А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней и общей практики – семейной медицины, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Антигипертензивная эффективность и переносимость комплексной терапии, основанной на фозиноприле

Лечение артериальной гипертензии (АГ) – одна из важнейших задач не только кардиологии, но и всей внутренней медицины.

А.Э. Багрий

В течение последних полутора лет (2008 – начало 2010 года) завершились несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований (ACCOMPLISH, ACCORD), опубликован ряд масштабных метаанализов (F. Messerli et al., 2009; J. Staessen et al., 2010), способствовавших некоторым изменениям позиций экспертов ведущих мировых антигипертензивных обществ. Из важных для практического врача хотелось бы выделить следующие дискуссионные моменты, представленные в руководствах как европейского, так и американского обществ гипертензии (ESH, ASH).

• **Сохранение 5 ведущих классов антигипертензивных препаратов.** В частности, несмотря на высказывавшиеся ранее сомнения относительно места β-адреноблокаторов среди базисных антигипертензивных средств (B. Williams, Великобритания), этот класс сохраняет позицию одного из первоочередных при АГ, в особенности при наличии сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, тахиаритмий, а также у молодых пациентов. После проведенного в 2010 г. анализа отдаленных результатов известного исследования ALLHAT дополнительно укрепилась позиция диуретиков при АГ.

• **Целевые уровни АД.** Пока установленные ранее (ESH, 2009) величины сохраняются: <140/90 мм рт. ст. для лиц с АГ в целом и <130/80 мм рт. ст. для больных АГ с более высоким уровнем сердечно-сосудистого риска (с сопутствующими ИБС, сахарным диабетом – СД, хронической болезнью почек – ХБП). В то же время эксперты указывают, что стратегия «чем ниже, тем лучше» в отношении уровней АД для лиц с более высоким сердечно-сосудистым риском не подкреплена данными рандомизированных контролируемых исследований. В частности, ожидавшиеся преимущества этой стратегии не подтвердились в исследовании ACCORD, а также в ряде недавних ретроспективных анализов более ранних исследований (при уровнях АД <120-130/70-80 мм рт. ст. прогноз не только не улучшался, но даже становился хуже, что рассматривают как иллюстрацию известного феномена J-кривой). Возможно, что в перспективе (в ожидаемых обновленных рекомендациях по АГ экспертов США – JNC-VIII) более низкие целевые уровни АД для лиц с более высоким сердечно-сосудистым риском будут оспорены.

• **Упрочение позиции комбинированной антигипертензивной терапии.** Этому подходу отводится все более значимое место в лечении АГ. Эксперты сейчас говорят о том, что наиболее предпочтительными являются комбинации следующих базисных антигипертензивных средств:

– ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартана с диуретиком;

– ингибитора АПФ или сартана с блокатором кальциевых каналов;

– блокатора кальциевых каналов с диуретиком.

В западных странах также получают распространение комбинации сартана с прямым ингибитором ренина, тройные комбинации – сартан + блокатор кальциевых каналов + диуретик. Нужно отметить, что реальностью становится так называемая политаблетка, которая уже создана; проведены первые исследования эффективности и переносимости (S. Yusuf, 2009) с положительными результатами. Это капсула (Polycap), пригодная в основном для первичной профилактики и включающая 5 компонентов – аспирин, статин, ингибитор АПФ, β-адреноблокатор и диуретик.

Ингибиторы АПФ – один из базисных и наиболее широко применяемых классов антигипертензивных средств. Усиление позиции конкурирующих с ингибиторами АПФ сартанов, наблюдаемое в последнее время и связанное во многом с появлением их доступных генерических форм, пока не отразилось на позиции ингибиторов АПФ при АГ; к ним сохраняется высокий интерес врачебной аудитории. Эта группа препаратов обладает большим объемом данных доказательной медицины о многообразных органопротекторных эффектах и о благоприятном влиянии на прогноз, что является основой прочной позиции ингибиторов АПФ не только при АГ – они находят самое широкое применение при всех формах ИБС, СД, а также у лиц с ХБП.

Фозиноприл является одним из современных ингибиторов АПФ, он обладает высокими липофильностью и тканевой аффинностью, длительным периодом действия, хорошей переносимостью, а также так называемым сбалансированным профилем выведения (при снижении функции почек большая часть фозиноприлата выводится печенью, и наоборот). С фозиноприлом проведен комплекс представительных исследований (международных – FAMIS, FOPS и др., российских – ФЛАГ, ФАГОТ и др.), которые обосновывают возможность его достаточно широкого применения как при неосложненной АГ, так и при АГ в сочетании с различными сопутствующими патологическими состояниями (СД, почечными поражениями).

Представляем результаты проспективного открытого исследования, посвященного оценке эффективности и переносимости комплексной терапии, основанной на генерическом фозиноприле (Фозикард, Actavis), у больных АГ. К проведению исследования был привлечен широкий круг врачей общей практики.

Материалы и методы

В исследование вошли 314 больных АГ в возрасте от 35 до 83 лет (средний возраст – 57,9±11,2 года), среди которых были 208 женщин и 106 мужчин. Показаниями для назначения фозиноприла являлись неудовлетворительный контроль АД на предыдущем этапе лечения либо отсутствие лечения АГ. Для участия в исследовании были привлечены врачи общей практики, разработаны краткий протокол и достаточно простая для заполнения формализованная карта, в которой учитывались стандартные демографические данные, дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска, исходные уровни АД, их динамика, сопутствующая терапия, доза фозиноприла в процессе лечения, переносимость терапии. Выбор дозы фозиноприла и общей тактики лечения был оставлен на усмотрение врача. При наличии уровней дополнительного сердечно-сосудистого риска от высокого до очень высокого в лечебную тактику рекомендовали включить статин и (после достижения контроля АД) аспирин. Лечение продолжалось в течение 3 мес (запланированные визиты пациента к врачу – исходный, через 2 нед, через 1, 2 и 3 мес). При статистической обработке в зависимости от характера распределения данных использовались параметрические или непараметрические методы. Изменения считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлена общая характеристика вошедших в исследование пациентов. Как видно, подавляющее большинство из этих больных имели 2 степень и II стадию АГ. У значительного количества больных (39,8%) степень дополнительного сердечно-сосудистого риска была высокой и очень высокой. Почти у трети пациентов имели место клинические проявления хронической ИБС.

311 из 314 вошедших в исследование больных (99,1%) завершили запланированный период приема фозиноприла (3 мес). В ходе исследования наряду с приемом фозиноприла 117 (37,3%) больных принимали аспирин, 68 (21,7%) – статины, 52 (16,6%) – диуретики, 28 (9,2%) – блокаторы кальциевых каналов, 88 (28,0%) – β-адреноблокаторы. Антигипертензивная монотерапия фозиноприлом использовалась у 216 (68,9%) пациентов, в остальных случаях к ней добавлялись другие антигипертензивные препараты.

Целевое АД (<140/90 мм рт. ст. в целом, а для лиц с ИБС, СД и ХБП – <130/80 мм рт. ст.) было достигнуто в 294 (93,6%) наблюдениях (высокая антигипертензивная эффективность). Средний срок достижения целевого уровня АД составил 4,9±2,9 нед (что иллюстрирует плавность антигипертензивного эффекта). Степень снижения АД на протяжении периода наблюдения составила в абсолютных цифрах для систолического АД – 29,9±13,3 мм рт. ст., для диастолического АД – 15,9±8,1 мм рт. ст.; в процентном отношении по сравнению с исходными уровнями для систолического АД – 17,4±6,8%, для диастолического АД – 15,4±7,2%.

Весьма интересными представляются данные о динамике АД и дозы фозиноприла, распределенные по отдельным визитам больных (табл. 2). Из этой таблицы видно, что отчетливое снижение как систолического, так и диастолического АД наблюдалось уже ко 2-му визиту (через 2 нед); в последующем без существенного изменения дозы препарата (напомним, что в 68,9% случаев препарат был использован в виде монотерапии) имело место дальнейшее плавное нарастание степени выраженности антигипертензивного

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатели	Количество больных	
	абс.	%
Всего больных	314	100,0
Степень АГ		
1	33	10,5
2	252	80,3
3	29	9,2
Стадия АГ		
I	48	15,3
II	227	72,3
III	39	12,4
Степень дополнительного сердечно-сосудистого риска:		
умеренный	189	60,2
высокий	69	21,9
очень высокий	56	17,9
Курение	69	21,9
СД 2 типа	54	17,2
Клинические проявления ИБС,	96	30,6
в том числе перенесенные инфаркты миокарда	29	9,2
ХБП I-III стадий	30	9,6

Таблица 2. Динамика АД и дозы фозиноприла

Показатели	Периоды наблюдения					p
	исходно	2 нед	1 мес	2 мес	3 мес	
Систолическое АД, мм рт. ст.	168,5±14,5	149,2±14,4	138,3±12,1	132,2±9,9	129,8±8,6	<0,0001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	100,2±8,3	90,5±10,4	84,3±7,1	81,2±6,1	79,7±6,1	<0,0001
Доза фозиноприла, мг/сут	13,6±5,1	14,5±5,4	14,5±5,6	14,3±5,7	14,0±5,7	>0,05

эффекта – на протяжении всех 3 мес лечения. При индивидуальном анализе ни в одном из случаев не было отмечено резкого снижения уровней АД. Примечательно, что у больных с более высоким сердечно-сосудистым риском (то есть с сопутствующими ИБС, СД и ХБП) фозиноприл также оказывал плавное и мягкое антигипертензивное действие. Так, среди этих больных тоже не было случаев чрезмерно быстрого снижения АД; кроме того, ни в одном случае не было достигнуто уровней АД <120/70 мм рт. ст., что важно с учетом феномена J-кривой, о котором говорилось выше.

Нами проведен анализ антигипертензивной эффективности фозиноприла у отдельных категорий больных (для этого использовали критерий χ^2 Пирсона). Антигипертензивная эффективность проведенной терапии оказалась сравнимой у лиц в возрасте ≥65 и <65 лет; у больных, имеющих сопутствующие хроническую ИБС, СД 2 типа и ХБП (все χ^2 не более 8,5; все p>0,05).

Побочные эффекты лечения (обычно транзиторные и умеренные по выраженности) отмечены в 13 (4,1%) случаях; они включали сухой кашель (в 6 наблюдениях), головную боль (6 случаев), головокружение (5 случаев), слабость (у 4 пациентов) и боль в эпигастрии (у 1 больного, имевшего сопутствующую язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки). Необходимо отметить, что установить четкую связь последних эффектов с приемом именно фозиноприла не представилось возможным, поскольку все эти лица получали комбинированную антигипертензивную терапию. Лишь в 3 (0,9%) случаях имела место преждевременная отмена фозиноприла (в 1 случае – из-за кашля, в 1 случае – из-за слабости; еще в 1 случае больной прекратил прием препарата самостоятельно без указания причины).

Переносимость препарата по оценке пациентов оказалась очень хорошей в 145 наблюдениях (46,2%), хорошей – в 147 (46,8%), удовлетворительной – в 20 (6,4%) и неудовлетворительной – в 2 случаях (0,6%).

Выводы

1. Применение лечения, основанного на фозиноприле (Фозикард, Actavis), в течение 3 мес у больных с АГ (в 68,9% случаев – в виде монотерапии) ассоциировалось с получением устойчивого и плавного антигипертензивного эффекта. Участвовавший в исследовании широкий круг врачей общей практики достаточно хорошо знаком с фозиноприлом и использует адекватные его дозировки (в среднем около 14 мг/сут); использование статинов и аспирина в лечении АГ продолжает оставаться недостаточным.

2. Лечение, основанное на фозиноприле, способствовало достижению целевых цифр АД в 93,6% случаев.

3. Антигипертензивный эффект лечения был отчетливым (снижение систолического АД в среднем на 29,9±13,3 мм рт. ст., диастолического АД – на 15,9±8,1 мм рт. ст.), но плавным и мягким – без эпизодов резкого снижения. У лиц пожилого возраста, а также у больных с сопутствующими хронической ИБС, СД 2 типа и ХБП лечение, основанное на фозиноприле, демонстрировало выраженный и плавный антигипертензивный эффект.

4. Лечение хорошо переносилось (побочные эффекты отмечены лишь в 4,1% наблюдений, преждевременная отмена фозиноприла имела место в 0,9% случаев). Очень хорошая или хорошая переносимость лечения по оценке пациентов имела место в 93% случаев.

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Компанія «Берінгер Інгельхайм» підтверджує безпеку телмісартану, доведену результатами досліджень за участю 50 тис. пацієнтів, і категорично не погоджується з публікацією Sipahi et al. (Lancet Oncology, червень 2010 р.)

Інгельхайм, 14 червня 2010 р. Телмісартан, блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА), – один із найбільш досліджених препаратів у світі. Цей засіб вивчався у клінічних дослідженнях за участю більш ніж 50 тис. пацієнтів. Профіль безпеки препарату підтверджує також тривалий період його застосування, що становить 34,5 млн пацієнто-років. Переконливі дані щодо безпеки препарату для пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком було отримано в трьох довготривалих дослідженнях впливу терапії на прогноз: ONTARGET, PRoFESS і TRANSCEND; спостереження за деякими пацієнтами тривало впродовж 5 років. Після ретельної оцінки даних досліджень було зроблено висновок про те, що терапія телмісартаном не пов'язана з підвищенням ризику розвитку онкопатології.

В метааналізі Sipahi і співавт. стверджується, що БРА, які застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, призводять до незначного збільшення ризику розвитку онкологічних захворювань. Висновки авторів базуються на даних дослідження групи комбінованого лікування телмісартаном та інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) раміприлом і не стосуються груп лікування кожним препаратом окремо.

Безпека та здоров'я пацієнтів украй важливі для компанії «Берінгер Інгельхайм». Компанія постійно проводить моніторинг показників безпеки всіх своїх лікарських препаратів. Первинні дані комплексного внутрішнього аналізу показників безпеки, проведеного «Берінгер Інгельхайм», суперечать висновкам щодо зростання ризику розвитку злоякісних новоутворень, наведених Sipahi і співавт.

До всіх досліджень телмісартану[1] залучали пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних ускладнень через вік та супутні захворювання. Зокрема, в дослідженні ONTARGET із залученням понад 25 тис. пацієнтів, не показано статистично значимої різниці у захворюваності на злоякісні пухлини під час лікування телмісартаном порівняно з терапією раміприлом. У дослідженні TRANSCEND за участю 6 тис. пацієнтів відмінність також не досягала рівня значимості. У PRoFESS – ще одному масштабному дослідженні за участю понад 20 тис. пацієнтів – у групі прийому телмісартану зареєстровано меншу кількість випадків злоякісних новоутворень порівняно з групою плацебо. Таким чином, з огляду на аналіз усіх трьох досліджень впливу телмісартану на розвиток злоякісних пухлин не спостерігалося.

У дослідженні ONTARGET у групі комбінованого лікування телмісартаном і раміприлом спостерігалося незначне зростання ризику розвитку злоякісних пухлин. У рамках нашої політики відкритості результати досліджень ONTARGET, TRANSCEND і PRoFESS опубліковано для ретельного вивчення регулюючими органами ще 2008 року. Важливо зазначити, що в інструкції до препарату телмісартан не рекомендовано комбінувати його прийом з інгібіторами АПФ, до яких належить раміприл.

Телмісартан – один із найбільш вивчених у клінічних дослідженнях антигіпертензивних препаратів. Результати всіх досліджень цього препарату було оприлюднено. Засіб широко застосовується як препарат для зниження артеріального тиску та захисту пацієнтів від важких серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда та інсульт.

[1] Саме в ONTARGET не було отримано статистично значимих підтверджень різниці в кількості злоякісних новоутворень серед пацієнтів, яких лікували телмісартаном, і тих, хто отримував раміприл (ВР 1,05; 95% ДІ 0,94; 1,16). У TRANSCEND різниця також не була суттєвою (ВР 1,17; 95% ДІ 0,97; 1,41). У дослідженні PRoFESS лікування плацебо показало більшу кількість онкологічних захворювань, ніж серед пацієнтів, що приймали телмісартан (ВР 0,92; 95% ДІ 0,79; 1,05).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

Причина кровотечений у молодого мужчины

Пациент 29 лет поступил в отделение неотложной терапии с жалобами на кровоточивость десен, кровотечения из носа и места пункции локтевой вены.

При осмотре – сине-багровые пятна небольшого размера на коже передней брюшной стенки, петехиальная сыпь и кровоподтеки на груди и ногах.

Данные объективного осмотра: артериальное давление – 94/62 мм рт. ст., тахикардия (ЧСС – 100 уд/мин), температура тела – 37,7 °С. Пациент встревожен, контактен, ориентация во времени и пространстве не нарушена. В последние несколько дней больной отмечал нарастающую общую слабость, появление кровоподтеков при любом незначительном ударе и периодические носовые кровотечения. Со стороны слизистых оболочек кровоточивости не выявлено (помимо слизистой оболочки полости рта), лимфаденопатия отсутствует. Печень и селезенка нормальных размеров. Прием каких-либо лекарственных препаратов в последнее время отрицает.

Результаты лабораторных анализов: гематокрит – 24%, гемоглобин – 61 г/л, количество лейкоцитов крови – 5×10^9/л, тромбоцитов – 30×10^9/л.

Вопросы

1. **Каков диагноз у данного пациента?**
2. **Какую терапию необходимо назначить больному?**

Ответы и обсуждение на стр. 43.