

cardio, vascular & metabolic news

FOCUS!

The latest news, studies and reports.

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 №22 / 2011 г.

Исследование TRANSCEND

В исследовании TRANSCEND телмисартан, назначаемый в дозе 80 мг 1 раз в сутки (n=2954), сравнивали с плацебо (n=2972) у пациентов, не переносящих ингибиторы АПФ, имеющих кардиоваскулярные заболевания или СД с поражением органов-мишеней. Как и в ONTARGET, терапия продолжалась в среднем 56 мес. Средний возраст пациентов составил 66,9 года, исходное АД — 141/82 мм рт. ст. в обеих группах. В исследовании TRANSCEND телмисартан хорошо переносился, но не повлиял на первичную конечную точку ONTARGET (все случаи кардиоваскулярной смерти, ИМ, инсульта и госпитализаций по причине СН). В то же время телмисартан достоверно уменьшил частоту вторичной конечной точки (все случаи кардиоваскулярной смерти, ИМ и инсульта; эта же конечная точка использовалась в исследовании HOPE) по сравнению с плацебо (13,0 vs 14,8% соответственно). Досрочное прекращение терапии реже наблюдалось в группе телмисартана, чем в группе плацебо (21,6 vs 23,8%), преимущественно за счет меньшей частоты гипотензии (0,098 vs 0,54%). Частота таких побочных эффектов, как синкопе (1 vs 0%), кашель (0,51 vs 0,61%), ангионевротический отек (0,07 vs 0,10%) и почечная дисфункция (0,81 vs 0,44%), была низкой и между группами не различалась. В первые 6 мес терапии телмисартан не влиял на частоту госпитализации по причине СН, однако после этого периода наблюдалось отчетливое снижение данного показателя.

Результаты исследования TRANSCEND содержат пять ключевых моментов, заслуживающих комментария. Во-первых, то, что телмисартан не снизил первичную комбинированную конечную точку, но достоверно уменьшил вторичную конечную точку, не включавшую госпитализации по причине СН, следует интерпретировать с осторожностью. Критерием включения в данное исследование была не только непереносимость ингибиторов АПФ, но и отсутствие СН, то есть из участия исключались пациенты с более высоким кардиоваскулярным риском, которые с большей вероятностью могли получить пользу от лечения в отношении СН. Частота госпитализаций по поводу СН в группах телмисартана и плацебо была низкой (4,5 vs 4,3% соответственно), как и частота всех событий, связанных с СН (6,5 vs 6,6% соответственно). Ранее в нескольких рандомизированных клинических исследованиях было продемонстрировано, что ингибиторы АПФ

и БРА уменьшают частоту госпитализаций вследствие СН, однако во всех этих испытаниях участвовали пациенты с СН, гипертрофией левого желудочка либо с высоким риском развития данных состояний. При этом в других исследованиях с ингибиторами АПФ и БРА, включавших больных группы низкого риска, снижения частоты госпитализаций по поводу СН не наблюдалось. В исследовании ONTARGET показатели госпитализации вследствие СН в группах телмисартана и рамиприла не различались (4,6 vs 4,1%). Следует также обратить внимание на важный факт: в исследовании TRANSCEND частота ИМ была почти в 3 раза ниже таковой в исследовании HOPE (1,09 vs 3,06% в год соответственно). Таким образом, популяция исследования TRANSCEND в целом характеризовалась относительно низким риском событий, связанных с СН.

Во-вторых, в исследовании PROfESS, в котором на протяжении 2,5 лет телмисартан сравнивался с плацебо у пациентов с недавно перенесенным инсультом, достоверное преимущество активной терапии в отношении первичной комбинированной конечной точки, как и в TRANSCEND, показано не было. Однако, если объединить результаты данных исследований, что осуществили Yusuf и соавт. (2008), можно увидеть, что в первые 6 мес терапии снижение первичной конечной точки отсутствовало (3,8 vs 3,4%; p=0,074), но после 6 мес наблюдалось статистически значимое ее уменьшение при лечении телмисартаном (9,3 vs 10,8%; p<0,001). Это свидетельствует о том, что для получения пользы от терапии в отношении снижения частоты инсульта и СН в популяции низкого риска терапия телмисартаном должна быть длительной.

В-третьих, исследование HOPE было проведено на целых 5 лет раньше ONTARGET и TRANSCEND, следовательно, фоновая терапия как в группах активных препаратов, так и в группах плацебо существенно различалась (была более качественной в ONTARGET/TRANSCEND). В частности, участники исследования TRANSCEND чаще получали статины, снижающие кардиоваскулярный риск; β-блокаторы и диуретики, влияющие на прогноз при СН, а также антитромбоцитарные препараты, защищающие от развития инсульта. Таким образом, группу плацебо в этом исследовании называть так не совсем корректно, так как пациенты в этой группе получали лучшую на сегодня стандартную терапию.

В-четвертых, несмотря на низкий риск развития СН в исследовании TRANSCEND, частота ИМ была ниже в группе телмисартана (3,9%) по сравнению с группой плацебо (5,0%) и группой ингибитора АПФ в ONTARGET (5,2%). Таким образом, вышеозвученные опасения относительно повышения риска ИМ при лечении БРА к этой популяции пациентов не относятся, по крайней мере, если в качестве БРА будет использован телмисартан.

Наконец, важнейшим результатом исследования TRANSCEND является то, что даже пациенты, у которых ранее развивался ангионевротический отек и другие побочные эффекты ингибиторов АПФ, очень хорошо переносили телмисартан.

Телмисартан и риск инсульта в исследовании PROfESS

В предыдущих исследованиях была показана эффективность ингибиторов АПФ и БРА во вторичной профилактике инсульта. Так, в исследовании PROGRESS у пациентов с АГ снижение АД с помощью ингибитора АПФ и диуретика ассоциировалось с уменьшением риска повторного инсульта. В исследовании HOPE у больных с кардиоваскулярными событиями в анамнезе или СД 2 типа с поражением органов-мишеней ингибитор АПФ уменьшал частоту инсульта при умеренном снижении АД. В исследовании MOSES эпросартан уменьшал риск повторного инсульта по сравнению с блокатором кальциевых каналов, несмотря на сопоставимое снижение АД, а в исследовании ACCESS кандесартан, назначаемый в раннем периоде инсульта, уменьшал показатели смертности, несмотря на отсутствие снижения АД.

В исследовании PROfESS сравнивали телмисартан 80 мг/сут (n=10 146) с плацебо (n=10 186) у больных, недавно перенесших инсульт (менее чем за 90 дней до рандомизации). Пациенты были в возрасте 50 лет и старше, в среднем 66 лет. Исходное АД в обеих группах составило в среднем 144,1/83,8 мм рт. ст. Наблюдение продолжалось 2,5 года. Согласно полученным результатам, в группе телмисартана отмечалась тенденция к снижению частоты повторного инсульта (8,7 vs 9,2%; p=0,23), основных кардиоваскулярных событий (13,5 vs 14,4%; p=0,11) и новых случаев СД (1,7 vs 2,1; p=0,10). По мнению авторов, причины недостижения статистически значимого различия могут заключаться в следующем. Прежде всего, исследование PROfESS было относительно

коротким — 2,5 года — по сравнению с исследованиями HOPE (4,5 года) и PROGRESS (4 года), в которых преимущество активной терапии было достоверным; таким образом, польза от лечения телмисартаном в снижении риска инсульта могла не успеть проявиться. В отношении новых случаев СД, по-видимому, имеет место влияние нескольких сопутствующих факторов, до конца не установленных. Следует отметить, что в единственном крупном исследовании, в котором первичной конечной точкой был СД, лечение ингибитором АПФ рамиприлом не оказывало статистически значимого эффекта (DREAM, 2006).

В исследовании PROfESS также оценивали эффективность профилактического лечения комбинированным препаратом, содержащим 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола и назначаемым 2 раза в сутки (n=10 181), по сравнению с таковой терапией клопидогрелем 75 мг/сут (n=10 151) на фоне приема телмисартана 80 мг/сут (n=10 146) или плацебо (n=10 186) в уменьшении нетрудоспособности и вторичной профилактике инсульта у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Полученные результаты показали, что оба режима антиромбоцитарной терапии одинаково эффективно предотвращали повторные случаи инсульта.

Телмисартан и гипертрофия левого желудочка

В исследованиях ONTARGET и TRANSCEND были получены важные новые данные относительно влияния телмисартана на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском в отсутствие СН. На момент включения распространенность ГЛЖ, определяемой электрокардиографически, составляла 12,4 и 12,7% соответственно. Средний возраст больных с ГЛЖ составлял 66–67 лет. В исследовании TRANSCEND, в котором участвовали пациенты с непереносимостью ингибиторов АПФ, телмисартан значительно уменьшил распространенность ГЛЖ (p=0,0017) по сравнению с плацебо после 2 лет (10,5 vs 12,7%) и после 5 лет терапии (9,9 vs 12,8%) (рис. 2). Важно то, что телмисартан предотвращал появление новых случаев ГЛЖ (рис. 3), при этом по частоте регрессии ГЛЖ группы не различались. В исследовании ONTARGET у пациентов, которые могли переносить ингибиторы АПФ, распространенность ГЛЖ была ниже в группе монотерапии телмисартаном (p=0,07) и в группе

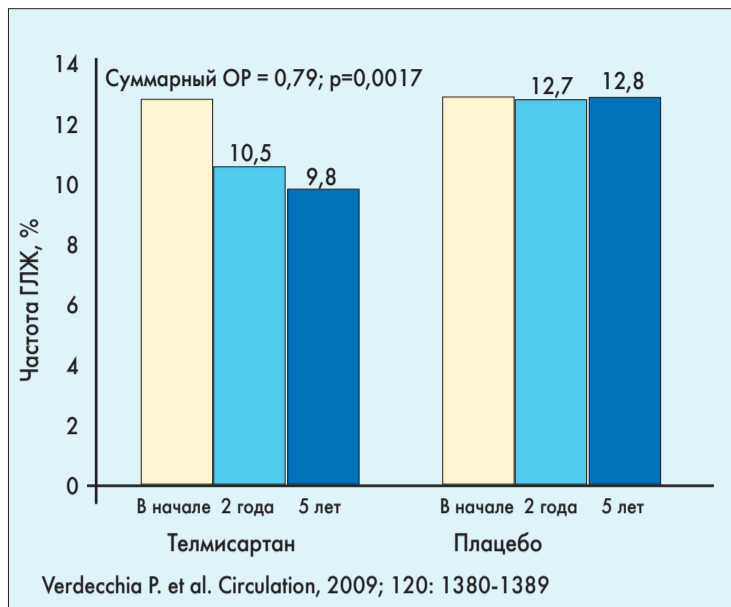


Рис. 2. Распространенность ГЛЖ у участников исследования TRANSCEND

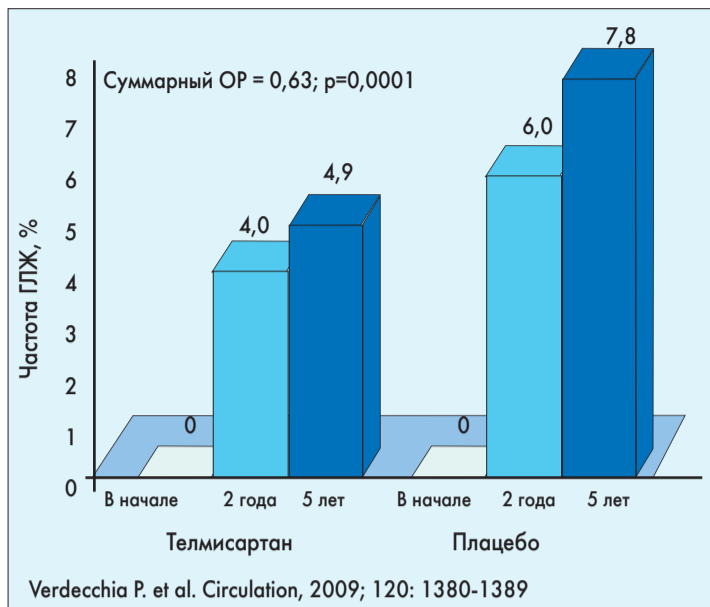


Рис. 3. Новые случаи ГЛЖ у участников исследования TRANSCEND

комбинированного лечения ($p=0,12$) по сравнению с таковой в группе монотерапии рамиприлом, хотя различия не были статистически значимыми. Интересно отметить, что новые случаи ГЛЖ ассоциировались с более высоким риском достижения первичной конечной точки на протяжении исследования. В целом результаты ONTARGET/TRANSCEND показали, что в уменьшении ГЛЖ телмисартан значительно эффективнее плацебо, при этом частота новых случаев ГЛЖ при лечении телмисартаном снижалась на 37%. В то же время комбинированная терапия телмисартаном и рамиприлом по этому показателю не превосходила монотерапию рамиприлом.

Интерпретировать вышеуказанные данные следует с учетом следующих моментов.

1. Пациенты группы плацебо получали интенсивную терапию, за исключением препаратов, блокирующих РАС.

2. В исследовании TRANSCEND уменьшение частоты ГЛЖ при лечении телмисартаном по сравнению с плацебо не сопровождалось снижением частоты СН, а в исследовании ONTARGET данный кардиопротекторный эффект телмисартана не повлиял на первичную конечную точку, что, очевидно, обусловлено низкой распространенностью ГЛЖ на момент включения пациентов в исследование.

3. Отсутствие достоверных различий в частоте регресса ГЛЖ, несмотря на значительное уменьшение количества новых случаев ГЛЖ, при лечении телмисартаном по сравнению с плацебо в исследовании TRANSCEND наиболее вероятно связано с умеренным снижением АД в группе телмисартана. (Следует еще раз

подчеркнуть, что и телмисартан, и плацебо назначались на фоне наилучшего стандартного лечения.)

4. Прогностическая значимость регресса ГЛЖ у пациентов с АГ и СД может быть не такой сильной, как у больных без СД.

5. Неясно, почему в группе телмисартана наблюдалась тенденция к более низкой частоте ГЛЖ по сравнению с группой рамиприла, в то время как в более ранних исследованиях ГЛЖ регрессировала одинаково на фоне приема БРА и ингибиторов АПФ. Из экономических соображений для оценки ГЛЖ использовали электрокардиографические критерии (а не более чувствительные эхокардиографические). Однако в субисследовании ONTARGET, включившем 297 пациентов, магнитно-резонансная визуализация, проведенная исходно и через 2 года терапии, показала отсутствие ГЛЖ у большинства пациентов на момент включения и при этом одинаковое снижение массы левого желудочка во всех трех группах.

6. При исходно существующей ГЛЖ более выраженное уменьшение массы левого желудочка при лечении БРА по сравнению с ингибиторами АПФ может быть обусловлено активацией AT_2 -рецепторов на фоне блокады AT_1 -рецепторов. В гипертрофированном сердце наблюдается повышенная экспрессия AT_2 -рецепторов, активация которых вызывает антипролиферативный и антифибротический эффекты, противодействующие гипертрофии и ремоделированию под влиянием стимуляции AT_1 -рецепторов.

7. Неясно, почему в группе комбинированной терапии наблюдалась тенденция к более низкой распространенности

ГЛЖ по сравнению с группой монотерапии рамиприлом. Можно предположить, что снижение почечной функции на фоне комбинированной блокады РАС привело к уменьшению ГЛЖ. Также существует вероятность того, что регресс ГЛЖ ограничивало снижение стимуляции AT_2 -рецепторов при ингибировании АПФ.

8. Повышение риска первичной конечной точки при наличии ГЛЖ согласуется с результатами исследования HOPE, в котором было продемонстрировано, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, диагностированным по электрокардиографическим вольтажным критериям, является независимым предиктором неблагоприятного исхода. По данным ряда авторов, как при наличии ИБС, так и в ее отсутствие концентрическая ГЛЖ ассоциируется с субэндокардиальной ишемией, которая может вносить вклад в ухудшение прогноза таких больных.

Метаанализ рандомизированных клинических исследований телмисартана при АГ

Недавно проведенный метаанализ рандомизированных клинических исследований, в которых телмисартан сравнивался с ингибиторами АПФ у пациентов с АГ (средний возраст 40-75 лет), показал, что телмисартан обеспечивает более эффективный контроль АД с меньшей частотой побочных эффектов и лучшей переносимостью (Zou et al., 2009).

Выводы

Накопленный массив доказательств, полученных в двух крупнейших исследованиях – ONTARGET и TRANSCEND, а также в других клинических испытаниях

свидетельствует о том, что у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД 2 типа с поражением органов-мишеней БРА телмисартан обеспечивает значительные клинические преимущества, выходящие за рамки простого снижения АД, эквивалентные таковым ингибитора АПФ рамиприла. Так как телмисартан по эффективности как минимум соответствует рамиприлу, но значительно лучше переносится, выбор в пользу телмисартана положительно скажется на комплаенсе, что имеет особенно важное значение у пожилых больных. Таким образом, телмисартан может выступать привлекательной альтернативой ингибиторам АПФ, а у пациентов, не переносящих ингибиторы АПФ, является препаратом выбора. Доказанный факт того, что телмисартан обеспечивает более эффективное снижение АД по сравнению с ингибиторами АПФ, с одной стороны, требует осторожной титрации дозы телмисартана и мониторинга АД у пожилых больных с учетом возрастзависимых изменений, а с другой – позволяет ожидать более эффективной сердечно-сосудистой протекции при условии долгосрочного применения этого препарата. В исследовании TEES, популяция которого состояла исключительно из пациентов пожилого и старческого возраста, с помощью осторожной титрации дозы и мониторинга АД в подавляющем большинстве случаев удалось достигнуть эффективного контроля АД.


Уникальная способность проявлять частичный агонизм к $PPAR\gamma$ является дополнительным преимуществом телмисартана у пожилых пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, СД, ожирением и/или метаболическим синдромом.


Полученные данные о повышении частоты побочных эффектов в отсутствие клинической пользы при одновременном лечении телмисартаном и рамиприлом в полных дозах указывают на то, что у пожилых больных с высоким сердечно-сосудистым риском комбинация БРА с ингибиторами АПФ следует избегать либо применять их с максимальной осторожностью.

Потенциальное значение плеiotропных эффектов телмисартана, не связанных с ингибированием РАС, в отношении уменьшения сердечно-сосудистого риска и предотвращения новых случаев СД заслуживает дальнейшего изучения в тщательно спланированных рандомизированных клинических исследованиях с участием больных в возрасте >65 лет, >75 лет и >85 лет, а также пациентов более молодого возраста.


Перевел с англ. Алексей Терещенко







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

Послання: 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.EMEA/CHMP/676934/2009 (на сьомні 2011).

Регістраційне 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.

MI42/08/11