

Б.И. Джагдут, кафедра кардиологии, медицинский факультет, Университет Альберта, г. Эдмонтон, Канада

Клиническая эффективность телмисартана в контроле артериального давления и снижении сосудистого риска у пациентов пожилого возраста

Продолжение. Начало в № 21 / 2011 г.

Блокаторы АТ₁-рецепторов в снижении кардиоваскулярного риска

Ингибиторы АПФ не могут препятствовать неблагоприятным эффектам ангиотензина II, продуцируемого в сердце, сосудах и других тканях по АПФ-независимым механизмам. Поэтому способность БРА блокировать ангиотензин II селективно, на уровне АТ₁-рецепторов, обеспечивая таким образом более полное ингибирование РАС, является важным преимуществом этих препаратов перед ингибиторами АПФ. Кроме того, в отличие от БРА ингибиторы АПФ повышают уровень брадикардии путем подавления его деградации, что способствует не только вазодилатации, но и развитию таких побочных эффектов, как кашель и ангионевротический отек (до 20% пациентов, особенно часто у женщин). БРА способны активировать незанятые рецепторы ангиотензина II 2 типа (АТ₂), благодаря чему улучшается вазодилатация. Помимо нивелирования негативных эффектов ангиотензина II, БРА могут проявлять протекторные свойства, аналогичные таковым ингибиторов АПФ. В рандомизированных клинических исследованиях было установлено, что у пациентов с АГ БРА эффективно контролируют АД и хорошо переносятся.

У пациентов с СН применение ингибиторов АПФ проблематично в связи с тем, что вследствие повышения уровней ангиотензина II могут усугубляться симптомы сердечной дисфункции. В то же время в исследованиях с участием больных АГ показано, что БРА, в частности лосартан и валсартан, снижают АД так же эффективно, как и ингибиторы АПФ. У пациентов с кашлем, вызванным ингибиторами АПФ, этот побочный эффект развивается значительно реже при лечении БРА. У больных с СН и низкой фракцией выброса, не переносящих ингибиторы АПФ или уже получающих терапию этими препаратами, БРА уменьшают риск смерти и госпитализации по сравнению с таковым при приеме плацебо. В исследовании LIFE у пациентов группы высокого кардиоваскулярного риска с АГ и гипертрофией левого желудочка препарат группы БРА по сравнению с β-блокатором снижал частоту сосудистых событий. В целом результаты этого и многих других исследований продемонстрировали, что БРА в отношении кардиоваскулярной протекции являются эффективной и хорошо переносимой альтернативой ингибиторам АПФ.

В исследованиях OPTIMAAL и VALIANT БРА лосартан и валсартан соответственно сравнивали с ингибитором АПФ каптоприлом у пациентов с признаками СН, которые развились в первые 10 дней после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). В OPTIMAAL критерий как минимум не уступающей эффективности БРА достигнут не был; более того, после наблюдения в течение в среднем 2,7 года в группе лосартана отмечено увеличение кардиоваскулярной смертности. В исследовании VALIANT валсартан в отношении смертности и комбинированной конечной точки (фатальные + нефатальные сосудистые события) был не лучше и не хуже препарата сравнения. Метаанализ, включивший 54 254 пациента — участника 11 исследований, показал возможное увеличение риска ИМ при лечении БРА по сравнению с терапией плацебо, а также с другой активной терапией (Volpe et al., 2005). В то же время в другом метаанализе, охватившем 55 050 участников 11 исследований, в которых БРА сравнивались с плацебо или активным препаратом, было установлено, что БРА уменьшают риск развития инсульта, не снижают общую смертность и повышают частоту ИМ на 8% (Strauss, Hall, 2006). Следует отметить,

что в последующие годы сомнения в эффективности и безопасности БРА были развеяны в значительной мере благодаря положительным результатам, полученным в программе клинических испытаний телмисартана ONTARGET/TRANSCEND.

Телмисартан в лечении АГ и снижении кардиоваскулярного риска

Телмисартан — активный при пероральном приеме селективный антагонист АТ₁-рецепторов, не обладающий АТ₁-агонизмом и не взаимодействующий с другими рецепторами, которые принимают участие в регуляции работы кардиоваскулярной системы. В исследованиях с использованием различных экспериментальных моделей было продемонстрировано, что телмисартан проявляет более мощное антигипертензивное действие, чем лосартан, и при этом уменьшает гломерулосклероз и гипертрофию миокарда. Телмисартан обладает длительным периодом полужизни в плазме и, соответственно, продолжительной антигипертензивной активностью. В клинических исследованиях было установлено, что телмисартан, назначаемый в дозе 80 мг 1 раз/сут, является очень эффективным в снижении диастолического АД, при этом фармакокинетика препарата у пожилых и более молодых здоровых добровольцев не различалась.

Потенциальные проблемы при лечении АГ у пациентов пожилого возраста

Лечение АГ у пожилых больных представляет более трудную задачу по сравнению с терапией более молодых пациентов, что обусловлено возрастзависимыми биологическими и патофизиологическими изменениями и ассоциированными коморбидностью и полипрагмазией (табл. 3). Сопутствующие заболевания, чаще всего ожирение, метаболический синдром и СД, не только усугубляют течение кардиоваскулярной патологии, но и осложняют лечение. Полипрагмазия неизбежно приводит к лекарственным взаимодействиям. Типичный пожилой больной (в возрасте 65 лет и старше) принимает 2-6 рецептурных и 1-4 безрецептурных лекарственных средств (ЛС). Добавление каждого нового ЛС значительно повышает риск развития побочных эффектов. Подсчитано, что вероятность побочных эффектов любого препарата повышается в среднем на 6% при добавлении второго ЛС, на 50% при приеме с 5 другими ЛС и на 100% при комбинации с 8 и более ЛС. Возрастзависимые изменения гастроинтестинального тракта, содержания жиров и воды в организме, функции печени и почек у пожилых пациентов модифицируют фармакокинетику ЛС, в том числе абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию. Помимо когнитивных нарушений и общей слабости, у пожилых больных часто наблюдается

Таблица 3. Основные проблемы при проведении антигипертензивной терапии у пациентов пожилого возраста
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Предрасположенность к постуральной гипотензии • ↑ Усугубление гипотензии • ↑ Нарушение равновесия и проприорецепции • ↑ Предрасположенность к развитию синдрома слабости синусового узла и брадикардии • ↑ Побочные реакции на препарат, ↓ приверженность к лечению • ↑ Риск лекарственных взаимодействий • ↑ Измененная фармакокинетика, нарушенный метаболизм и замедленный клиренс лекарственных препаратов • ↑ Предрасположенность к почечной дисфункции • ↑ Нарушенная экскреция натрия и воды • Измененный ответ на диуретики, ингибиторы АПФ, β-блокаторы и инотропы
Примечание: ↑ — повышение, ↓ — снижение.

притупленный ответ на диуретики, ингибиторы АПФ, β-блокаторы и препараты, обладающие положительным инотропным эффектом; у них чаще развиваются почечная дисфункция, задержка натрия и воды и постуральная гипотензия; повышается риск гипотензии при лечении ингибиторами АПФ, β-блокаторами, БРА, нитратами, гидралазином и диуретиками. Психологические изменения, развивающиеся при старении, требуют применения особого подхода к фармакотерапии АГ, ИМ и СН у пожилых людей. Учитывая возрастзависимые изменения (табл. 3) и влияние сопутствующих заболеваний, терапию следует максимально индивидуализировать.

Телмисартан в лечении АГ у пациентов пожилого возраста

Благодаря своему фармакодинамическому профилю телмисартан удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к идеальному антигипертензивному препарату для применения в пожилом возрасте.

В 26-недельном многоцентровом исследовании TEES с участием 278 пожилых больных (в возрасте 65 лет и старше, средний возраст — 71 год), страдающих первичной АГ, Karlber и соавт. использовали схему с осторожной титрацией телмисартана начиная с 20 мг с повышением до 40 и 80 мг/сут либо эналаприла начиная с 5 мг с повышением до 10-20 мг/сут в зависимости от ответа АД; если дозы 80 мг было недостаточно, дополнительно назначали гидрохлортиазид. Важно отметить, что повышение дозы телмисартана и эналаприла осуществляли с интервалом 4 нед до тех пор, пока минимальное диастолическое АД в положении лежа не снижалось <90 мм рт. ст., и только через 12 нед больным, у которых АД не контролировалось на монотерапии, в схему лечения добавляли гидрохлортиазид 12,5-25 мг 1 раз/сут. Результаты исследования показали, что обе схемы терапии обеспечивали эффективное снижение АД на протяжении всего 24-часового интервала по данным амбулаторного мониторинга АД. Обе схемы также характеризовались хорошей переносимостью, однако в группе эналаприла частота кашля была более чем в 2 раза выше по сравнению с таковой в группе телмисартана (16 vs 6,5% соответственно). В целом результаты данного исследования свидетельствуют, что в лечении АГ у пожилых пациентов телмисартан по эффективности как минимум не уступает эналаприлу, но значительно лучше переносится (Karlber et al., 1999).

Телмисартан и частичный агонизм к PPARγ

Помимо ингибирования РАС, телмисартан действует как селективный частичный агонист PPARγ — внутриклеточных ядерных гормональных рецепторов, участвующих в регуляции метаболизма жиров и углеводов. Открытие этого уникального свойства телмисартана позволило рассматривать его как перспективный препарат в лечении пожилых пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и СД 2 типа. В многочисленных исследованиях было установлено, что лиганды PPARγ улучшают чувствительность к инсулину, снижают уровни триглицеридов, замедляют прогрессирование атеросклероза, уменьшают сосудистые и кардиальные эффекты АГ и способствуют периферической вазодилатации.

Тиазолидиндионы (глитазоны), являющиеся лигандами PPARγ, одобрены для лечения СД 2 типа, однако эти препараты при использовании в монотерапии не способны контролировать АД при АГ и могут вызывать увеличение веса, отеки и СН. Несмотря на сообщаемые положительные эффекты пиоглитазона и розиглитазона на экспериментальных моделях повреждения вследствие

ишемии-реперфузии и постинфарктного ремоделирования желудочков, впоследствии было установлено, что розиглитазон повышает смертность постинфарктных крыс; это подняло вопрос о безопасности применения данных препаратов у пациентов с СД. Телоанализ клинических исследований выявил повышенный риск развития СН при применении обоих тиазолидиндионов у больных СД 2 типа. В недавно проведенном исследовании было установлено, что у пожилых пациентов с СД, получавших розиглитазон, имел место повышенный риск ИМ, инсульта, СН и смерти по сравнению с таковым у больных того же профиля, которым назначали пиоглитазон (Graham et al., 2010). Указанные побочные эффекты не являются уникальными для тиазолидиндионов, так как наблюдались и при использовании неглитазонных лигандов PPAR γ . Задержка жидкости и СН, индуцируемые тиазолидиндионами, по-видимому, обусловлены не дисфункцией левого желудочка, а повышенной реабсорбцией натрия в почках, которую вызывает активация сигнального пути PPAR γ в собирательных трубочках. В настоящее время оба тиазолидиндиона находятся на рассмотрении в Управлении по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA), и на применение розиглитазона уже наложены ограничения. Консенсус, принятый в 2010 г., гласит, что тиазолидиндионы противопоказаны пожилым пациентам с СД 2 типа и СН III-IV класса и не должны применяться для профилактики сердечно-сосудистых событий.

Исследования с использованием инновационного метода молекулярного моделирования, проведенные Venson и соавт. (2004), позволили установить два важных факта. Во-первых, телмисартан является частичным агонистом PPAR γ и может влиять на активность PPAR γ путем взаимодействия с участками лигандсвязывающего домена, которые не задействуются полными агонистами PPAR γ . Во-вторых, остальные БРА не обладают потенциалом телмисартана взаимодействовать с данными рецепторами и проявляют незначительную активность к PPAR γ или лишены ее вовсе. Блокада PAC при лечении телмисартаном сопровождается подавлением реабсорбции натрия в почках и уменьшением задержки жидкости и отеков, что обуславливает отсутствие вышеуказанных побочных эффектов, характерных для тиазолидиндионов (в частности СН), и позволяет без опасений применять этот препарат у пациентов с СД.

Наличие у телмисартана благоприятных эффектов, опосредованных активностью в отношении PPAR γ , впоследствии было подтверждено в других клинических исследованиях. В сравнительном исследовании телмисартана 40-80 мг и эналаприла 10-20 мг у 250 пациентов с АГ и ранней диабетической нефропатией (возраст >40 лет) было установлено, что на протяжении 5-летнего периода терапии телмисартан в отношении нефропротекции как минимум не уступал эналаприлу (Barnett, 2006). В другом похожем по дизайну исследовании пациенты в возрасте 55-56 лет с АГ и метаболическим синдромом на протяжении 3 мес получали телмисартан 80 мг или лосартан 50 мг, при этом телмисартан обеспечивал значительно более эффективный контроль АД и улучшал чувствительность к инсулину, что согласуется с его частичной активностью в отношении PPAR γ (Vitale et al., 2005). В исследовании Scavola и соавт. (2008) телмисартан (но не эпросартан) повышал синтез оксида азота на уровне, достаточный для замедления старения человеческих эндотелиальных клеток пупочной вены, посредством активации передачи сигналов PPAR γ . В экспериментальном исследовании Saitoh и соавт. (2009)

телмисартан уменьшал окислительный стресс в β -клетках поджелудочной железы; это свидетельствует о том, что у пациентов с СД препарат может сохранять способность секретировать инсулин. В исследовании Jung и соавт. (2009), включившем 39 пациентов с эссенциальной АГ (средний возраст – 61 \pm 6 лет), было установлено, что телмисартан, принимаемый в дозе 80 мг/сут на протяжении 8 нед, эффективно улучшает функцию сосудистого эндотелия и уменьшает жесткость артерий, причем эти эффекты коррелировали с повышением активности PPAR γ .

В целом результаты вышеприведенных исследований позволяют заключить, что телмисартан является одним из наиболее безопасных и эффективных препаратов, подавляющих PAC, для применения у пациентов пожилого возраста.

Обладают ли другие ингибиторы PAC активностью в отношении PPAR γ ?

Среди других БРА только ирбесартан проявляет определенный агонизм к PPAR γ , однако существенно более слабый по сравнению с таковым телмисартана. В проспективном наблюдательном исследовании DO-IT (2007) с участием 3259 пациентов с АГ и метаболическим синдромом или СД продемонстрировано улучшение метаболических параметров после 6 мес приема ирбесартана 150 или 300 мг/сут \pm гидрохлортиазид 12,5 мг/сут, причем улучшение было более выраженным у мужчин и у больных с ожирением. Тем не менее средний возраст участников данного исследования составлял всего 61,5 \pm 10,5 лет.

Нефропротекторное влияние БРА у пациентов с СД 2 типа (в частности, наблюдавшееся в исследовании RENAAL с лосартаном у больных в возрасте 60 \pm 7 лет) наиболее вероятно обусловлено блокадой эффектов ангиотензина II, опосредованных AT $_1$ -рецепторами и, возможно, усилением действия ангиотензина II на AT $_2$ -рецепторы. Широко обсуждаемые нефропротекторные эффекты ингибиторов АПФ при СД 2 типа, очевидно, являются следствием повышения уровня брадикинина и снижения влияния ангиотензина II на AT $_1$ - и AT $_2$ -рецепторы без вовлечения PPAR γ .

Исследование ONTARGET

В исследовании ONTARGET пациенты группы высокого сердечно-сосудистого риска (с заболеваниями сосудов или СД с поражением органов-мишеней) получали телмисартан 80 мг/сут (n=8542), рамиприл 10 мг/сут (n=8576) или комбинацию этих препаратов (n=8502) на протяжении периода в среднем 56 мес. Среди критериев включения был возраст 55 лет и старше. Средний возраст участников, рандомизированных в вышеуказанные группы, составил 66,4 \pm 7,2; 66,4 \pm 7,1 и 66,5 \pm 7,3 года соответственно. По уровню среднего исходного АД (142 \pm 17/82 \pm 10 мм рт. ст.) группы не различались.

По эффективности в предотвращении первичной конечной точки (все случаи сердечно-сосудистой смерти, ИМ и госпитализаций по причине СН), а также ее отдельных составляющих телмисартан как минимум не уступал рамиприлу. В то же время АД в группах телмисартана и комбинированного лечения снижалось сильнее, чем в группе монотерапии рамиприлом. Кроме того, по сравнению с монотерапией рамиприлом монотерапия телмисартаном ассоциировалась со значительно более низкой частотой кашля (1,1 vs 4,2%) и ангионевротического отека (0,1 vs 0,3%), более частыми симптомами гипотензии (2,6 vs 1,7%) и сопоставимой частотой синкопе (0,2%). По сравнению с монотерапией телмисартаном или рамиприлом комбинированный прием данных

препаратов ассоциировался с повышенным риском развития побочных эффектов (симптомы гипотензии – 4,8%; синкопе – 0,3%; нарушение почечной функции – 13,5 vs 10,2%). Гиперкалиемия (уровень калия плазмы >5,5 ммоль/л) наблюдалась у 480 больных, получавших комбинированную терапию, у 287 пациентов группы телмисартана и у 283 участников, получавших рамиприл (p<0,001). Дополнительных благоприятных эффектов комбинированная терапия не оказывала.

Для правильной интерпретации результатов исследования ONTARGET следует акцентировать внимание на ряде моментов. Во-первых, несмотря на то что популяция ONTARGET по сердечно-сосудистому риску в целом соответствовала таковой в исследовании HOPE, приверженность к лечению ингибитором АПФ рамиприлом в ONTARGET была выше соответствующего показателя в HOPE. Во-вторых, частота досрочного прекращения лечения была ниже, а комплаенс – выше в группе телмисартана по сравнению с таковыми в группе рамиприла. В предыдущих рандомизированных клинических испытаниях непереносимость ингибиторов АПФ наблюдалась у 20% пациентов. В-третьих, в исследовании VALIANT также была показана сопоставимая эффективность БРА (валсартана) и ингибитора АПФ (каптоприла), однако критерием включения в данное исследование было наличие дисфункции левого желудочка и постинфарктной СН, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на широкую популяцию пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В-четвертых, в исследовании VALIANT более выраженное снижение АД на фоне комбинированной терапии не ассоциировалось с клинической пользой, вероятно, вследствие повышения риска гипотензии, синкопе, почечной дисфункции и гиперкалиемии. Кроме того, потенциальные преимущества двойной блокады PAC могли нивелироваться сопутствующей терапией β -блокаторами, которые принимали около 55% пациентов. Похожие результаты были получены в исследовании VALHeFT. Наконец, в отличие от исследования SHARM, в котором больным СН к лечению ингибитором АПФ в переменных дозах (<50% от полных доз) добавляли БРА кандесартан, и исследования VALHeFT, в котором у пациентов с СН валсартан сравнивали с плацебо (при этом 90% пациентов группы плацебо получали фоновую терапию ингибиторами АПФ в субмаксимальных дозах), в исследовании ONTARGET комбинированная терапия была эффективнее плацебо.

В целом результаты ONTARGET показали, что в возрастной группе больных полнотазовая комбинированная терапия БРА и ингибитором АПФ не имеет дополнительных преимуществ. Так как эти препараты являются мощными вазодилататорами, при их сочетанном приеме требуется осторожная титрация дозы для предотвращения гипотензии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Следует помнить о том, что при остром ИМ как в экспериментальных, так и в клинических условиях был продемонстрирован парадоксальный неблагоприятный эффект чрезмерного снижения АД и гипоперфузии, имеющий вид J- или U-кривой, при лечении вазодилататорами. С высокой вероятностью это справедливо и для АГ, тем более у пожилых больных с их физиологически повышенной жесткостью сердца и сосудов, что, однако, нуждается в подтверждении в рандомизированном контролируемом исследовании.


Перевел с англ. Алексей Терещенко

Продолжение следует.

3



Телмісартан – єдиний БРА, затверджений FDA та EMEA, не тільки для лікування артеріальної гіпертензії, але й для профілактики кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з високим атеротромботичним ризиком і ЦД 2 типу^{1,2}



МІКАРДИС
ТЕЛМІСАРТАН
Сила та захист

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-authorization summary of positive opinion for Micardis. Doc Ref. EMEA/CHMP/67693/4/2009 (на сенью 2011).
Регістраційне свідоцтво: UA/2681/01/01, UA/0465/01/02.
Представництво компанії Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ:
01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05.
MIC42/08/11