

Д. Галзерано, К. Капагроссо, С. Ди Мишель, А. Галзерано, П. Папарелло, Д. Лама, К. Гаудио, Италия

Новые стандарты в лечении артериальной гипертензии и ведении кардиоваскулярного риска: фокус на телмисартан

Продолжение. Начало в № 13-14/2011

Кардиопротекторные эффекты телмисартана

Полученные на сегодня доказательства свидетельствуют о наличии у телмисартана плеiotропных эффектов, включающих уменьшение эндотелиальной дисфункции и ГЛЖ, нефропротекцию как у больных АГ, так и у пациентов с нормальным АД, улучшение ряда метаболических параметров и потенциальное благоприятное действие у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Телмисартан и эндотелиальная функция

Одним из механизмов, благодаря которым телмисартан может предотвращать повреждение органов-мишеней, является уменьшение и обратное развитие эндотелиальной дисфункции — ключевого признака поражения сосудов, частично обусловленного окислительным стрессом. В эксперименте телмисартан снижал продукцию супероксиданиона, активность НАДФ-оксидазы и маркеров окислительного стресса, а также уменьшал площадь атеросклеротических очагов (T. Takaya et al., 2006).

Окислительный стресс способствует образованию конечных продуктов гликозилирования (AGE), которые наравне со своими располагающимися на поверхности клетки рецепторами (RAGE) являются ведущей причиной микрососудистого повреждения, сопровождающего гипергликемию при СД. В культуре эндотелиальных клеток телмисартан предотвращал индуцированное ангиотензином II повышение экспрессии RAGE (K. Nakamura et al., 2005).

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) представляет собой митоген, повышающий свою активность под действием окислительного стресса и различных воспалительных стимулов. PDGF продуцируется гладкомышечными клетками и относится к наиболее сильным факторам роста, которые принимают участие в прогрессировании макроангиопатии, в частности при СД. В культуре перидитов сетчатки телмисартан уменьшал окислительный стресс, индуцированный ангиотензином II, и таким образом подавлял экспрессию PDGF-B (S. Amano et al., 2003).

Клинические доказательства улучшения эндотелиальной функции под влиянием телмисартана были получены в исследовании TRENDY (Schmeider et al., 2007). У пациентов с легкой и умеренной АГ и нормо- или микроальбуминурией телмисартан 40 мг и рамиприл 5 мг улучшали эндотелиальную функцию, оцениваемую путем измерения почечного тока плазмы в ответ на введение N^G-монометил-L-аргинина ацетата. Другой показатель эндотелиальной функции — потокзависимая дилатация плечевой артерии — улучшался на 36% в группе рамиприла 2,5 мг, на 96% в группе телмисартана 40 мг и на 111% при назначении комбинации этих препаратов пациентам с нормальным АД и хорошо контролируемым СД 2 типа, но без ИБС, дисфункции левого желудочка и микроальбуминурии (P. Symeonides et al., 2005).

Телмисартан и жесткость артерий

Снижение эластичности артерий — значимый фактор риска кардиоваскулярной смерти. В экспериментальных условиях введение ангиотензина II вызвало увеличение жесткости артерий, при этом предварительное назначение телмисартана значительно уменьшало данный ответ (N.M. Vingerhoedt et al., 2003). У пациентов с СД 2 типа и АГ прием телмисартана в дозе 40 мг на протяжении 3 нед сопровождался уменьшением жесткости артерий, оцениваемой по скорости пульсовой волны (R. Asmar et al., 2003). В исследовании Uchida и соавт. (2004) было установлено, что скорость пульсовой волны под действием телмисартана улучшается в большей степени, чем этого можно было ожидать вследствие снижения АД.

Метаболические эффекты телмисартана

Такие факторы кардиоваскулярного риска, как АГ и дислипидемия, широко распространены среди больных СД 2 типа. В свою очередь, СД повышает кардиоваскулярный риск в такой же степени, как и перенесенный инфаркт миокарда у пациентов без СД.

Результаты клинических исследований с участием пациентов с АГ единогласно указывают на то, что телмисартан повышает чувствительность к инсулину и улучшает липидный профиль. У больных СД 2 типа и легкой АГ телмисартан 40 мг значительно более эффективно, чем эпросартан 600 мг, снижал уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (G. Derosa et al., 2004). В другом исследовании с участием больных СД 2 типа телмисартан 40 мг значительно превосходил нифедипин GITS по снижению общего холестерина и холестерина ЛПНП (G. Derosa et al., 2004). Благоприятное влияние телмисартана на липидные параметры также было показано в постмаркетинговом исследовании, в рамках которого пациенты с нормальным обменом глюкозы и больные СД получали телмисартан 40 или 80 мг на протяжении 1 года (M.C. Michel et al., 2004). В этом исследовании уровни триглицеридов и общего холестерина снизились соответственно на 17,4 и 16,4 мг/дл в общей популяции и на 22,7 и 23,87 мг/дл у пациентов с гиперхолестеринемией. Среди больных СД эти показатели снизились на 22,7 и 17,4 мг/дл соответственно.

У пациентов с СД 2 типа телмисартан способен улучшать показатели гликемического контроля, такие как гликозилированный гемоглобин (S. Nonjo et al., 2005; R. Negro et al., 2006) и инсулин (Y. Miura et al., 2005). Уменьшение инсулинорезистентности при лечении телмисартаном продемонстрировано и у пациентов без СД (J.M. Nagel et al., 2006; R.A. Benndorf et al., 2006). У пациентов с АГ и метаболическим синдромом телмисартан 80 мг уменьшал инсулинорезистентность, оцениваемую по индексу НОМА, значительно в большей степени, чем лосартан 50 мг (C. Vitale et al., 2005). Кроме того, лечение телмисартаном сопровождалось снижением уровня гликозилированного гемоглобина и улучшением толерантности к глюкозе.

Телмисартан и почечная дисфункция

Блокада PАС позволяет замедлить или остановить прогрессирование заболевания почек путем снижения клубочкового давления, уменьшения окислительного стресса и воспаления. Доказательства нефропротекторных свойств телмисартана были получены в исследованиях, результаты которых продемонстрировали благоприятные эффекты препарата на функцию почек на протяжении почечного континуума начиная со стадии эндотелиальной дисфункции.

В исследовании TRENDY у пациентов с СД 2 типа телмисартан не только улучшал функцию почечного эндотелия, но и сохранял функцию почек (R.E. Schmeider et al., 2007). По сравнению с рамиприлом телмисартан значительно улучшал ток плазмы в почках, уменьшал резистентность сосудов и альбуминурию.

В исследовании DETAIL были установлены отдаленные благоприятные эффекты телмисартана на почечную функцию пациентов с СД 2 типа и микро- или макроальбуминурией (A.H. Barnett et al., 2004).

В исследовании L. Vogt и соавт. (2005) у пациентов с изолированной систолической АГ и нормальным обменом глюкозы телмисартан по сравнению с ГХТЗ уменьшал альбуминурию. В исследовании J. Redon и соавт. (2005) после 12 мес приема телмисартана микроальбуминурия у пациентов с АГ уменьшилась на 69%. Работы T. Hannedouche и соавт. (2001) и A. Cupisti и соавт. (2003) подтвердили, что

телмисартан уменьшает макроальбуминурию у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью.

На сегодня завершено несколько масштабных клинических исследований, продемонстрировавших благоприятное влияние телмисартана на почечную функцию.

В исследовании INNOVATION, проводившееся в Японии, включали пациентов с нормальным АД и больных АГ (H. Makino et al., 2007). На протяжении периода терапии в среднем 1,3 года телмисартан в дозах 40 и 80 мг по сравнению с плацебо значительно уменьшил частоту перехода микроальбуминурии в явную нефропатию (макроальбуминурию). Снижение частоты перехода в макроальбуминурию оставалось значимым после поправки на изменение САД у пациентов с исходно нормальным АД, что указывает на наличие у телмисартана АД-независимых эффектов.

В двух похожих исследованиях, AMADEO и VIVALDI, оценивали влияние телмисартана на макроальбуминурию. В AMADEO после 52 нед терапии телмисартан снижал соотношение белка к креатинину в моче значительно больше, чем лосартан (на 29 vs 20% от исходного значения; p=0,03), несмотря на одинаковый контроль АД (G. Bakris et al., 2008). Этот результат служит еще одним доказательством существования различий внутри класса БРА, которые связаны с АД-независимыми эффектами. В исследовании VIVALDI телмисартан 80 мг обеспечивал такое же снижение экскреции белка с мочой (на 33% по сравнению с исходной), как и валсартан 160 мг (J. Galle et al., 2008). Результаты данных исследований указывают на то, что телмисартан может замедлять прогрессирование диабетической нефропатии.

Гипертрофия левого желудочка

Наличие ГЛЖ у пациентов с АГ практически утраивает риск развития ИБС и инсульта и сопровождается примерно в 7 раз более высокой вероятностью развития сердечной недостаточности. В свою очередь, уменьшение массы левого желудочка (МЛЖ) позволяет значительно снизить кардиоваскулярный риск. Ключевая роль в гипертрофии миокарда принадлежит ангиотензину II, который вызывает трофический ответ вследствие повышения АД и оказывает прямое пролиферативное действие. В многочисленных исследованиях было показано, что телмисартан уменьшает МЛЖ. Например, у пациентов с АГ телмисартан снижал МЛЖ с 151,6 до 135,1 г/м² преимущественно за счет уменьшения толщины стенки левого желудочка (O.V. Ivanova et al., 2005). По эффективности в уменьшении ГЛЖ телмисартан сравнивался с другими антигипертензивными средствами, в том числе диуретиками, β-блокаторами и другими БРА. Телмисартан 80 мг превосходил ГХТЗ 25 мг, значительно больше уменьшая МЛЖ на каждый процент снижения АД (J.V. McGill, P.A. Reilly, 2001). Телмисартан 80 мг эффективнее уменьшал МЛЖ, чем карведилол 25 мг, несмотря на отсутствие различий между препаратами в снижении среднесуточного САД/ДАД (D. Galzerano et al., 2005). Добавление телмисартана к рамиприлу обеспечивало дополнительное положительное влияние на МЛЖ, притом что по степени снижения АД группы монотерапии и комбинированного лечения не различались (J. Petrovic et al., 2005).

Фибрилляция предсердий

По данным метаанализа, проведенного Healey и соавт. (2005), у пациентов с сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка БРА и ингибиторы АПФ позволяют эффективно предотвращать фибрилляцию предсердий (ФП). На сегодня доказано, что PАС играет важную роль в развитии и рецидивах ФП. Повышая АД и внутрисердечное давление в предсердиях, PАС способствует их структурному ремоделированию. Аритмогенное ремоделирование предсердий под действием PАС развивается в результате

ускорения коронарного атеросклероза, увеличения продукции активных форм кислорода и фиброза предсердий. Блокада PАС может предотвращать дилатацию левого предсердия, фиброз предсердий и снижение скорости проведения.

Существует несколько клинических сценариев профилактики ФП у пациента с АГ (например, при отсутствии эпизодов ФП в анамнезе; у больных с персистирующей ФП, не нуждающихся в какой-либо противоритмической терапии; у пациентов с ФП, получающих противоритмическую терапию с целью поддержания синусового ритма после кардиоверсии). Результаты предыдущих исследований показали, что подавление PАС с помощью БРА или ингибиторов АПФ может предотвращать развитие ФП у пациентов без эпизодов ФП в анамнезе (K. Watchtelt et al., 2005) и у больных АГ с рецидивом ФП после кардиоверсии, получающих противоритмическую терапию (A.H. Madrid et al., 2002).

Мы провели исследование, целью которого было сравнить эффективность телмисартана и карведилола в профилактике рецидива ФП (D. Galzerano et al., 2007). В исследовании приняли участие 154 пациента с АГ и недавним анамнезом ФП, не нуждавшиеся в противоритмической терапии. Эпизод ФП был зарегистрирован у 14,2% (10/70) пациентов, получавших телмисартан, и у 37% (23/62) больных, которые принимали карведилол ($p < 0,005$). Помимо профилактики рецидива ФП, телмисартан по сравнению с карведилолом значительно продлевал время до эпизода ФП. Различия в частоте новых эпизодов ФП между группами терапии не зависело от изменений АД и размеров левого желудочка, хотя в группе телмисартана наблюдались более выраженные уменьшения МЛЖ. Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать профилактическое действие телмисартана как фармакологический эффект. В целом накопленные на сегодня данные свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ телмисартан положительно влияет на электрическое и структурное ремоделирование сердца.

Цереброваскулярные заболевания

С каждым повышением САД на 2 мм рт. ст. риск инсульта возрастает на 10%. Ангиотензин II не только принимает участие в контроле АД и водного баланса, но и вносит непосредственный вклад в патогенез инсульта путем стимуляции АТ₁-рецепторов в головном мозге. Терапия БРА предотвращает ишемический эффект ангиотензина II, опосредуемый АТ₁-рецепторами, и стимулирует незанятые АТ₂-рецепторы, благодаря чему улучшение кровоснабжения головного мозга. В экспериментальных условиях введение БРА в желудочки головного мозга в течение 5 дней индуцировало возобновление роста нейронов после церебральной ишемии и уменьшало экспрессию факторов транскрипции c-Fos и c-Jun, которые ассоциируются с апоптозом и нейрогенерацией. На сегодня доказательства благоприятных эффектов телмисартана при цереброваскулярных заболеваниях получены в исследованиях на животных.

У крыс телмисартан способен проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать эффекты экзогенного ангиотензина II (P. Gohlke et al., 2001). В дозах, не оказывающих влияния на АД, телмисартан отсрочивал развитие инсульта у животных с АГ (J. Xu et al., 2002). Телмисартан нивелировал сосудосуживающий эффект ангиотензина II (который вместо этого оказывал сосудорасширяющий эффект) в артериолах головного мозга (J.M. Vincent et al., 2005) и предотвращал ремоделирование церебральных артерий, возникающее при АГ (F. Dupuis et al., 2005).

Влияние телмисартана на инсульт еще предстоит продемонстрировать в будущих клинических исследованиях, однако уже сегодня доказана способность препарата положительно воздействовать на когнитивную функцию при АГ. У пожилых пациентов с АГ комбинация телмисартан 80 мг + ГХТЗ не только обеспечивала более эффективный контроль

по сравнению с лизиноприлом 20 мг/ГХТЗ, но и значительно улучшала результаты тестов по оценке когнитивной функции (R. Fogari et al., 2006).

Клинические исследования телмисартана с жесткими конечными точками

Программа ONTARGET состояла из двух крупных долгосрочных двойных слепых международных клинических испытаний с жесткими конечными точками — исследования ONTARGET и параллельного исследования TRANSCEND.

В исследовании ONTARGET сравнивали телмисартан 80 мг с рамиприлом 10 мг и комбинацию этих препаратов с монотерапией рамиприлом. Первичная конечная точка включала кардиоваскулярную смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и госпитализацию вследствие застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Вторичными конечными точками были новые случаи ЗСН, кардиоваскулярная реваскуляризация, новые случаи СД, снижение когнитивной функции/деменция, новые случаи ФП и нефропатия. В исследовании ONTARGET включали пациентов, которые могли переносить терапию ингибиторами АПФ, а в исследовании TRANSCEND телмисартан сравнивали с плацебо на фоне наилучшей стандартной терапии у больных, не переносящих этот класс препаратов, с использованием тех же конечных точек, что и в ONTARGET.

В исследовании ONTARGET первичная конечная точка была зарегистрирована у 1423 пациентов (16,7%) в группе телмисартана, 1412 больных (16,5%) в группе рамиприла и 1386 (16,3%) участников, получавших комбинированную терапию (ONTARGET Investigators, 2008). Телмисартан как минимум не уступал рамиприлу, в то же время комбинация препаратов не оказала дополнительного протекторного эффекта. Результаты по вторичным конечным точкам, таким как ИМ, инсульт и смерть от кардиоваскулярных причин, были сопоставимыми с таковыми по первичной конечной точке.

Несмотря на то что пациенты с непереносимостью ингибиторов АПФ исключались из участия в исследовании, 360 больных группы рамиприла прекратили прием препарата вследствие кашля (в группе телмисартана таких пациентов было всего 93). Ангионевротический отек стал причиной досрочной отмены терапии у 25 больных группы рамиприла и у 10 пациентов группы телмисартана. Частота кашля и ангионевротического отека в группе комбинированной терапии также была выше по сравнению с таковой в группе телмисартана. По сравнению с группой монотерапии рамиприлом в группе комбинированного лечения значительно больше пациентов досрочно завершили исследование вследствие гипотензивных симптомов, диареи или нарушения почечной функции. Частота этих событий также была выше по сравнению с группой монотерапии телмисартаном, однако статистический анализ данного сравнения не проводился.

На основании результатов ONTARGET телмисартан стал первым и единственным БРА с доказанными кардиоваскулярными протекторными эффектами в широкой популяции пациентов, относящихся к группе высокого риска. По эффективности телмисартан как минимум не уступал рамиприлу и в то же время ассоциировался со значительно более низкой частотой кашля и ангионевротического отека. Комбинированный прием телмисартана и рамиприла не сопровождался дополнительными полезными эффектами по сравнению с лечением этими препаратами в монотерапии. По мнению авторов публикации результатов ONTARGET, выбор между телмисартаном и рамиприлом «будет зависеть от предпочтений пациента и врача и индивидуальной чувствительности к отдельным побочным эффектам».

В исследовании TRANSCEND телмисартан хорошо переносился больными, которые были не способны переносить ингибиторы АПФ. Несмотря на то что снижение первичной конечной точки (включавшей госпитализации вследствие

сердечной недостаточности) не достигло статистической значимости, было зафиксировано достоверное снижение комбинированной конечной точки, включавшей кардиоваскулярную смерть, ИМ и инсульт, на 13% (TRANSCEND Investigators, 2008). Приверженность к лечению телмисартаном была высокой и лучшей, чем в группе сравнения, в которой больные получали стандартную терапию. Значительно лучшие переносимость и комплаенс, наблюдавшиеся при лечении телмисартаном в исследованиях ONTARGET и TRANSCEND, безусловно, являются огромным преимуществом для пациентов группы высокого риска, большинство которых нуждается в пожизненной антигипертензивной терапии.

Потенциальную церебропротекторную эффективность телмисартана изучали в 4-летнем исследовании PROFESS, в котором 20 тыс. пациентов, перенесшие ишемический инсульт, получали телмисартан или плацебо на фоне стандартной терапии, включавшей антигипертензивные средства с целью контроля АД (H.C. Diener et al., 2007). Первичной конечной точкой было время до повторного инсульта; вторичные конечные точки включали развитие сосудистого события, включая кровотечения, и ЗСН. В отношении первичной конечной точки была отмечена тенденция в пользу телмисартана. Статистический анализ показал, что после исключения первых 6 мес терапии частота повторного инсульта и крупных сосудистых событий была значительно ниже в группе телмисартана.

Выводы

Благодаря уникальным фармакологическим свойствам антигипертензивный эффект телмисартана более выражен и длится дольше, чем таковой многих других средств, снижающих АД. По сравнению с антигипертензивными препаратами других классов телмисартан значительно лучше переносится. В комбинации с ГХТЗ или амлодипином он обеспечивает более выраженное снижение АД, чем лечение соответствующими препаратами в монотерапии, при этом указанные комбинации хорошо переносятся. Высокая антигипертензивная эффективность телмисартана позволяет ожидать от лечения этим препаратом лучшей защиты от кардиоваскулярных событий.

Появляется все больше доказательств того, что телмисартан и другие БРА обеспечивают благоприятные эффекты на различных этапах кардиоваскулярного и почечного континуума, которые нельзя объяснить одним лишь снижением АД. В исследовании ONTARGET было продемонстрировано, что у пациентов группы высокого риска телмисартан в отношении кардиоваскулярной протекции как минимум не уступает рамиприлу, но при этом лучше переносится и ассоциируется с более высокой приверженностью к лечению; последнее является особенно значимым преимуществом при долгосрочном, как правило, пожизненном ведении кардиоваскулярного риска.

Свойства телмисартана и клинические доказательства его эффективности позволяют рассматривать его как препарат выбора для монотерапии АГ у пациентов с легким и умеренным повышением АД и как предпочтительную основу для комбинированной антигипертензивной терапии. Результаты исследований ONTARGET и TRANSCEND демонстрируют, что при назначении в дополнение к другим препаратам телмисартан обеспечивает значимый протекторный эффект. Благодаря влиянию на кардиоваскулярные конечные точки и исключительно хорошей переносимости телмисартан может рассматриваться как потенциальное лечение для пациентов с сосудистыми заболеваниями и СД независимо от их способности переносить ингибиторы АПФ.

Vascular Health and Risk Management 2010; 6: 113-133

Перевел с англ. Алексей Терещенко





Мікардис® – доведений захист Ваших пацієнтів з гіпертензією та серцево-судинними факторами ризику^{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/CMP/676934/2009 (на счень 2011).

Рестраційне 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.

MIC42/08/11

МІКАРДИС

ТЕЛМІСАРТАН



Сила та захист