ранних этапов заболевания, а их дозу можно титровать вплоть до целевых значений и даже ниже). В то же время следует учитывать, что в настоящий момент резко ограничена в своем использовании двойная блокада РААС за счет применения комбинации ИАПФ и БРА в связи с результатами, полученными в ходе исследования ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial).

Рассматривая возможности рено- и кардиопротекции, стоит сказать, что, помимо ИАПФ и БРА, немаловажная роль в решении этих вопросов отводится такой группе препаратов, как антагонисты альдостерона: они способны уменьшать скорость развития тубулоинтерстициального фиброза и фиброза миокарда, тем самым положительно влияя на прогрессирование АГ, СД, ХБП и хронической сердечной недостаточности (ХСН) при применении в низких, недиуретических дозах (A.S. Vomback et al., 2009). К сожалению, несмотря на достаточно высокую клиническую эффективность вышеперечисленных групп АГП, их использование сопряжено с рядом еще нерешенных проблем. Например, в США регистрируется «эпидемия» ХБП (особенно среди пожилых людей), вопреки довольно широкому внедрению лекарственных средств, направленных на блокаду РААС.

Предполагается, что отмена блокады РААС способствует увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ХБП 4-5 стадии. Согласно исследованию А.К. Ahmed и соавт. (2009), в котором приняли участие 52 больных в возрасте около 73 лет, после отмены блокаторов РААС СКФ увеличивалась с 16,4 до 26,6 мл/мин и удерживалась на этом уровне довольно длительно. Вероятно, это может быть объяснено синдромом LORFFAB (late-onset renal failure from angiotensin blockade – поздним началом почечной недостаточности вследствие блокады рецепторов ангиотензина) у пациентов с ХБП 4-5 стадии, что требует осторожности в назначении им ИАПФ/БРА до тех пор, пока не будут проведены дополнительные исследования в этой области. В то же время результаты, полученные в ходе исследования ONTARGET (отсутствие положительного эффекта от комбинированного лечения ИАПФ/БРА в отношении влияния на почечный прогноз, несмотря на уменьшение протеинурии), позволили отказаться от назначения этой комбинации препаратов в случаях терапии АГ и для снижения кардиоваскулярного риска у лиц с атеросклеротическими сосудистыми поражениями, а также для ренопротекции у людей с низким почечным риском и при протеинурии ниже 1 г/сут (С. Chatzikyrkou et al., 2009).

Таким образом, можно утверждать, что в настоящий момент применение комбинации ИАПФ и БРА считается нецелесообразным при АГ с сопутствующим атеросклеротическим поражением сосудов

(ишемической болезнью сердца – ИБС), острым коронарным синдромом (ОКС), хронической ИБС, в большинстве случаев ХБП, СД 2 типа и у постинсультных больных (N. Kaplan, 2010).

Говоря о месте БРА в терапевтических схемах при различных клинических состояниях, следует отметить, что эта группа препаратов является базовой при лечении АГ, и в обязательном порядке (взаимозаменяемо с ИАПФ) применяется при терапии СД 2 типа и ХБП. Второстепенную роль БРА играют в лечении хронической ИБС и несколько реже используются при ОКС и ХСН (в качестве альтернативы ИАПФ). В настоящее время по числу назначений при неосложненной АГ БРА начинают доминировать над ИАПФ, та как стали применяться не только при переносимости ИАПФ (как это было ранее), но и в качестве стартового препарата; аналогичная ситуация прослеживается при СД 2 типа, ХБП (как ассоциированной, так и неассоциированной с СД). Немаловажная роль в этом отводится как хорошей переносимости БРА, так и возможности создания оптимальных схем комбинированной терапии АГ в сочетании с блокаторами кальциевых каналов и диуретиками (N. Kaplan, 2010). Популярность БРА как класса АГП обусловлена их способностью к мощному, но плавному и устойчивому снижению АД, отличному профилю переносимости и безопасности, что было подтверждено множеством рандомизированных клинических исследований, а также широким спектром органопротекторных свойств.

Кардиопротекторный эффект БРА доказан в исследованиях HEAAL, LIFE и ONTARGET, ренопротекторный – RENAAL, IDNT, IRMA, DETAIL, церебропротекторный – LIFE, MOSES, PROESS, ретинопротекторный – DIRECT (-PREVENT, -PROTECT). Считается, что при СД 2 типа с диабетической нефропатией (ДНП) ИАПФ, БРА и комбинации БРА с прямыми ингибиторами ренина оказывают благоприятное воздействие на ранних стадиях поражения почек (микроальбуминурии), а на поздних этапах ДНП (протеинурии) положительный эффект оказывают именно БРА, в то время как безопасность и эффективность комбинированной терапии требует уточнения (J.V. Lewis, 2010).

Телмисартан является представителем класса БРА, для которого к настоящему времени накоплена наибольшая доказательная база по безопасности применения в различных клинических ситуациях: при АГ, изолированной систолической гипертензии, хронической ИБС, у постинсультных больных, пациентов с СД 2 типа и ХБП. На фармацевтическом рынке Украины телмисартан представлен препаратами Прайтор® (таблетки 40 и 80 мг) и ПрайторПлюс® (телмисартан 40 или 80 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг) производства Bayer Schering Pharma (Германия). Телмисартан обладает длительным периодом полувыведения (16-24 ч), поэтому его можно принимать всего 1 раз в сутки, что существенно повышает приверженность пациентов к проводимому лечению. Крайне важно то, что Прайтор® оказывает устойчивый и плавный антигипертензивный эффект, обладает большим



А.Э. Багрий

средством к рецепторам ангиотензина II, высокой липофильностью и способностью воздействовать на PPARγ-рецепторы. Это позволяет добиться снижения уровня инсулинорезистентности, проявлений дислипидемии и воспаления в сосудистой стенке у пациентов с ДНП (Z. Zou et al., 2009). Безусловно, огромное значение имеют и органопротекторные свойства телмисартана, подтвержденные рядом крупных рандомизированных клинических исследований – ONTARGET (кардиопротекторное) и PROFESS (церебропротекторное). Ренопротекторный эффект препарата продемонстрирован в исследовании Barnett и соавт. (2004), в котором у пациентов группы телмисартана за 5 лет наблюдения было зарегистрировано замедление скорости снижения СКФ на 18,7 мл/мин по сравнению с большими контрольной группы. Схожие данные о способности телмисартана оказывать защитное влияние на почки, сравнимое по выраженности с действием ИАПФ, в частности эналаприла и рамиприла, были получены в ходе исследований DETAIL и ONTARGET. Принимая во внимание высокую клиническую эффективность, безопасность и сравнимую с плацебо переносимость телмисартана, экспертная комиссия FDA США в 2010 г. одобрила расширение показаний к его применению при эссенциальной АГ, ИБС (в том числе стабильной и нестабильной стенокардии, постинфарктных состояниях), заболеваниях периферических сосудов, цереброваскулярных заболеваниях (в том числе постинсультных состояниях, транзиторной ишемической атаке) и ХБП на фоне СД, что лишний раз свидетельствует в пользу необходимости более широкого назначения БРА как одного из основных классов современных АГП.

Таким образом, препараты Прайтор® (телмисартан) и ПрайторПлюс® (телмисартан/гидрохлортиазид) обладают доказанными в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях органопротекторными свойствами. В настоящее время отмечается расширение показаний к применению этой группы лекарственных средств при АГ, ИБС, ХСН, СД, а также ХБП 1-4 стадий, в частности телмисартана, за счет таких его преимуществ:

- плавное и стойкое снижение АД;
- уменьшение инсулинорезистентности и коррекция липидного профиля у больных СД, ДНП;
- минимальное выведение почками (на уровне 1%), что не требует снижения дозы у большинства больных ХБП;
- удобная схема приема;
- хороший профиль переносимости и безопасности.

Подготовил **Антон Пройдак**



07.08.225-UKR

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma