

Д. Галзерано, К. Капорроссо, С. Ди Мишеле, Э. Боббио, П. Папарелло, К. Гаудио, Италия

Больше, чем эффективный контроль артериального давления: новая парадигма в защите органов-мишеней

Продолжение. Начало в № 10-2011.

Кардиоваскулярная протекция: фибрилляция предсердий

Подавление РАС с помощью БРА или ИАПФ позволяет предотвращать новые случаи и рецидивы фибрилляции предсердий (ФП) в различных популяциях больных. В исследовании LIFE у пациентов без ФП в анамнезе лосартан уменьшал частоту новых случаев ФП. У пациентов с АГ, нуждающихся в антиаритмической терапии, ирбесартан в комбинации с амиодароном снижал риск рецидива ФП. В проведенном нами исследовании у пациентов с АГ, не требовавших антиаритмической терапии, телмисартан по сравнению с карведилолом уменьшал частоту рецидивов ФП. Так, ФП выявлялась у 14,2% (10/70) пациентов группы телмисартана и у 37% (23/62) больных группы карведилола ($p < 0,003$). Кроме того, лечение телмисартаном отсрочивало рецидив ФП по сравнению с приемом карведилола. Недавно полученные результаты исследования ACTIVE-1 с ирбесартаном, в котором участвовали пациенты с ФП и как минимум с одним дополнительным фактором риска, показали отсутствие влияния препарата на первичную конечную точку, включавшую кардиоваскулярную смерть, инсульт и ИМ. Тем не менее ирбесартан уменьшал риск госпитализаций вследствие СН – частого осложнения ФП – на 14% ($p = 0,018$).

РАС может способствовать развитию и рецидивам ФП путем повышения АД и внутрисердечного давления в правом предсердии, а также вследствие аритмогенного ремоделирования предсердий. БРА и ИАПФ способны предотвращать ФП благодаря снижению конечной диастолической давления в левом желудочке и, следовательно, давления в левом предсердии, таким образом уменьшая его напряжение и дилатацию. На экспериментальных моделях было показано, что блокада РАС может уменьшать функциональное ремоделирование предсердий, предрасполагающее к ФП.

На сегодня получены первые доказательства, что некоторые протекторные эффекты этих лекарственных средств обусловлены их действием на патофизиологические механизмы, не связанные с повышенным АД. В клинических испытаниях с блокаторами РАС, в частности в исследовании TRACE и подисследовании SOLVD, отсутствовала группа плацебо, вследствие чего невозможно установить, чем вызвано влияние терапии на ФП: снижением АД как такового или специфическим блокирующим эффектом на РАС. Тем не менее в исследовании LIFE ателнолол и лосартан характеризовались одинаковой антигипертензивной способностью; следовательно, на снижение риска ФП влияет не только нормализация АД, но и другие механизмы. Преимущество телмисартана над карведилолом по влиянию на риск ФП не зависело от изменения АД, размеров левого предсердия и гипертрофии левого желудочка.

Помимо снижения АД, существуют и другие механизмы, с помощью которых блокада РАС может снижать риск ФП. Так, ФП вызывает значительные изменения в ткани и интерстициальном матриксе предсердий, выражающиеся прежде всего в увеличении количества фиброзной ткани и накоплении коллагена. Эти изменения представляют субстрат, повышающий вероятность рецидива ФП. Одним из медиаторов, ответственных за указанные изменения, является ангиотензин II. БРА подавляют синтез коллагена I типа

и способствуют регрессии фиброза миокарда, а также уменьшают отложение коллагена в предсердиях. Снижение количества фиброзной ткани, в свою очередь, уменьшает неоднородность структуры и отсрочивает предсердную активацию.

Еще один механизм влияния блокаторов РАС на ФП состоит в противовоспалительном эффекте. Кроме того, РАС может способствовать развитию атеросклероза коронарных артерий, повышать образование активных форм кислорода и индуцировать фиброз предсердий. Также предполагают, что повышение давления в предсердиях может вызывать электрическое ремоделирование путем повышающей регуляции экспрессии предсердных AT_1 -рецепторов. Блокада локального ангиотензина II с помощью ИАПФ или БРА может уменьшать ФП-индуцированное электрическое ремоделирование, вероятно, путем предотвращения перегрузки кальцием.

Цереброваскулярная протекция

В исследовании HOPE наблюдалось снижение относительного риска инсульта на 32% при лечении рамиприлом по сравнению с плацебо. Экстраполирующий анализ показал, что снижение АД, достигнутое в исследовании, должно было уменьшить риск инсульта примерно на 13%. Действие рамиприла, выходящее за рамки снижения АД, отмечалось и в подгруппе участников HOPE, страдавших СД, у которых по сравнению с общей популяцией исследования АД снижалось незначительно (на 2,2/1,4 мм рт. ст.), но снижение риска инсульта (на 33%) было таким же, как и у всех пациентов. Следует отметить, что в исследовании UKPDS снижение АД на 10/5 мм рт. ст. сопровождалось снижением риска инсульта на 44%. В исследовании LIFE среди 9193 пациентов, рандомизированных на прием ателнолола или лосартана на протяжении в среднем 4,8 года, различия в достигнутом среднем АД между группами терапии отсутствовали. Тем не менее в группе лосартана риск инсульта был на 25% ниже по сравнению с таковым у больных, получавших ателнолол. Эти результаты свидетельствуют о том, что цереброваскулярные протекторные эффекты лосартана связаны не только со снижением АД.

В целом БРА и ИАПФ улучшают кардиоваскулярные исходы по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов, однако в двух крупных исследованиях – ALLHAT и VALUE – частота развития инсульта была ниже при лечении амлодипином, чем лизиноприлом и валсартаном соответственно. Инсульт – осложнение АГ, находящееся в прямой взаимосвязи с уровнем АД. Повышение систолического АД на 10 мм рт. ст. или диастолического АД на 5 мм рт. ст. увеличивает риск инсульта на 30 и 20% соответственно. В свою очередь, снижение АД на 5–6 мм рт. ст., поддерживаемое в течение 5 лет, уменьшает частоту инсульта примерно на 40%. В метаанализах крупных клинических исследований с активным контролем было подтверждено, что снижение АД уменьшает риск цереброваскулярных событий. Таким образом, даже небольшие различия в контроле АД могут обуславливать различия в частоте инсульта между группами блокаторов кальциевых каналов и БРА или ИАПФ, что подчеркивает значимость эффективно-го и интенсивного контроля АД. Тем не менее эти

препараты могут различаться по своим эффектам на инсульт, специфичным для отдельных классов. В обзоре BPLTCS (2007) указывается на более высокую эффективность режимов, основанных на блокаторах кальциевых каналов, по сравнению с режимами на основе диуретиков или β -блокаторов, однако различие было на границе статистической значимости. Кроме того, наблюдалась тенденция к более выраженному снижению риска инсульта при лечении блокаторами кальциевых каналов, диуретиками или β -блокаторами по сравнению с ИАПФ. Анализ, проведенный Verdecchia и соавт. (200%), показал, что блокаторы кальциевых каналов более эффективны в профилактике инсульта, чем ИАПФ.

Нефропротекция

Блокада РАС с помощью БРА или ИАПФ уменьшает протеинурию и отодвигает терминальную стадию болезни почек (ТСБП). В исследовании IRMA-2 определяли, может ли БРА, назначаемый на фоне других антигипертензивных препаратов, отсрочить или предотвратить развитие диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа и стойкой микроальбуминурией. Первичной конечной точки – скорости экскреции альбумина с мочой (СЭАМ) ≥ 200 мкг/мин и на $\geq 30\%$ выше по сравнению с исходным значением – достигли 14,9; 9,7 и 5,2% пациентов, получавших плацебо, ирбесартан 150 мг и ирбесартан 300 мг соответственно. В этом исследовании стойкая микроальбуминурия определялась как СЭАМ 20–200 мкг/мин в 2 из 3 последовательных образцов мочи, полученных перед сном. Нормоальбуминурия также значительно чаще восстанавливалась у пациентов, получавших ирбесартан 300 мг. Учитывая отсутствие различий в антигипертензивном действии между тремя группами, авторы пришли к заключению, что благоприятные эффекты БРА не зависят от снижения АД. Подисследование с участием 43 пациентов, которым проводилось 24-часовое амбулаторное измерение АД, подтвердило этот вывод.

В исследовании RENAAL лосартан в дозе 50–100 мг, назначаемый в дополнение к традиционной антигипертензивной терапии, за период наблюдения в среднем 3,4 года обеспечивал значительное (на 16%; $p = 0,02$) снижение риска комбинированной конечной точки, включавшей удвоение креатинина сыворотки, ТСБП и смерть. Снижение риска в группе БРА происходило за счет уменьшения частоты удвоения креатинина и ТСБП без влияния на смертность. Благоприятный эффект лосартана на конечную точку был расценен как выходящий за рамки простого снижения АД.

Исследование IDNT представляло собой прямое сравнение ирбесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с СД 2 типа, получавших дополнительные антигипертензивные препараты для достижения целевого АД 135/85 мм рт. ст. Комбинированная первичная конечная точка включала удвоение креатинина сыворотки, ТСБП и смерть. За период наблюдения в среднем 2,6 года ирбесартан значительно снижал риск первичной конечной точки – на 20 и 23% ($p = 0,02$; $p = 0,006$) по сравнению с плацебо и амлодипином соответственно. Авторы исследования пришли к выводу, что нефропротекция, которую обеспечивал лосартан, не зависела от его антигипертензивного действия.

В исследовании DETAIL проводилось прямое сравнение ИАПФ и БРА у пациентов с СД 2 типа и ранней нефропатией, которые получали телмисартан или эналаприл на протяжении до 5 лет. После 2 мес двойного слепого лечения при заранее установленных условиях (систолическое АД >160 мм рт. ст. или диастолическое АД >100 мм рт. ст.) допускалось назначение дополнительной антигипертензивной терапии. В отношении первичной конечной точки (изменение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с исходной) телмисартан как минимум не уступал эналаприлу. Результаты исследования DETAIL подтвердили клиническую эквивалентность БРА и ИАПФ для долгосрочной нефропротекции у пациентов с СД 2 типа и ранней нефропатией.

В исследовании AMADEO, в котором осуществлялось прямое сравнение двух БРА, несмотря на одинаковое снижение АД после 52 нед терапии, телмисартан обеспечивал значительное более выраженное снижение первичной точки (различие в коэффициенте белок/креатинин в моче) по сравнению с лосартаном ($p=0,03$).

Кардиоваскулярная протекция в широкой популяции высокого риска

ONTARGET – крупнейшее из когда-либо проводившихся исследование по оценке влияния БРА на клинические исходы, а также единственное испытание, в котором была продемонстрирована протекторная эффективность в широкой популяции пациентов с высоким риском сосудистых событий (с атеротромботическими кардиоваскулярными заболеваниями, СД 2 типа с повреждением органов-мишеней). В этом исследовании сравнивали телмисартан и рамиприл, назначаемые в монотерапии и в комбинации друг с другом. На момент включения пациенты имели нормальное АД или контролируемую АГ и при необходимости получали сопутствующую антигипертензивную терапию, соответственно, различия в АД на результат исследования не влияли. В отношении комбинированной первичной конечной точки (кардиоваскулярная смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и госпитализации вследствие хронической СН) группы телмисартана и рамиприла не различались: она была достигнута у 1423 (16,7%) и 1412 (16,5%) пациентов соответственно. По сравнению с рамиприлом телмисартан лучше переносился и ассоциировался с более высокой приверженностью пациентов к лечению на протяжении 56 недель исследования.

Влияние телмисартана на кардиоваскулярную смертность у пациентов, не переносящих ИАПФ, оценивалось в исследовании TRANSCEND. Как и в ONTARGET, участники TRANSCEND имели высокий риск сосудистых событий, однако в этом исследовании препаратом сравнения было плацебо на фоне наилучшей стандартной терапии. Значимых различий по первичной конечной точке (включавшей случаи госпитализации вследствие СН) между группами не было, однако телмисартан достоверно снижал риск клинического исхода, который оценивался в исследовании HOPE, а именно сочетания кардиоваскулярной смерти, ИМ и инсульта, – на 13%. Следует подчеркнуть, что это снижение риска наблюдалось по сравнению с активной антигипертензивной терапией (не включавшей ИАПФ/БРА), которая была значительно более интенсивной, чем та, которая использовалась в исследовании HOPE. Примечательно, что приверженность к лечению

телмисартаном была лучше, чем к приему плацебо на фоне стандартной терапии, что может быть отражением более частого назначения сопутствующих препаратов в группе плацебо.

Факторы, которые следует учитывать при сравнении исследований

При сравнении результатов исследований, описанных выше, следует учитывать, что популяции принимавших в них участие пациентов могут несущественно или значительно различаться в зависимости от критериев включения. Значение характеристик популяций больных проиллюстрировано в систематическом обзоре (Dagenais et al., 2006) трех крупных исследований (HOPE, EUROPA и PEACE), проведенном с целью оценки влияния ингибирования АПФ на кардиоваскулярные исходы и смертность у пациентов со стабильным сосудистым заболеванием без систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ). Ингибирование АПФ уменьшало общую смертность (7,8 vs 8,9%; $p=0,0004$), кардиоваскулярную смертность (4,3 vs 5,2%; $p=0,0002$), риск развития инсульта (2,2 vs 2,8%; $p=0,0004$) и других конечных точек, таких как ИМ, СН и аортокоронарное шунтирование. У пациентов, получавших ИАПФ, относительный риск комбинированной конечной точки, включающей кардиоваскулярную смертность, нефатальный ИМ и инсульт, снижался на 18% по сравнению с больными, рандомизированными на прием плацебо. В другом систематическом обзоре (Danchin et al., 2006) также было установлено, что ИАПФ снижают общую смертность и частоту основных кардиоваскулярных конечных точек, включая инсульт, у пациентов с ишемической болезнью сердца без СН и СДЛЖ.

В вышеупомянутой публикации Dagenais и соавт. также приводятся результаты анализа данных, полученных в 5 долгосрочных исследованиях с участием больных, имеющих СН или СДЛЖ. Клинические исходы пациентов со стабильным сосудистым заболеванием в целом не отличались от таковых у пациентов с СН или СДЛЖ. Например, снижение относительного риска комбинированной конечной точки, включающей кардиоваскулярную смерть, нефатальный ИМ и инсульт, составляло 18 и 21% соответственно. Тем не менее, несмотря на то что анализ исследований HOPE, EUROPA и PEACE показал достоверную пользу от ингибирования АПФ в отношении инсульта, этот эффект отсутствовал среди больных с СН или СДЛЖ. Данный факт предположительно связан с более низким исходным АД у участников этих исследований, низкой степенью снижения АД и относительно низкой частотой событий.

Исследование VALIDD также подчеркивает значимость характеристик популяций пациентов и наличия сопутствующих факторов. Это исследование основывалось на предположении, что БРА уменьшают гипертрофию левого желудочка и фиброз миокарда. Пациентов с диастолической дисфункцией рандомизировали для получения валсартана или плацебо на протяжении 38 нед. Пациенты обеих групп дополнительно принимали другие антигипертензивные препараты, не воздействующие на РАС, для достижения целевого уровня АД <135/85 мм рт. ст. Достоверные различия в показателях, характеризующих изменения диастолической функции, между группами отсутствовали. Это свидетельствует о том, что улучшение диастолической функции обеспечивалось исключительно благодаря снижению АД. В комментарии к публикации результатов данного

исследования указывается, что их следует интерпретировать в контексте дизайна исследования и популяции пациентов. Последняя характеризовалась низкой распространенностью гипертрофии левого желудочка и, следовательно, фиброза миокарда. Кроме того, влияние БРА на симпатическую активацию могло быть более выраженным примерно у трети больных, одновременно получавших β -блокаторы. Авторы комментария не исключают потенциальные благоприятные эффекты валсартана в изученной популяции и рекомендуют провести более крупные испытания с длительным периодом наблюдения для получения ответа на вопрос, могут ли БРА улучшать сердечную функцию независимо от контроля АД.

Выводы

На сегодня получены убедительные доказательства, что АГ повышает риск кардиоваскулярных осложнений и что контроль АД снижает этот риск. Тем не менее, несмотря на некоторое улучшение ситуации с диагностикой и лечением, контроль АГ пока далек от оптимального. С помощью достижения более высоких показателей контроля АД у пациентов можно значительно снизить кардиоваскулярную заболеваемость и смертность. На пути к этой цели стоят различные препятствия, однако многие из них можно преодолеть путем повышения осведомленности о проблеме АГ, назначения эффективных препаратов в монотерапии или, при необходимости, в комбинациях, а также с помощью подходов к лечению, максимально повышающих комплаенс.

Все основные классы антигипертензивных препаратов могут обеспечивать защиту тех или иных органов-мишеней, что было доказано в крупных исследованиях. Ряд плацебо контролируемых исследований, таких как HOPE, EUROPA, IDNT, IRMA-2, RENAAL и TRANSCEND, поддерживает гипотезу о том, что антигипертензивные препараты могут иметь благоприятные эффекты, выходящие за рамки их действия на АД. В других исследованиях, в частности AMADEO, DETAIL, LIFE и ONTARGET, в которых сравнивали активные препараты у пациентов, уже получающих другую антигипертензивную терапию, были продемонстрированы эффекты, превышающие ожидаемые от хорошего контроля АД. Среди лекарственных средств, обладающих сопоставимыми кардиоваскулярными, цереброваскулярными и почечными протекторными эффектами, преимуществами в долгосрочном ведении АГ и снижении кардиоваскулярной заболеваемости могут иметь те препараты, которые характеризуются лучшей переносимостью и наиболее высокой приверженностью пациентов к лечению. Этот момент является особенно важным при оценке результатов исследований, в которых БРА и ИАПФ продемонстрировали эквивалентную протекцию органов-мишеней у пациентов, подвергшихся скринингу на предмет непереносимости ИАПФ, таких как исследование ONTARGET.

Таким образом, многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что определенные классы антигипертензивных препаратов могут иметь благоприятные эффекты, не зависящие от их влияния на АД.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Vascular Health and Risk Management 2010; 6

Перевел с англ. Алексей Терещенко





Мікардіс – єдиний сартан для захисту Ваших пацієнтів із гіпертензією та ризиком серцево-судинних ускладнень^{1,2}



Посилання: 1. The ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559 2. Committee for medical products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Micardis. Doc.Ref.EMA/CHMP/676934/2009 (на счень 2011).
 Реєстраційне свідоцтво: UA/2681/01/01, UA/0465/01/02.
 Представництво компанії Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ:
 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05.
 MIC35/03/11

МІКАРДІС

ТЕЛМІСАРТАН



Сила та захист